Estudio y valoración del dolor postoperatorio

Alejandro Miranda Pitchot

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

ALEJANDRO MIRANDA PITCHOT

ESTUDIO Y VALORACION DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Tesis dirigida por el Dr. Miguel Angel Nalda Felipe y presentada en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Barcelona para la obtención del grado de doctor.

BARCELONA, MARZO DE 1989

A LOURDES, SANDRA Y NATALIA

"EL DOLOR, PROLONGACION DE UN CHOQUE MORAL IMPUESTO, ASPIRA A CAMBIAR DE FORMA; ESPERAMOS VOLATILIZARLO HACIENDO PROYECTOS, PREGUNTANDO DETALLES; QUEREMOS QUE PASE POR SUS INNUMERABLES METAMORFOSIS, LO QUE EXIGE MENOS VALOR QUE CONSERVAR EL SUFRIMIENTO TAL COMO ES"

"*En busca del tiempo perdido*"

La Fugitiva

Marcel Proust (1871 - 1922)

SUMARIO

0. TESTIMONIOS DE GRATITUD 0

1. INTRODUCCION 1

2. VALORACION DEL DOLOR 50

3. BASES ANATOMICAS DEL DOLOR 86

4. BASES NEUROFISIOLOGICAS DEL DOLOR 124

5. BASES BIOQUIMICAS DEL DOLOR 147

6. BASES PSICOLOGICAS DEL DOLOR 240

7. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS 264

8. MATERIAL Y METODOS 270

Estudio preliminar 271

Estudio de los pacientes que integran la presente tesis... 287

Protocolo general de trabajo 310

Fase preoperatoria 311

- Características generales 312

- Hábitos personales 315

- Perfil de experiencias quirúrgicas e ingresos 318

- Perfil psicológico 323

- Perfil de patología actual 339

Fase peroperatoria 346

Fase postoperatoria 350

- Perfil de seguimiento primeras 6 horas 351

- Perfil de seguimiento 24 - 48H 355

- Perfil de seguimiento 6° día 364

9. RESULTADOS

Análisis descriptivo..... 368

Tratamiento estadístico..... 390

10. DISCUSION..... 412

11. CONCLUSIONES..... 452

12. BIBLIOGRAFIA

De carácter particular..... 455

De carácter general..... 548

13. ICONOGRAFIA..... 553

Relación de Figuras..... 554

Relación de Tablas..... 710

TESTIMONIOS DE GRATITUD

Agradezco su colaboración a los doctores siguientes:

José Luis Alloza

Enrique Cabarrocas

Roberto Catalá

Rosa Galard

Manuel Gonzalez

José Gomez

Javier Mailán

Jorge Olsina

Daniel Pérez

Simón Schwartz

gracias a la cual ha sido posible la realización de la presente tesis

Agradezco asímismo su colaboración al personal de enfermería:

Dolores Arqués

Carmen Blanco

Teresa Díaz

Josefina Domenech

Carmen Domingo

Aurelia García

Caridad García

Maria de los Angeles González

Gloria González

Marcela Guell

Maria Fe Lázaro

Carmen Molina

Pilar Mombiela

Albina Redol

Ana Puigdomenech

cuya asistencia en la recogida de datos ha supuesto una incalculable ayuda

Agradezco también su colaboración y paciencia a todos y cada uno de los pacientes que han formado parte del presente estudio

Finalmente, quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Doctor Miguel Angel Nalda, quien con sus consejos y orientaciones me ha infundido el ánimo necesario para llevar a cabo la realización de esta tesis doctoral

INTRODUCCION

La Cirugía y la Anestesiología han experimentado a lo largo del presente siglo un avance y un desarrollo espectaculares.

Las técnicas quirúrgicas han alcanzado un considerable nivel de perfección y los cirujanos, apoyándose en unos medios diagnósticos cada vez más fidedignos, una creciente especialización y un material altamente cualificado, abordan en la actualidad intervenciones, que por su complejidad, hubieran sido difícilmente viables hace tan sólo unos años.

La Anestesiología por su parte ha progresado hasta tal punto, que su afirmación como especialidad relevante dentro del mundo médico constituye hoy en día una realidad plenamente confirmada. Su campo de acción ha trascendido ampliamente el acto quirúrgico propiamente dicho y ha pasado a englobar los períodos pre y postoperatorio respectivamente, abarcando la revisión sistemática de todos los pacientes antes de la intervención así como el control riguroso de los mismos durante la fase posquirúrgica. Además, ha extendido su competencia al manejo del Dolor creando a tal efecto Unidades especializadas donde poder llevar a cabo toda clase de terapeúticas encaminadas al alivio del mismo.

Esta pluralidad de funciones ha obligado a los anestesiólogos a desempeñar por un lado el papel de "internistas" del paciente quirúrgico y a convertirse, por el otro, en auténticos especialistas en Algiología a fín de poder satisfacer adecuadamente las exigencias que la Especialidad les ha impuesto.

Todo ello ha contribuido a reafirmar la utilización del término "anestesiólogo" en detrimento del de "anestesista" que ha quedado sin lugar a dudas obsoleto (409).
La colaboración permanente entre anestesiólogos y cirujanos ha propiciado el que ambas especialidades se hayan interesado con frecuencia por idénticos temas relacionados de una u otra manera con su quehacer profesional.
Uno de los temas que ha suscitado mayor interés y preocupación, a juzgar por el gran número de artículos que, en relación con el mismo, han aparecido estos últimos años en la literatura médica, es el del Dolor Postoperatorio.
En términos generales estos artículos contemplan en mayor o menor medida diversos aspectos o cuestiones relacionadas con el dolor que aparece tras las intervenciones quirúrgicas, analizan los diversos factores que intervienen sobre el mismo y estudian diversos métodos terapeúticos capaces de proporcionar una analgesia postoperatoria eficaz. De manera esquemática, todos estos artículos pueden agruparse dentro de los siguientes apartados:

A) Estudio de regímenes analgésicos varios
B) Valoración de diversos métodos de tratamiento
C) Análisis de parámetros farmacocinéticos
D) Investigacion de factores que inciden sobre diversos aspectos del dolor postoperatorio
E) Desarrollo de métodos para la valoración del dolor

Sin embargo, antes de profundizar un poco más en cada uno de los aspectos mencionados anteriormente, conviene resaltar la importancia de tratar el dolor postoperatorio de manera adecuada. Cómo se sabe, en numerosas ocasiones se ha tendido a minimizar esta problemática en razón a ura serie de conceptos erróneos entre los que cabe destacar, según Alexander (I) los siguientes:

1) El dolor es una consecuencia inevitable de todo acto quirúrgico
2) Aún siendo desagradable resulta inocuo y de duración limitada
3) En raras ocasiones alcanza niveles intolerables y si puede ser soportado por algunos lo puede ser por todos
4) Los analgésicos y demás procedimientos terapeúticos empleados para el alivio del dolor comportan determinados tipos de riesgo y en consecuencia deben evitarse siempre que sea posible
5) El alivio puede enmascarar el reconocimiento de complicaciones quirúrgicas postoperatorias y de esta forma convertirse en un peligro potencial para el propio paciente
6) Todo dolor postoperatorio presenta características similares independientemente del tipo y naturaleza de la intervención quirúrgica llevada a cabo
7) La valoración subjetiva por parte del paciente es la única que resulta válida para determinar el grado de dolor

Afortunadamente, estos conceptos han ido perdiendo paulatinamente la vigencia que antes poseían gracias, entre otras muchas causas, a los numerosos trabajos que se han publicado acerca de los múltiples efectos perjudiciales que sobre el Organismo acarrea la persistencia del dolor postoperatorio.

En efecto, una vez finalizado el acto quirúrgico-anestésico, la lesión tisular ocasionada por la intervención persiste un cierto tiempo y es la responsable de la aparición del dolor. Este dolor se genera por mecanismos directos -sección de terminaciones nerviosas a nivel de las diferentes estructuras afectadas por la manipulación quirúrgica- e indirectos -liberación de sustancias algógenas capaces de activar las terminaciones nerviosas encargadas de vehiculizar la sensación nociceptiva-. En el caso de intervenciones abdominales como por ejemplo la colecistectomía, el dolor resultante presenta tres componentes:

a) Componente cutáneo: es un dolor de caracter agudo y en general bién localizado que obedece a la agresión quirúrgica sobre la piel y estructuras adyacentes a la misma.

b) Componente somático profundo: es un dolor de caracter más difuso que puede localizarse a nivel de la estructura afectada o en otra zona de referencia y que obedece a la lesión ocasionada sobre las fascias, tejido muscular y peritoneo.

c) Componente visceral: es un dolor sordo de caracter difuso y dificil de localizar que en general se percibe en zonas de referencia tal como veremos más adelante

A partir de estos diferentes niveles se originan una serie de impulsos nociceptivos que al alcanzar el sistema nervioso central dan lugar a la aparición de respuestas de carácter segmentario, suprasegmentario y cortical. Estas respuestas definen la reacción del Organismo frente a la agresión y constituyen la base que explica los problemas posquirúrgicos ligados a la presencia de dolor (448).

Los reflejos segmentarios son el resultado de la hiperactividad de las neuronas del asta anterior y anterolateral de la médula espinal que dan lugar a espasmos musculares y vasculares en diversos territorios del Organismo. Los espasmos de la musculatura lisa provocan bronquioloconstricción, distensión gastrointestinal con disminución de la actividad digestiva y distensión vesical con retención aguda de orina que favorece la aparición de infecciones. Los espasmos de la musculatura esquelética producen contracturas más o menos generalizadas que contribuyen a exacerbar el dolor, mientras que los vasoespasmos arteriolares, a través de isquemias localizadas, contribuyen a desencadenar nuevas descargas nociceptivas por medio de la asfixia celular junto con la acidosis y la hipoxia resultantes de la misma, que favorecen asímismo la aparición de más dolor y en consecuencia de mayor vasoespasmo creándose de esta manera un círculo vicioso tal y como aparece ilustrado en la Figura nº 1.

Las respuestas de carácter suprasegmentario consisten en hiperventilación, aumento del tono simpático e hiperactividad endocrina que se traducen en un aumento de la secreción de catecolaminas y hormonas del estrés tales como la ACTH, el cortisol y la aldosterona entre otras.

Finalmente, la integración de los impulsos nociceptivos a nivel de los centros corticales superiores provoca en el paciente una serie de respuestas de tipo físico y psicológico que traducen la reacción de éste frente a la agresión quirúrgica padecida. La respuesta física predominante consiste casi siempre en evitar cualquier tipo de movimiento que pueda contribuir a exacerbar el dolor adoptando en consecuencia el paciente posturas de inmovilidad,en especial, durante las primeras horas del postoperatorio.
La respuesta psicológica es mucho más compleja ya que son muy numerosos los factores que pueden incidir sobre la misma; sin embargo, tanto la angustia como el miedo suelen formar parte casi invariablemente de esta respuesta.
La traducción clínica de todas estas respuestas segmentarias, suprasegmentarias y corticales frente a la agresión quirúrgica incluye complicaciones de tipo respiratorio, cardiocirculatorias, digestivas, metabólicas y desórdenes de naturaleza psicológica.

.- Complicaciones respiratorias: Aparecen fundamentalmente tras intervenciones de cirugía torácica o abdominal alta. Engberg y Wiklund (198) definen las complicaciones de tipo respiratorio como "la presencia de cambios radiológicos - Atelectasia, Neumonía y Derrame - y signos físicos - Tos, Expectoración, Taquipnea, Fiebre y/o Cianosis - evidentes.

Estas complicaciones no deben imputarse exclusivamente al dolor ya que tal y como apuntan Craig (133) y Bonnet (84), el alivio del mismo sólo restaura parcialmente el funcionalismo pulmonar lo cual sugiere la intervención de otros factores en la génesis de las mismas. En este sentido cabe mencionar la edad y el tipo de incisión quirúrgica (198), la duración de la intervención, la contractura de los músculos tóraco-abdominales, la dificultad de realizar excursiones ventilatorias amplias a consecuencia de la presión ejercida sobre la cavidad torácica por la distensión abdominal y/o los vendajes compresivos aplicados sobre la superficie de la incisión quirúrgica (448) y la disfunción diafragmática (184, 185, 552). Según Strandberg y cols. (552) la relajación diafragmática que tiene lugar durante el acto anestésico provoca la aparición de atelectasias de caracter compresivo en las regiones más inferiores del pulmón que pueden persistir unas 24 horas después de haber finalizado la intervención. Ello explicaría, según este autor, la razón por la cual el alivio del dolor por si solo es incapaz de restaurar el funcionalismo respiratorio a valores similares o equivalentes a los del preoperatorio.

Todo esto no debe, sin embargo, confundirnos acerca de la importancia real del dolor ya que éste no sólo puede exacerbar la mayor parte de los factores antes aludidos, sino que puede propiciar por si mismo la aparición

de complicaciones respiratorias al impedir la respiración profunda y una tos efectiva capaz de movilizar adecuadamente las secreciones bronquiales.
En conjunto, todas estas anomalías conducen a una alteración en el cociente ventilación/perfusión y a un aumento de la admisión venosa responsables de la hipoxemia que aparece en el periodo postoperatorio (371).

.- Complicaciones cardiocirculatorias: son el resultado de la secreción catecolaminérgica secundaria a la hiperactividad simpática ocasionada por el dolor. Consisten en un aumento de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial media, del índice cardiaco y del consumo de oxígeno miocárdico. Todas estas alteraciones pueden adquirir considerable importancia en casos de pacientes afectos de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca.

.- Complicaciones digestivas: la afectación del tracto gastrointestinal es consecuencia de los reflejos segmentarios desencadenados por el influjo nociceptivo así como de la inactividad del paciente durante el postoperatorio inmediato. Las complicaciones más frecuentes incluyen distensión abdominal, naúseas, vómitos e inhibición de la motilidad gastrointestinal que pueden retrasar le reaparición del peristaltismo y provocar una intolerancia digestiva o una mala asimilación de la ingesta alimenticia (448)

.- Complicaciones metabólicas: el dolor postoperatorio contribuye a incrementar la respuesta neuroendocrina a la agresión quirúrgica al inducir un estado de hiperactividad simpática e hipotalámica (210,430). Esta hiperactidad se traduce en la secreción exagerada de catecolaminas -Adrenalina, Noradrenalina- y hormonas hipofisarias -ACTH, HGH, ADH, Prolactina- que a su vez se acompaña de la liberación periférica de cortisol, glucagón y aldosterona. Por el contrario, la secreción de insulina y tiroxina parecen estar disminuidas durante el postoperatorio (387,430).

Todas estas alteraciones neurohormonales dan como resultado la aparición de hiperglucemia, glucosuria, retención hidrosalina, estimulación del sistema renina-angiotensina oliguria, lipolisis con liberación de ácidos grasos e hipercatabolismo proteico con negativización del balance nitrogenado. Según Moral y cols. (388), el nivel de los desequilibrios hormonales es proporcional a la intensidad de la agresión y la duración de los mismos está en relación con la incidencia de complicaciones postoperatorias.

.- Complicaciones psicológicas: la respuesta cortical al dolor define, entre otras, una serie de reacciones de tipo psicológico como la angustia, el miedo o la aprensión, que con toda probabilidad tienden a facilitar el influjo nociceptivo, exacerbando de esta manera el dolor. Estas reacciones pueden desencadenar situaciones de agresividad y/o de agitación en ciertos pacientes, en especial los más jovenes, y de postración o desorientación temporo-espacial

en los ancianos, lo cual puede dificultar su recuperación amén de prolongar su estancia en el Centro hospitalario.- Así pues y a tenor de todo lo expuesto anteriormente, parece evidente la necesidad de tratar el dolor postoperatorio de manera eficaz y enérgica a fín de:

.- evitar sufrimientos innecesarios

.- proporcionar mayor confort

.- facilitar la recuperación

.- impedir o prevenir la aparición de posibles complicaciones

La mayor parte de autores intenta cumplimentar estos objetivos mediante la utilización de opiáceos como la morfina (13,18,29,41,55,61,75,91,108,123,126,139,141,154,155,192, 193,247,264,357,397,471,481,496,502,503,534,548,585,609,) meperidina (18,140,193,264,437,534,609,) pentazocina (13, 61,87,314,) buprenorfina (126,139,192,193,223,236,263,264, 397,461,523,585,) metadona (160,246,247,) papaveratum (107, 159,) fentanyl (86,278,496,) meptazinol (264) nalbufina (460,461,608), butorfanol (608), oxicodona (415) y nicomorfina (265) entre otros, administrados por vía intramuscular (13,18,61,87,91,126,139,155,159,193,263,264,265,397,471,481, 496,502,503,585,) intravenosa (13,41,107,108,140,154,155, 159,193,223,236,246,278,460,461,496,502,) epidural (29,55, 75,91,123,141,192,265,357,397,471,481,496,503,534,548,608,) sublingual (95,139,196,263,523,) transdérmica (86,278,) y según regímenes diversos: a demanda (13,61,87,139,140,159, 160,193,246,263,265,357,397,481,496,502,503,523,548,585,608) regular (13,126,139,155,) infusión continua (13,41,107,108,

154,192,193,223,278,460,461,496,502) y autocontrolada por el propio paciente con el auxilio de un aparato programado previamente para administrar una cierta cantidad de droga cada vez que aquél lo requiera: P.C.A. o Patient-controlled analgesia (155,193,236,264,496,534).

Al examinar todos estos artículos a los que se ha hecho referencia, resulta dificil extraer conclusiones válidas acerca del fármaco, la vía o el regimen a elegir para tratar el dolor postoperatorio de la mejor manera posible. Aunque son muchas las razones que podrían aducirse para justificar esta problemática, parece ser que una de las fundamentales es la falta de uniformidad en los criterios metodológicos empleados por los diferentes autores. En un intento de paliar ésta y otras deficiencias así como para clarificar ciertos conceptos, diversos autores han publicado artículos donde se comentan normas para tratar correctamente el dolor (96,132,217,604), se describen determinadas técnicas (130,218,527,562,564) o se efectúan revisiones sobre un tema concreto (131,545,634).

Sin embargo, a pesar de la falta de conclusiones determinantes, numerosos trabajos presentan orientaciones o resultados que deben comentarse. Así por ejemplo, cuando se compara la eficacia de diferentes analgésicos administrados por la misma vía (18, 126,140,192,247,264,496,534,585,608), sólo Harmer y cols. (264) encuentran, tras la administración intramuscular de dolantina, buprenorfina, morfina y meptazinol, un alivio superior y estadísticamente significativo con la buprenorfina respecto a los demás analgésicos. En idéntico sentido parecen también apuntar los trabajos que comparan diversos fármacos administrados por vías distintas (13,139,193,397,496) a excepción de

Cuschieri y cols. (139), los cuales, al valorar la eficacia de la morfina intramuscular a demanda frente a la buprenorfina sublingual administrada regularmente, encuentran una superior calidad analgésica con esta última. No obstante, debe tenerse en cuenta que las pautas de administración, como es el caso de Cuschieri y cols., varían a menudo de un fármaco a otro, razón por la cual, algunos de estos resultados han de contemplarse con cautela.

Cuando lo que se compara es la eficacia de un mismo analgésico administrado por diferentes vías (91,155,265,471,481, 502,503,523), los resultados que se presentan son en general contradictorios. Así por ejemplo, mientras Brandi y cols. (91), Rawal y cols. (471) y Rybro y cols. (503) no encuentran diferencias significativas en la eficacia analgésica de la morfina administrada por via intramuscular o epidural, Reiz (481) comunica mejores resultados con la morfina epidural que con la intramuscular, aunque hace constar los peligros de una posible depresión respiratoria tardía en el caso de la vía espinal. De otro lado, Dahl y cols. (155), al comparar la morfina intramuscular administrada a intervalos regulares con la morfina intravenosa administrada según el criterio del propio paciente (P.C.A.), no encuentran diferencias en el alivio conseguido; Rutter y cols. (502) sin embargo, observan una mejor calidad analgésica con la morfina endovenosa en perfusión continua que con la morfina intramuscular administrada regularmente o a demanda. Finalmente, Hasenbos y cols. (265) no aprecian diferencias en el alivio alcanzado con nicomorfina epidural o intramuscular al igual que

Shah y cols. (523) con la buprenorfina intramuscular o sublingual administradas a demanda.

Esta dificultad para demostrar diferencias significativas entre los diversos analgésicos queda confirmada en el trabajo de Morrison y cols. (392), quienes tras estudiar la eficacia de una serie de preparados analgésicos administrados por vía intramuscular -morfina,papaveratum,levorfanol, metadona,diamorfina,pentazocina,oxicodona- afirman que los resultados obtenidos son similares.

Por lo que respecta a la eficacia terapeútica global de los diferentes regímenes analgésicos investigados, la mayor parte de autores concuerdan en señalar la imposibilidad práctica de lograr un alivio total del dolor si no es a expensas de unos efectos secundarios casi siempre inaceptables desde el punto de vista clínico. En este sentido resulta ilustrativa la opinión de autores como Keeri-Szanto (317) que plantea que si la desaparición completa del dolor ha de comportar, por ejemplo, una sedación exagerada de los pacientes posoperados, algunos de éstos pueden preferir tener algo de dolor pero el sensorio más despejado.

Los efectos secundarios ligados al empleo de analgésicos opiáceos constituyen precisamente uno de los puntos que quizá , con mayor fundamento, merecen destacarse tras la lectura de los artículos mencionados con anterioridad. Como se sabe, dichos efectos constituyen una de las piedras angulares sobre la que asienta la controversia que existe acerca de la utilización de mórficos durante el periodo postoperatorio ya que tal y como apuntaba Dundee (182) en el año 1960,

la ausencia de efectos secundarios representa uno de los aspectos a tener en cuenta a la hora de valorar la utilidad clínica de cualquier fármaco.

Entre los efectos indeseables que se apuntan en los mencionados artículos cabe destacar, por su potencial trascendencia, la depresión respiratoria. Esta complicación se asocia con mayor frecuencia a la morfina administrada por vía epidural (75,384,480,481,548,) o por vía endovenosa en perfusión continua (108,154) y a la buprenorfina administrada regularmente por vía intramuscular (126,585) o sublingual (139) así como por vía endovenosa en regimen de infusión continua (223) o autocontrolada por el propio paciente (236). Además de la ya citada depresión respiratoria, se reportan otra serie de efectos tales como naúseas, vómitos, prurito y retención de orina relacionados fundamentalmente con la morfina epidural (91,123,446,503, 608,615), alteraciones circulatorias tras la perfusión continua de morfina por vía endovenosa (500) y sedación muy marcada con la buprenorfina intramuscular administrada según la técnica de autocontrol (264). Esta incidencia de efectos secundarios viene corroborada por diversos artículos de revisión sobre el tema (187,256,634) y propicia el que autores como Tamsen (568) y White (621) llamen la atención sobre los peligros que comporta la utilización de nuevas técnicas de administración de mórficos tales como la perfusión continua, la demanda autocontrolada por el propio paciente y la vía epidural o intratecal. Este peligro no pasa sin embargo desapercibido por los autores que

emplean dichas técnicas ya que prácticamente todos ellos afirman que deben restringirse a zonas de vigilancia intensiva donde pueden detectarse inmediatamente cualquier tipo de complicación inherente a las mismas. En sentido parecido a Tamsen y White se expresan autores como Korinek (323) respecto a la utilización de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor agudo, ya que según ellos, el opiáceo ideal está aún por aparecer.

Toda esta problemática ligada al uso de opiáceos ha contribuido sin lugar a dudas a que numerosos autores preconicen la utilización de fármacos y terapias alternativas en el tratamiento del dolor postoperatorio. Entre los primeros cabe destacar los anestésicos locales y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (A.I.N.E.) denominados también analgésicos menores. El mecanismo de acción de ambos aparece descrito en todos los tratados de Farmacología, razón por la cual no se entrará aquí en su discusión. Baste decir al respecto que la acción de los anestésicos locales se debe a la depresión que ejercen sobre la conductibilidad nerviosa al modificar la permeabilidad dela membrana axonal a los iones Na y K. Los analgésicos antiinflamatorios por su parte, actúan fundamentalmente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico bloqueando la acción de la ciclo-oxigenasa, a excepción del paracetamol, que parece deber sus propiedades analgésicas al bloqueo de la ciclo-oxigenasa en el S.N.C. y no a nivel periférico, lo cual explicaría su pobre acción antiinflamatoria. Por otra parte, trabajos recientes (99, 100)

han evidenciado una acción central no sólo del paracetamol sino también del acetil-salicilato de lisina y de la dipirona, puesta de manifiesto por la depresión que ejercen sobre las neuronas del tálamo ventrodorsomedial (100) o por la activación de los sustratos inhibitorios descendentes a partir de la sustancia gris periacueductal (99). Finalmente, se han introducido nuevos productos como el Ketorolac, cuya acción analgésica parece ir más allá de una simple inhibición de la ciclo-oxigenasa (I).

Los anestésicos locales se han utilizado en el tratamiento del dolor postoperatorio en forma de bloqueo epidural (3, 257,384,537,643), bloqueo intercostal (197,198), analgesia intrapleural (477,312), infiltración local (438,570) y perfusión continua (406,520). Los mejores resultados se han obtenido con la vía peridural pero a expensas de complicaciones como la hipotensión (257,537,643), que en los trabajos de Gustafson y cols. (257) alcanza el 9% de un total de 120 pacientes tratados con bupivacaína al 0.5%. En un intento de reducir esta incidencia, autores como Simpson y cols. (530) aconsejan la utilización de bupivacaína a bajas concentraciones -0.125%- junto con un mórfico como la diamorfina a dosis de 0.5mg. Las otras técnicas de administración precisan en general dosis suplementarias de narcóticos para proporcionar un alivio satisfactorio.

El empleo de analgésicos no narcóticos en el tratamiento del dolor postoperatorio gana cada día más adeptos (415,511). Según Scherpereel (511), la utilización de mórficos durante el periodo postoperatorio carece de toda lógica ya que sus efectos secundarios -depresión respiratoria y somnolencia-

pueden retrasar la normal recuperación de la conciencia y/o desestabilizar las constantes vitales del paciente. Por otra parte, tal y como apuntan Dundee (183), Scherpereel (511), Tammisto & Tigerstedt (560) y Wallenstein (606), el dolor postoperatorio dista muchas veces de ser severo, razón por la cual suele poderse tratar adecuadamente con fármacos no narcóticos tipo A.I.N.E. *

*(A.I.N.E. = N.S.A.I.D. = antiinflamatorios no esteroideos o non-steroidal antiinflamatory drug)

Entre los numerosos agentes de este grupo que se han utilizado con éxito en el tratamiento del dolor posquirúrgico, cabe citar el diclofenac (87,415), la dipirona (437), la indometacina (324), el naproxen (325), el indoprofen (488), la floctafenina (391) y el ketorolac (535). En algunos de estos artículos a los que se hace referencia, se compara la eficacia analgésica de dichos agentes con la de un narcótico estándar tipo meperidina (391,437,535), pentazocina (87), oxicodona (415) y propoxifeno (391). Las equivalencias resultantes son, según los autores, las que siguen a continuación:

.- Diclofenac 75mg = Pentazocina 30mg (Bossi y cols,87)

.- Diclofenac 75mg = Oxicodona 10mg (Nuutinen y cols,415)

.- Dipirona 2.5g = Meperidina 100mg (Patel y cols,437)

.- Ketorolac 30mg = Meperidina 100mg (Skulberg y cols,535)

La Floctafenina por su parte, a dosis de 200mg presenta una eficacia analgésica que se sitúa entre los 75mg de Meperidina y los 65mg de Propoxifeno (Morris y cols,391).

El análisis de los resultados anteriores puede resultar altamente sugestivo si se tienen en cuenta los siguientes aspectos:

a) todos los narcóticos presentan una eficacia similar siempre y cuando se administren a dosis equianalgésicas (XX)

b) estas dosis definen la potencia analgésica de cada uno de los fármacos en cuestión, suelen tomar como punto de referencia la morfina y pueden agruparse de la siguiente manera (Foley, 217 - De Castro y cols. XV - Esplugues y cols. XVIII - Goodman & Gilman XX):

Morfina	10 mg
Diamorfina	5 mg
Papaveratum	20 mg
Oxicodona	10 mg
Meperidina	100 mg
Pentazocina	30-40 mg
Nalbufina	10 mg
Buprenorfina	0.3 mg
Butorfanol	2-3 mg
Metadona	10 mg
Fentanyl	0.12 mg

c) la dosis óptima de morfina para el tratamiento del dolor es, tal y como señala Lasagna (334), de 10 mg

En consecuencia, cabe deducir que tanto la dipirona como el diclofenac pueden constituir una alternativa válida para el tratamiento del dolor postoperatorio, siempre y cuando se utilicen a dosis adecuadas (2.5 g de nolotil y 75 mg de diclofenac).

Por lo que respecta a la eficacia analgésica global, los A.I.N.E. son incapaces, al igual que los opiáceos, de garantizar un alivio total del dolor posquirúrgico (XVIII). Finalmente, aunque no producen depresión respiratoria ni alteran de manera significativa el grado de conciencia, presentan también una serie de efectos secundarios -alteraciones hematológicas, transtornos gastrointestinales y reacciones anafilactoides entre otros- que deben tenerse en cuenta al decidir su prescripción (511).
Además de los anestésicos locales y los A.I.N.E. deben citarse otros fármacos que, con resultados dispares, se han utilizado en el tratamiento del dolor postoperatorio. Cabe incluir aquí el Nefopam (71), la Somatostatina (151,152) la Calcitonina (219,308), la Clonidina (353,407), la Guanfacina (408), el Oxido nitroso (433) y la Ketamina (470). A excepción del Nefopam y la Calcitonina (308) administrados por vía parenteral y el Oxido nitroso por vía inhalatoria, todos los demás agentes utilizan la vía epidural. El descubrimiento de los efectos analgésicos de fármacos tan dispares como la Somatostatina, Calcitonina o los agonistas alfa-adrenérgicos Clonidina y Guanfacina es relativamente reciente y obedece al desarrollo espectacular que a lo largo de los últimos años ha experimentado la neurofisiología de la nociepción, tal y como se verá más adelante. Aunque los resultados obtenidos con estos fármacos son esperanzadores, hacen falta evaluaciones más exhaustivas antes de poderlos incluir de manera sistemática en el tratamiento del dolor postoperatorio.

A los métodos farmacológicos descritos anteriormente cabe añadir una serie de terapias alternativas que con mayor o menor éxito se utilizan en el tratamiento del dolor post-operatorio. Entre estas terapias que no contemplan el uso de fármaco alguno cabe destacar la estimulación eléctrica transcutánea o T.E.N.S., el bloqueo nervioso por congelación o Crioanalgesia y los métodos psicológicos.

En el T.E.N.S. se colocan dos electrodos de carga contraria en las inmediaciones del territorio doloroso y a través de los mismos se genera una corriente eléctrica de baja intensidad -12 a 20mA y alta frecuencia -50 a 100Hz- capaz de proporcionar un grado variable de analgesia. El mecanismo de acción del T.E.N.S. parece deberse a la estimulación de las fibras gruesas A-alfa mielínicas de conducción rápida; esta activación parece desencadenar, a nivel central, la puesta en marcha de los sistemas descendentes inhibitorios del dolor (XXXIV). Tal y como se verá posteriormente, este mecanismo constituye la base de la Teoría de la puerta de entrada formulada por Melzack y Wall en 1965 (378) para explicar la modulación nociceptiva.

La Crioanalgesia consiste en bloquear la conducción nerviosa mediante la aplicación percutánea o directa sobre el nervio en cuestión de temperaturas de congelación -60°- que dan lugar a la formación de cristales y provocan la degeneración del axón así como de su vaina de mielina. Esta técnica preserva sin embargo la estructura colágena intra y perineural del axón lo cual permite la regeneración completa del mismo al cabo de 4 o 5 semanas.

La Crioanalgesia comporta la afectación de nervios tanto sensitivos como motores; por esta razón, se suele aplicar sobre nervios fundamentalmente sensitivos o en zonas donde la parálisis motora resultante carezca de importancia. Los resultados obtenidos con el T.E.N.S. y la Crioanalgesia son variables y en general discretos. Así, Ali y cols. (14) encuentran una disminución de aproximadamente el 50% en los requerimientos analgésicos así como una mejoría en los parámetros ventilatorios en una serie de pacientes a los que aplican el T.E.N.S. tras una colecistectomía electiva; sin embargo hacen constar que el dolor de origen visceral no puede controlarse mediante esta técnica.
Katz y cols (311) estudian por su parte la eficacia de la Crioanalgesia en el tratamiento del dolor pos-toracotomía y apuntan cierta efectividad en el alivio del dolor ligado a la incisión quirúrgica aunque opinan que esta terapia precisa en general de suplementos narcóticos.
Finalmente, los métodos psicológicos incluyen una gran variedad de técnicas como la Hipnosis, Relajación, Autocontrol e Información de caracter general o concreto acerca del procedimiento quirúrgico. A diferencia de los anteriores procedimientos, estas técnicas encuentran su campo de aplicación fundamental durante el periodo preoperatorio y el éxito de las mismas va ligado íntimamente a la personalidad del paciente y a la capacidad del individuo que las aplica. En consecuencia, no resulta extraño que los resultados obtenidos con estos métodos varíen mucho de un autor a otro (25,35,81,82,146).

De todo lo que se acaba de exponer parece desprenderse el hecho de que, a pesar de los nuevos fármacos y técnicas de administración, el tema del dolor postoperatorio no se ha resuelto aún de manera totalmente satisfactoria. Por otra parte, son numerosos los autores que a lo largo de estos últimos años se han hecho eco de dicha problemática (15, 16,17,27,60,68,105,106,113,120,135,174,222,285,314,316, 358,368,372,380,392,412,543,555,559,597,613,616). Ya en 1956, Keats (314) apuntaba: "La presencia de pacientes sudorosos y de aspecto contraído, temerosos de efectuar movimiento alguno y de respirar con normalidad, se ha convertido en un hecho común dentro de las salas de recuperación posquirúrgica". En 1972, Keeri-Szanto y Heaman (316) expresan su preocupación por la falta, a su juicio, de regímenes analgésicos adecuados ya que consideran que la administración según libre demanda es incapaz de proporcionar un alivio satisfactorio. En 1973, Cronin y cols. (135) comunican que más de un 50% de pacientes intervenidos de cirugía abdominal alta refirieron haber padecido dolor a pesar del tratamiento narcótico establecido. En el mismo año, Marks y Sachar (368) sostienen que aproximadamente un 73% de los pacientes posoperados recibe un alivio insuficiente. En 1980, Cohen (120) investiga la eficacia del tratamiento antiálgico en una población de 109 pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva y encuentra que un 75.2% de los mismos presenta dolor moderado o severo a pesar del tratamiento narcótico prescrito. En 1983, Weis y cols. (616) valoran el dolor postoperatorio en 66 pacientes some-

tidos a cirugía abdominal, ginecológica y ortopédica 4 horas después de haber recibido la medicación. En este momento constatan que más de un 41% de los pacientes presenta dolor de intensidad moderada o severa.

Aunque las razones que pueden esgrimirse para intentar explicar esta elevada incidencia de dolor tras una intervención quirúrgica son múltiples y diversas, la mayor parte de autores considera como causa fundamental el mal empleo que se hace de los narcóticos. Esta deficiente utilización obedece, según Alloza, al miedo por parte de los médicos a provocar adicción o depresión respiratoria (16) y /o al desconocimiento por parte del personal de enfermería de conceptos relacionados con el uso de tales fármacos (17). En sentido parecido se expresan Bellville y cols. (60), Cartwright (105), Cohen (120), Tammisto (559), Watts (613) y Weis y cols. (616), aunque algunos de ellos matizan una serie de circunstancias que merecen destacarse. Así por ejemplo, Bellville y cols. hacen hincapié en la frecuencia de órdenes médicas imprecisas, mala especificación de las dosis y mala interpretación de ambas por parte de enfermería. Cohen por su parte valora la actuación de 121 enfermeras en el tratamiento del dolor postoperatorio mediante una serie de preguntas relacionadas con el tema y encuentra que: 1) el 38.3% de las enfermeras opina que la finalidad de los analgésicos es conseguir aliviar el dolor justo lo necesario 2) el 69.4% consideraron que la administración de narcóticos era responsable de las alteraciones respiratorias posquirúrgicas

3) La mayor parte contestaron finalmente que el alivio completo del dolor postoperatorio no era su objetivo fundamental

Weis y cols. interrogan a médicos y enfermeras acerca de cuestiones relacionadas con el dolor postoperatorio obteniendo, entre otras, las siguientes respuestas:

1) Sólo el 22.8% del personal médico y el 21.4% de las enfermeras consideraron que el objetivo del tratamiento postoperatorio era el alivio completo del dolor

2) El 39% de los médicos y el 48% de las enfermeras sobrevaloraron de manera significativa la posibilidad de provocar adicción con el empleo de 100mg de Dolantina

3) El 9% de los médicos y el 33% de las enfermeras mostraron un pobre nivel de conocimientos en cuanto a la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos prescritos.

Keeri-Szanto y Heaman (316), Utting y Smith (597) y Angell (27) consideran por su parte que los regímenes a demanda son los responsables principales de la elevada incidencia de dolor durante el periodo postoperatorio. Angell propone un regimen a demanda controlado que consiste en preguntar al paciente por su dolor a intervalos fijos previamente establecidos; según él, este tipo de regimen resulta suficiente para cubrir las exigencias del paciente y proporciona mayor flexibilidad y seguridad que los regímenes continuos.

Donovan (174) considera a su vez que la satisfacción analgésica corre paralela a la edad del paciente; es decir, a mayor edad mayor satisfacción con la misma pauta y dosificación analgésica.

Beyer y cols. (68) analizan el tratamiento del dolor post-operatorio aplicado a 50 niños sometidos a intervenciones de cirugía cardiaca en relación a un grupo de 50 pacientes adultos sometidos al mismo tipo de cirugía. El promedio de edad para ambos grupos era de 5.2 y 49 años respectivamente. Entre las muchas observaciones interesantes que reportan, cabe destacar el hecho de que los niños recibieron el 30% de los analgésicos prescritos mientras que los adultos recibieron el 70%. Esta diferencia obedece según ellos a la reticencia por parte del personal médico a administrar fármacos a los niños por miedo a los posibles efectos secundarios que pueden presentarse, aunque también apuntan, al igual que Swafford y Allan (555), que quizás los niños experimenten menos dolor y en consecuencia, precisen una menor cantidad de analgésicos que la población adulta.

Por último, Hug (285) aduce 6 razones para explicar el mal uso de los narcóticos al que antes se había aludido:

1) El miedo o preocupación a provocar una depresión respiratoria, propicia que se administren dosis inferiores a las necesarias
2) El afán por evitar la aparición brusca de apnea o hipotensión así como el deseo de prolongar su acción hace que se utilice la vía intramuscular preferentemente en detrimento de la endovenosa
3) La posibilidad de inducir adicción limita la frecuencia de la administración
4) La legislación vigente coarta la actuación médica e impide muchas veces el que se prescriba con la necesaria flexibilidad para conseguir un alivio satisfactorio del dolor

5) La sobrecarga de trabajo que suelen padecer los médicos propicia la prescripción de órdenes rutinarias que no contemplan las diferentes características individuales
6) La ansiedad postoperatoria puede contribuir a una demanda inadecuada de narcóticos por parte de los pacientes

La solución a todos estos problemas puede radicar, según Hug, en la identificación de:

a) niveles plasmáticos que se correspondan con la actividad terapeútica del analgésico
b) niveles plasmáticos que identifiquen el punto donde la acción farmacológica deja de ser terapeútica y se convierte en tóxica
c) variabilidad farmacodinámica: define las diferentes respuestas de los pacientes cuando se les administra la misma concentración de analgésico
d) variabilidad farmacocinética: define los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción que pueden alterar la concentración final de la droga ligada a su actividad farmacológica

En consecuencia, este autor sostiene que la investigación farmacocinética constituye el camino fundamental para resolver el tema del dolor postoperatorio. Asímismo apunta que la técnica de administración a utilizar es la perfusión endovenosa continua, razón por la cual aconseja el estudio farmacocinético de las drogas empleadas por esta vía y según dicha forma de administración. Esta sugerencia está en la linea de algunos trabajos farmacocinéticos llevados a cabo con anterioridad con la vía de administración intramuscular.

Así, Berkowitz y cols. (66) analizan en 1975 mediante la técnica del radioinmunoensayo,diversos parámetros farmacocinéticos de la morfina administrada por vía intramuscular. Estos autores encuentran una absorción irregular del fármaco pero sostienen que la concentración plasmática puede representar un índice objetivo de la actividad farmacológica.
En el mismo año, Laitinen y cols. (331) determinan con la misma técnica las concentraciones plasmáticas de morfina tras la administración intramuscular preoperatoria de una dosis única de 0.2mg/kg. Entre los resultados que encuentran destaca la falta de correlación entre la concentración plasmática de morfina y el alivio del dolor experimentado por 31 pacientes sometidas a un aborto terapeútico.
En 1978, Rigg (489) y Rigg y cols. (490) corroboran en dos trabajos de diseño similar a los anteriores la absorción irregular de morfina tras la administración intramuscular, así como la falta de relación entre las concentraciones plasmáticas de la droga y los efectos ventilatorios, utilizados aquí (489) como reflejo de la actividad farmacológica.
En 1980 Austin y cols. (33) determinan la concentración plasmática de meperidina tras la administración intramuscular de ésta a intervalos de 3-4 horas; en su estudio encuentran concentraciones rápidamente cambiantes que según ellos, son la causa fundamental de la menor eficacia de la ruta intramuscular respecto a la endovenosa.
En este mismo año Austin y cols. (34) investigan la relación entre las concentraciones plasmáticas de meperidina obtenidas tras administración intramuscular y la respuesta analgésica

observada en 9 pacientes sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas. En este trabajo encuentran una relación entre las concentraciones plasmáticas y el grado de dolor; definen la concentración analgésica mínima eficaz -460ng/ml- que se corresponde con el comienzo del efecto analgésico y la concentración máxima dolorosa -410ng/ml- que representa la concentración plasmática máxima asociada aún con dolor severo. La concentración mínima eficaz permaneció constante para cada paciente a lo largo del estudio pero presentó una gran variabilidad entre los diversos pacientes -270 a 700ng/ml-. Por otro lado, encuentran una correlación entre la concentración máxima dolorosa y variables de tipo físico y psicológico aunque señalan que dado el escaso número de pacientes la consistencia estadística es limitada. Finalmente concluyen diciendo que la obtención de la concentración analgésica mínima eficaz es independiente de la vía de administración, aunque el empleo de la técnica de administración endovenosa en perfusión continua permite alcanzar aquella de manera más segura y más predecible.

Los trabajos de Berkowitz y Rigg acerca de la absorción irregular de morfina tras administración intramuscular propicia que se lleven a cabo estudios farmacocinéticos con narcóticos administrados por vía endovenosa, en forma de perfusión continua o en regimen de autodemanda controlada por el propio paciente. Así, Stapleton y cols. (544) utilizando la meperidina en infusión continua para el tratamiento del dolor postoperatorio, encuentran una correlación entre las concen-

traciones plasmáticas y el alivio del dolor. Tamsen y cols. por su parte, en dos estudios posteriores (562, 564) llevados a cabo con meperidina endovenosa según la técnica de la autodemanda controlada (P.C.A.), encuentran poca correlación entre las concentraciones plasmáticas de meperidina y el consumo horario de ésta. Estos mismos autores encuentran, en un trabajo de características similares a los anteriores (566), una concentración mínima eficaz de meperidina -455 ng/ml- que fue constante para cada paciente pero que presentó una gran variabilidad entre la población estudiada: 94 - 754 ng/ml.

En 1982, Dahlstrom y cols. (158) obtienen resultados parecidos con la morfina endovenosa a regimen de autodemanda controlada y Gourlay y cols. (245) por su parte, al analizar las concentraciones plasmáticas de metadona tras la administración de un bolus endovenoso de 20 mg después de la inducción anestésica, encuentran una correlación entre aquéllas y el grado de alivio del dolor experimentado por los pacientes tras la intervención quirúrgica. Estos autores hacen además un análisis de regresión multivariable en función del cual establecen una ecuación para predecir la duración de la analgesia en horas, resultante de la administración de la dosis de metadona anteriormente citada. La ecuación incluye variables físicas -edad- y psicológicas -Neuroticismo, Extroversión, Sinceridad- y adopta la expresión o fórmula siguiente:

.- Duración Analgesia (h)= 4.75 + 2.05xNeuroticismo + 8.2xSinceridad + 0.36xExtroversión - 0.55xEdad

En un posterior trabajo llevado a cabo en 1984, Gourlay y cols. (246) encuentran relación entre las concentraciones plasmáticas de metadona y el grado de analgesia experimentado por 16 pacientes sometidos a cirugía abdominal alta u ortopédica. De otro lado establecen la concentración mínima eficaz de metadona que varía entre 34.5 y 80.3ng/ml para los diferentes pacientes.

Rosenberg y cols. (496) apuntan sin embargo, que en un trabajo con meperidina endovenosa administrada por P.C.A., los niveles plasmáticos de ésta no se correspondieron con el grado de dolor expresado por los pacientes mediante la escala visual analógica (V.A.S.); además, encuentran que concentraciones superiores en un 100% a los 460ng/ml reportados por Austin y cols. como relacionadas con la analgesia, aparecen en pacientes con grado de dolor 2 (moderado).

Esta gran variabilidad presente en la mayor parte de los anteriores trabajos se confirma en diversos estudios posteriores llevados a cabo con Fentanyl parenteral o transdérmico (478,186,188,278) y con morfina endovenosa en perfusión continua (569). Todo ello conduce a que autores como Hull (288) y Faulding & Hall (201) expresen serias dudas acerca de la validez categórica de los análisis farmacocinéticos tal y como sostenía Hug (285). Así, Hull afirma: "Lo que importa es la respuesta biológica del paciente y ésta no depende sólo de procesos farmacocinéticos y no se relaciona siempre de manera directa con las concentraciones plasmáticas de los fármacos empleados". Faulding y Hall por su parte comentan que, dada la gran variabilidad entre pacientes observada en

los trabajos publicados, los resultados farmacocinéticos deben contemplarse con recelo. En sentido idéntico a Hull y Faulding se expresa Bentley (65) al apuntar las limitaciones que a su juicio, presenta todo estudio farmacocinético, lo cual favorece posibles interpretaciones erróneas. Así por ejemplo, se suele asumir la existencia de una relación estrecha entre los cambios en la actividad farmacológica y los cambios farmacocinéticos; sin embargo, no se tienen en cuenta ni el grado de unión ni la rapidez de disociación de las diferentes drogas para con los respectivos receptores. Esto resulta especialmente importante en el caso de fármacos como la buprenorfina, que como se sabe, presenta una afinidad muy alta para los receptores y una disociación muy lenta e incompleta. En consecuencia, no resulta extraño que Bullingham y cols. (94) no encuentren relación entre el grado de analgesia y las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración intramuscular o intravenosa de 0.3mg de buprenorfina a 24 pacientes postoperados, o que Boas y Villiger (76), al estudiar la acción clínica de la buprenorfina, observen que la duración de ésta (6 - 8h) excede ampliamente a su tiempo de vida media en plasma (3 a 5h). Otra de las posibles interpretaciones erróneas consiste en el hecho de asumir que las concentraciones plasmáticas se han de correlacionar con las concentraciones existentes a nivel de los tejidos donde la droga ejerce sus efectos. Así por ejemplo, las concentraciones de morfina a nivel cerebral no discurren de igual manera que las concentraciones plasmáticas, tal y como apunta Nishitateno (autor citado por Bentley) tras la administración de un bolus endovenoso de morfina.

Esta falta de correlación observada por Nishitateno aparece también en la comunicación de Boreus y cols. (85), los cuales, al analizar las concentraciones de meperidina en plasma y líquido cefalorraquídeo en pacientes que han recibido este fármaco por vía intramuscular, obtienen un cociente L.C.R./plasma que varía entre un 46 y un 55%, prueba evidente de la discrepancia existente entre las concentraciones de uno y otro compartimento. De otro lado, Nordberg (413) apunta resultados parecidos al estudiar los parámetros farmacocinéticos de la morfina administrada por vía intramuscular y espinal. Todos estos trabajos parecen corroborar la impresión inicial de Bentley acerca de las limitaciones que presentan los estudios farmacocinéticos; asímismo pueden justificar, en mayor o menor medida, las observaciones apuntadas por Hull y Faulding respecto a la validez categórica de los mismos. Sin embargo, ello no debe servir para restarle méritos a la investigación farmacocinética, cuya importancia en el campo del dolor se refleja en los elegantes estudios llevados a cabo por autores como Austin (34) o Gourlay (245). Estos estudios introducen, por otra parte, una serie de variables físicas y psicológicas que se analizan junto con las variables farmacocinéticas propiamente dichas. La importancia de los factores físicos y psicológicos apuntada por Austin y Gourlay y confirmada por numerosos autores, tal como se verá más adelante, parece poner en entredicho, al menos parcialmente, la opinión de que la mala utilización de los narcóticos constituye la causa fundamental del alivio inadecuado que obtienen los pacientes tras una intervención.

En efecto, aún aceptando las razones expuestas por Alloza, Bellville, Cohen, Hug y Weis entre otros, para explicar la existencia de un tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio, parece demasiado simplista, a tenor de los muchos esfuerzos desplegados -empleo de fármacos muy potentes, técnicas de administración sofisticadas, estudios farmacocinéticos rigurosos- , atribuir exclusivamente a dichas razones la causa de que la problemática del dolor postoperatorio no esté resuelta completamente.

Cabría pues plantearse si el núcleo del problema no radica en la gran complejidad del dolor más que en las posibles deficiencias de su tratamiento. Ello no resulta extraño si se tienen en cuenta los múltiples factores que inciden sobre la magnitud del dolor postoperatorio:

A) Factores ligados a la intervención quirúrgica

En general se acepta que la intensidad del dolor postoperatorio va ligada íntimamente al tipo de intervención practicada (435,448,561,586). Así por ejemplo, Parkhouse y cols. (435), al analizar los requerimientos analgésicos de una serie de pacientes sometidos a diferentes intervenciones, encuentran una gran variabilidad en aquéllos que parece relacionada al tipo de intervención efectuada(Tabla n°1). Los autores consideran además que la gran variación observada en las necesidades de analgésicos se relaciona con la edad - a mayor edad menos dolor - y con las características mentales de los pacientes estudiados.

Tammisto y Tigerstedt (561) por su parte,observan que un 95% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal alta

presentaron dolor moderado o severo, mientras que tras intervenciones superficiales sólo un 60% de los mismos refirieron dolor de intensidad moderada o severa. Asimismo, Tigerstedt y cols (586) comunican que alrededor del 50-60% de pacientes intervenidos de varices precisaron analgésicos durante el postoperatorio mientras que los pacientes sometidos a tiroidectomía requirieron analgesia en un 70-80% de los casos. Finalmente cabe decir, a modo de generalización, que las intervenciones más dolorosas suelen ser, tal y como sostiene Alexander (I), las que interesan la región torácica inferior o la región abdominal superior.

B) Factores ligados a la técnica anestésica

Parece claro que el manejo anestésico durante el periodo operatorio puede influir de manera importante en la respuesta del paciente a la intervención quirúrgica. La utilización de bloqueos anestésicos (448)y el empleo de narcóticos (271,313,244) durante el acto quirúrgico puede retrasar la aparición del dolor postoperatorio o disminuir apreciablemente su intensidad. Al respecto, Henderson y Parbrook (271) valoran la intensidad del dolor en pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva por ulcus duodenal bajo anestesia con óxido nitroso y halothane a concentraciones del 66 y 0.5% respectivamente, o bajo anestesia con óxido nitroso a idéntica concentración suplementada con dosis fraccionadas de fenoperidina. Los pacientes que recibieron fenoperidina precisaron analgésicos más tarde y el grado de dolor a las 2 horas de finalizar la intervención fue inferior a los que sólo habían recibi-

do halothane. Kay (313) por su parte administra 10 mg de morfina o 0.3 mg de buprenorfina al final de la intervención y observa que la aparición de dolor postoperatorio se retarda considerablemente tras ambas drogas; en un estudio de características parecidas, Gourlay y cols. (244) administran metadona i.v. tras la inducción anestésica y aprecian que un 40% de los pacientes no presentan dolor tras la intervención quirúrgica mientras que un 35% no requieren analgésicos hasta las 18.4 ± 6.6 horas posteriores a la operación.

Finalmente, la Neuroleptoanalgesia tipo II suele producir, como se sabe, cierto grado de analgesia residual debido a la farmacocinética de los dos fármacos que definen dicha técnica, el droperidol y el fentanyl, cuya presencia en plasma aún se detecta a las 6 horas de su administración y su acción clínica, como es el caso del droperidol, puede prolongarse casi 24 horas (514, XXVII).

C) Influencia de la edad en la percepción dolorosa

En las personas mayores existen una serie de alteraciones propias de la edad que alteran la respuesta del organismo a las drogas administradas. Estas alteraciones incluyen según apunta Dodson (XVII):

.- disminución del riego sanguíneo que condiciona una absorción reducida a nivel muscular o subcutáneo

.- disminución de la unión a las proteínas plasmáticas por parte de las drogas administradas

.- disminución de la actividad metabólica hepática

.- disminución de la filtración glomerular y secreción tubular

.- aumento de la sensibilidad del S.N.C. frente a la acción depresora de los fármacos

.- aumento en general de la sensibilidad de todos los órganos frente a la acción farmacológica

Sin embargo, el efecto de la edad sobre la percepción dolorosa no es tan simple como cabría esperar de todas las alteraciones anteriormente citadas. Así por ejemplo, Procacci y cols. (458) sostienen que el umbral de tolerancia al dolor aumenta con la edad mientras que Woodrow y cols. (627) son de la opinión que dicho umbral disminuye en las personas de mayor edad. No obstante, cabe recordar aquí que según Johnson y Rice (301), la medición del umbral de dolor es de dudosa eficacia como consecuencia de su inespecificidad; de otro lado, autores como Chapman (146,147) llaman la atención sobre lo problemático que resulta extrapolar datos extraídos de la investigación empírica, como puede ser el caso del umbral de tolerancia al dolor, al campo de la práctica clínica.

En este último campo la unanimidad de criterios es muy amplia aunque existen, como es lógico, algunas discrepancias. Así, a excepción de algunos autores como Beecher (51), que no encuentran relación entre la severidad del dolor padecido tras la intervención con la edad del paciente, y Singleton y cols. (531), los cuales observan patrones farmacocinéticos similares en ancianos y adultos, la mayoría restante comunica la existencia de una correlación evidente entre el grado de dolor y la edad, así como entre esta última y los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Así, Bellville y cols. (61) estudian 700 pacientes postoperados que reciben 10mg de morfina o 20mg de pentazocina intramuscular para el alivio del dolor; la edad determina el grado de alivio -a mayor edad mayor alivio- y el nivel de dolor inicial - a mayor edad menor dolor-. Kaiko (305) encuentra a su vez en pacientes posoperados tratados con morfina intramuscular a dosis de 8 o 16mg, una correlación entre la edad y la duración de la analgesia obtenida; en consecuencia sugiere que la edad determina los intervalos entre las dosis independientemente de la dosis inicial tal y como apuntaban Bellville y cols. En idéntico sentido que Kaiko se expresan Modig y Paalzow (384) al observar los efectos analgésicos de la morfina epidural en una serie de pacientes de edades diversas.

La influencia de la edad en la respuesta farmacocinética y farmacodinámica observada tras la administración de una droga es aceptada por numerosos autores (64,142,251,423,427,476). Bentley (64) por ejemplo, afirma que la edad puede aumentar en 3 o 4 veces el tiempo de vida media de eliminación del fentanyl después de analizar los parámetros farmacocinéticos del mismo tras una administración de 10µg/kg endovenosos a una serie de mujeres intervenidas de cirugía abdominal. En parecido sentido se expresan autores como Chan y cols. (142) tras la utilización de meperidina, O'Malley y cols. (423) con la antipirina y la fenilbutazona, Owen y cols. (427) con la morfina y Reidenberg y cols. (476) con el diazepam. Estos últimos, sin embargo, apuntan que a pesar de la correlación existente entre la edad y la concentración plasmática responsable de la

aparición de efectos depresores a nivel del S.N.C. -a mayor edad se requieren concentraciones plasmáticas más bajas para lograr el mismo grado de depresión-, no parecen existir concentraciones fijas que se asocien invariablemente con un determinado grado de depresión. Finalmente, cabe citar el trabajo de Singleton y cols. (531), los cuales, al analizar la farmacocinética del fentanyl administrado en infusión endovenosa a pacientes con edades comprendidas entre 71 y 82 años por un lado y a pacientes de 18 - 41 años por el otro, no encuentran diferencias entre ambos grupos por lo que respecta a los parámetros farmacocinéticos, a excepción de una concentración más alta en los pacientes de mayor edad a los 2 y 4 minutos de iniciada la infusión. La discrepancia entre estos resultados y los reportados por Bentley pueden obedecer, según Singleton y cols. a:

.- la cirugía abdominal (Bentley) disminuye el flujo hepático y puede alterar el Clearence de fentanyl

.- en el trabajo de Bentley no se determina la pCO_2 y tal como señalan Cartwright y cols. (104), la hipocapnia puede disminuir el Clearance de fentanyl (Aclaramiento)

D) Influencia del sexo en la experiencia dolorosa

La relación entre el sexo y el dolor resulta controvertida. Así Bellville y cols. (61) no encuentran relación entre el sexo y el alivio del dolor experimentado por los pacientes postoperados; Nayman (412) observa un índice de dolor más alto en mujeres postoperadas tratadas con morfina en infusión endovenosa mientras que Woodrow y cols. (627)

apuntan que las mujeres son más sensibles al dolor; por el contrario, Mc Quay y cols. (362) sostienen que las mujeres precisan una menor cantidad de analgésicos que los hombres tras observar que, para un grado de alivio idéntico, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina fueron menores en las mujeres que en los hombres; no obstante señalan que las concentraciones plasmáticas encontradas no presentaron diferencias significativas entre ambos sexos.

E) Factores socioculturales y étnicos

En casi todos los tratados sobre dolor se sugiere que la raza, el status socioeconómico, el nivel cultural y las creencias religiosas son factores a tener en cuenta a la hora de valorar la respuesta del paciente frente a un determinado estímulo nociceptivo. Sin embargo, existen pocos estudios que recojan estas variables y aporten conclusiones válidas al respecto. Es por ello que no resulta extraño que casi todos los autores citen como referencia los trabajos de Streltzer y Wade (553) y Woodrow y cols. (627). En el primero de estos trabajos (553) se valoran los requerimientos analgésicos postintervención de una serie de individuos pertenecientes a diferentes razas, encontrándose que los chinos y japoneses precisan menos analgésicos que los caucasianos; por el contrario, Woodrow y cols. apuntan que los negros y los orientales son más sensibles al dolor de tipo experimental que los caucasianos. Merskey (XXXVI) por su parte afirma que la frecuencia con que aparece el dolor en la práctica clínica se re-

laciona, entre otros, con el status socioeconómico del paciente, la situación marital y el número de experiencias dolorosas previas.

E) Factores psicológicos

En la actualidad se acepta plenamente que, la"mentalidad" con qué el paciente afronta la intervención quirúrgica, puede ejercer una gran influencia sobre la evolución del período postoperatorio. Esta mentalidad viene condicionada fundamentalmente por dos aspectos: el grado de ansiedad preoperatoria y el tipo de personalidad; ambas determinarán, en mayor o menor medida, la respuesta posterior del paciente a la intervención.

La ansiedad suele acompañar a los pacientes antes de la intervención quirúrgica (346,370,472,518,557,610) y la disminución de la misma mediante diferentes procedimientos tiende a disminuir los requerimientos analgésicos en el postoperatorio y a facilitar la recuperación postquirúrgica del paciente (25,32,35,134,146,189,190,195,196, 333,519,605). La ansiedad puede valorarse, según Spielberger y cols. (539), de dos maneras: la *ansiedad de rango* -tendencia del sujeto a estar ansioso- y la *ansiedad de estado* -respuesta ligada a la circunstancia del momento-. En general se acepta que la ansiedad de rango tiende a relacionarse con el grado de dolor y distress postoperatorio (346,557) aunque Scott y cols. (518) encuentran relación entre el dolor postoperatorio y la ansiedad de estado preoperatoria. Por lo que respecta a la relación entre los dos tipos de ansiedad, Scott y cols. (518)

y Taenzer y cols. (557) la confirman, mientras que Auerbach (32) no es capaz de encontrarla.

De otro lado, tal y como se apuntaba anteriormente, existen diferentes procedimientos para disminuir la ansiedad preoperatoria. Según Chapman (146) pueden agruparse en 3 categorías:

A) Métodos cognitivos: consisten en proporcionar al paciente información acerca del proceso quirúrgico-anestésico e instrucciones acerca de la conducta a seguir para soportar el dolor de la mejor manera posible o para abstraerse del mismo mediante diversas estrategias distractorias

B) Métodos conductuales: incluyen la enseñanza de técnicas de relajación -ejercicios respiratorios,autoverbalizaciones- que pueden ser útiles por su efecto a nivel muscular, la reducción que comportan sobre el estrés en general, su efecto cognitivo como estrategia distractoria y su efecto placebo, que siempre debe tenerse en cuenta

C) Métodos en torno a un modelo de comportamiento social: a través de una película o un video se muestra a los pacientes la evolución de un acto quirúrgico similar al que ellos van a padecer y se les instruye acerca del comportamiento a observar tomando como referencia el modelo que aparece en la pantalla

Los métodos cognitivos son los que con mayor frecuencia se han venido utilizando a lo largo de estos últimos años; la visita preoperatoria se puede considerar que recoge, al menos en parte, algunos de los postulados que contemplan dichos métodos.

La importancia de esta visita es defendida por numerosos autores, entre los que cabe citar a Egbert (189,190) y Elsass y cols. (195,196). Egbert apunta que los pacientes a los que se informó acerca de las consecuencias de la intervención y la anestesia así como del dolor que padecerían durante el postoperatorio, y que recibieron instrucciones de cómo respirar profundamente y toser con el mínimo dolor, precisaron muchos menos analgésicos y abandonaron el Hospital 2 o 3 días antes que los pacientes no informados y no instruidos preoperatoriamente. Elsass y cols. por su parte, encuentran que la información preanestésica detallada no contribuye a disminuir de manera significativa la ansiedad y ejerce poca influencia en la evolución del curso postoperatorio (195), mientras que el contacto personal con el paciente antes de la intervención sí que afecta de modo positivo los anteriores aspectos (196). El éxito de la información preoperatoria sobre la recuperación y el distress postoperatorios resulta algo controvertida, ya que mientras autores como Langer y cols. (333) y Scott y Clum (519) consideran que es totalmente ineficaz, Wallace (605) sostiene lo contrario. Johnson y Rice (301) participan un poco de ambas opiniones al sustentar que la información carece de importancia sobre la intensidad del dolor postoperatorio, pero se revela útil para disminuir el distress postoperatorio. Una posible explicación a todo ello cabe hallarla en los trabajos de Andrew (25) y Averill (35), los cuales hacen constar que los efectos de la información sobre el dolor y el distress postoperatorio dependen fundamentalmente de lo que ellos denominan "coping

style", término que define la manera que tiene cada individuo de reaccionar frente a una determinada situación estresante como puede ser, por ejemplo, la intervención quirúrgica. De acuerdo a su coping style, los pacientes pueden clasificarse en dos grandes grupos: ansiosos y negadores. Los sujetos ansiosos presentan un estado de angustia preoperatoria que obedece a dos causas fundamentales: el miedo a perder el control sobre sus propios actos a consecuencia de la problemática inherente a todo acto quirúrgico -dolor,dependencia física,periodo de recuperación incierto- y la incertidumbre de lo qué va a suceder durante y después de la intervención. Los negadores por su parte, establecen un mecanismo de defensa que consiste en negar sistemáticamente cualquier posible afectación psicológica a resultas de la intervención inminente. Según Chapman (146) y Andrew (25), la información preoperatoria, ya sea de caracter general o concreto, suele resultar beneficiosa en los sujetos ansiosos y perjudicial en los negadores.

Finalmente y por lo que respecta a la ansiedad, cabe recordar que hasta aquí sólo se ha tratado de la ansiedad denominada "anticipatoria" que aparece antes de la intervención quirúrgica; no obstante, existe otra clase de ansiedad, denominada por Chapman "concomitante", la cual hace acto de presencia durante el periodo postoperatorio y va ligada primordialmente al dolor resultante de la agresión quirúrgica. Esta segunda clase de ansiedad se tratará con más detalle al hablar de la Base psicológica del Dolor.

La Personalidad desempeña, tal y como se ha dicho anteriormente, un destacado papel en la evolución del periodo postoperatorio. De acuerdo con la Psicología moderna, puede definirse como "la organización dinámica de los aspectos cognitivos (intelectuales), afectivos, conativos (pulsiones y voliciones), fisiológicos y morfológicos del sujeto" (XVI). Según Bond (82), posee una estructura básica integrada por factores de tipo intelectual y emocional que pueden estudiarse de diferentes maneras y siguiendo métodos diversos. Entre los múltiples cuestionarios diseñados para el análisis de la personalidad, cabe destacar, por la frecuencia con que se utiliza en los pacientes quirúrgicos, el denominado E.P.Q. desarrollado por Eysenck & Eysenck en 1964 (199) y perfeccionado posteriormente por los mismos autores en 1968. El E.P.Q. mide una serie de dimensiones importantes de la personalidad cuales son, el Neuroticismo, Psicoticismo y la relación Extroversión/Introversión; además incluye una escala que valora la supuesta sinceridad del paciente a la hora de responder las preguntas que se le formulan. El Neuroticismo define una situación de labilidad emocional caracterizada por la tendencia a responder exageradamente frente a un determinado estímulo y la propensión a comportarse neuróticamente en presencia de una situación estresante. El Psicoticismo refleja la posible inclinación del individuo a presentar rasgos psicóticos mientras que la relación Extroversión/Introversión determina en mayor o menor grado la sociabilidad de aquél. La naturaleza de la dimensión psicológica valorada por la escala de sinceridad está aún sometida a profundos debates.

Esta escala. que en el E.P.Q. original recibe el nombre de "Lie score", sirve, según Eysenck & Eysenck, para determinar el grado de lo que ellos denominan "Fingir o mentir de manera adecuada". Sin embargo, Dalrymple y cols. (159) y Parbrook y cols. (434) son de la opinión que dicha escala refleja más bien una inclinación del paciente a exagerar, o una tendencia inconsciente del mismo a responder de acuerdo con las que cree son las preferencias del entrevistador. En consecuencia, Dalrymple y cols. sugieren la necesidad de llevar a cabo análisis más profundos que permitan interpretar, con mayor precisión y exactitud, la relación existente entre el "Lie score" y el dolor postoperatorio.

La influencia que todos estos aspectos de la personalidad ejercen sobre la magnitud del dolor postoperatorio se pone de manifiesto en numerosos artículos (81,89,159,160,346,434,518, 557). En general, la mayor parte de autores encuentran una relación más o menos acusada entre el grado de neuroticismo que presentan los pacientes antes de la intervención y la intensidad del dolor postoperatorio -a mayor neuroticismo más dolor- así como entre el grado de extroversión y los requerimientos analgésicos -a mayor extroversión mayor demanda de analgésicos-. Esta influencia cobra especial relevancia en el estudio de Taenzer y cols. (557), donde el neuroticismo y la ansiedad de rango parecen ser responsables en un 35% de las variaciones encontradas en los parámetros de valoración del dolor. Estos autores apuntan además que la magnitud del dolor postoperatorio puede también estar relacionada con el índice de depresión preoperatoria exhibido por los pacientes antes

de la intervención. Al ser la agresión quirúrgica similar para todos los pacientes incluidos en el estudio, Taenzer y cols. concluyen afirmando que las variaciones en la intensidad del dolor postoperatorio cabe atribuirlas, fundamentalmente, a factores de índole psicológica.

De acuerdo con todo lo que se acaba de exponer, se puede argumentar que las variables psicológicas pueden contribuir a explicar, de manera relevante, el porqué algunos pacientes no precisan analgésicos tras la intervención quirúrgica (432,363) así como las diferencias observadas en los requerimientos analgésicos tras intervenciones idénticas (53,564, I,XVII).-

Finalmente, existen una serie de factores no ligados al paciente ni relacionados con una mala utilización de los analgésicos, que pueden modificar, en un sentido u otro, la magnitud del dolor postoperatorio. Entre ellos cabe destacar los siguientes:

a) Estrés ligado al ingreso hospitalario: Tal y como apunta Chapman (146), la hospitalización ya induce, por sí misma, un cierto grado de estrés al comportar la pérdida de la independencia y el aislamiento de los seres queridos. El paciente debe satisfacer la mayor parte de sus deseos a través de un personal desconocido para él, debe amoldarse al horario hospiatalario -limpieza y aseo, comidas, horas de sueño, medicación, etc.- y ha de compartir o soportar, en muchos casos, sufrimientos o padecimientos ajenos. Todo esto conlleva en ciertas ocasiones, la aparición de un deterioro físico y psicológico importante.

b) Actitud del personal de plantilla: el trato que, tanto médicos como enfermeras dispensan al paciente durante su estancia en el Hospital, resulta en ocasiones tan importante como la terapia que se le aplica. La amabilidad y educación, así como la comprensión de los problemas que afligen al paciente, pueden disminuir considerablemente los posibles estados de angustia que se creen, y tal y como apuntan Von Graffenreid y cols. (249), el alivio de la ansiedad es capaz de reducir el sufrimiento doloroso más incluso que la propia aspirina.

c) Actitud de los otros pacientes ingresados: es bien sabido, que cuando el individuo se enfrenta a una situación amenazante, tiende a buscar apoyo en los que le rodean y suele fijarse en las actitudes adoptadas por otros sujetos que se encuentran en situación parecida a la suya. En consecuencia, cualquier muestra de hostilidad hacia su persona o la visión de ciertos comportamientos ajenos como por ejemplo, actitudes histéricas o muestras de dolor exageradas, contribuirán indudablemente a minar su confianza, aumentarán casi con toda seguridad la magnitud del dolor postoperatorio que pueda experimentar y complicarán en mayor o menor medida la normal evolución del periodo postquirúrgico.

d) Actitud de los familiares: la presencia de personas allegadas puede distorsionar la respuesta del paciente a la intervención, exagerando o minimizando, según los casos, la magnitud del dolor postoperatorio experimentado.

En ocasiones se genera un auténtico conflicto entre las personalidades del paciente y el familiar que contribuye a complicar aún más si cabe, la problemática del dolor postoperatorio (146,XXXVI).-

Sin embargo, la complejidad del dolor no radica exclusivamente en el gran número de factores que, tal y como se ha visto, inciden o pueden incidir sobre el mismo, sino que obedece también a las dificultades que entrañan la valoración precisa de la sensación dolorosa y la definición exacta de las estructuras y mecanismos responsables de la transmisión y modulación de la información nociceptiva. Ambos aspectos resultan tan importantes que se tratarán por separado y según el orden que a continuación se describe:

I) Valoración del Dolor

II) Base Teórica del Dolor

.- Base Anatómica

.- Base Fisiológica

.- Base Bioquímica

.- Base Psicológica

Aunque los dos temas se tratarán de manera general, se procurará hacer referencias continuas a la situación postoperatoria.

VALORACION DEL DOLOR

La búsqueda de métodos o fórmulas alternativas que permitan determinar con exactitud el grado de dolor experimentado por los pacientes en un momento dado, constituye uno de los objetivos prioritarios de la Algiología. En este sentido el progreso ha sido sin embargo lento, en especial si se compara con los logros alcanzados en la fisiología y bioquímica de la nocicepción. El por qué de esta lentitud cabe encontrarlo, al menos en parte, en la definición que la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor da a este término: "Experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia a una lesión histica real o posible, o descrita en términos de dicha lesión". A continuación se dice: "El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende el significado de la palabra a través de la propia experiencia desde las etapas más tempranas de la vida. El dolor es sin lugar a dudas una sensación que se percibe en una o varias zonas del organismo, pero al ser siempre desagradable, se convierte también en una experiencia emocional. Las experiencias no desagradables que provocan dolor, como por ejemplo un pellizco, no deben recibir la denominación de dolor; por el contrario, experiencias desagradables como la disestesia pueden considerarse como dolor, aunque no necesariamente, ya que desde un punto de vista subjetivo pueden no presentar las habituales cualidades que definen la sensación dolorosa". "En ocasiones el individuo puede referir dolor en ausencia de lesión tisular evidente; ello suele obedecer a causas de naturaleza psicológica. Esta experiencia dolorosa no puede distinguirse de la que tiene por origen una causa física determinada, y si se refiere en términos idénticos a los de

esta última, debe considerarse siempre como Dolor".

De todo ello parece desprenderse una consideración muy importante: El Dolor es fundamentalmente un estado emocional y no una sensación primaria como por ejemplo, la visión o el olfato. La constatación del Dolor como experiencia emocional acarrea una serie de consecuencias que justifican lo dificil que resulta determinar con precisión el grado de dolor.

En primer lugar, el dolor, como toda experiencia de carácter emocional, es subjetivo: Sólo el paciente sabe si le duele y cuánto le duele; en consecuencia, toda valoración del mismo debe contemplar necesariamente el informe de aquél. Por otro lado, los signos físicos que suelen acompañar al dolor -taquicardia, hipertensión, alteraciones ventilatorias o gastrointestinales y cambios en la expresión facial- son de carácter reflejo y no han de guardar forzosamente una relación proporcional a la magnitud del dolor experimentado por el paciente. En segundo lugar, la intensidad del estímulo, en este caso, la agresión quirúrgica, no tiene tampoco por qué relacionarse cuantitativamente con el grado de dolor referido por el paciente, al estar esta valoración sujeta a variables de tipo psicológico como por ejemplo, la ansiedad y/o la personalidad del individuo en cuestión. Finalmente, no existen unidades capaces de cuantificar con precisión una experiencia emocional, y aunque se suele asumir que un dolor de grado 4 es superior a otro de grado 2, el primero no ha de ser necesariamente el doble que el segundo.

En un intento de superar estas dificultades, se han ensayado diversos métodos y técnicas para valorar el dolor de la manera más fidedigna posible. Según Chapman (147), éstos pueden incluirse en cuatro apartados fundamentales:

A) EXPERIMENTACION ANIMAL

B) EXPERIMENTACION HUMANA

C) BUSQUEDA DE PARAMETROS FISIOLOGICOS CORRELACIONADOS

D) EVALUACION CLINICA

Sin embargo, antes de profundizar en cada uno de ellos, conviene resaltar dos cuestiones importantes:

1) El fenómeno doloroso es una concatenación de eventos susceptibles de medición aislada

2) Ninguno de los métodos anteriormente citados contempla la evaluación global de todos estos eventos, sino que dirigen preferentemente su atención a algunos en particular

En consecuencia, resulta imprescindible conocer tales eventos ya que, tal y como apuntan Littlejohns & Vere, el valor de la medición corre paralelo a lo que ésta mide (347).-

Estos autores, basándose en los estudios neurofisiológicos llevados a cabo por Melzack & Dennis (XXXVI), proponen un esquema que muestra las relaciones existentes entre los diferentes componentes que integran la percepción dolorosa (Fig. nºII). Aunque se pueden medir cada uno de dichos componentes aisladamente, parece obvio que mediciones más extensas que abarquen varios componentes proporcionarán un caudal de información más amplio y una mejor comprensión de los resultados obtenidos.

Estos eventos son, según Littlejohns & Vere, los siguientes:

a) Estímulo doloroso: sólo se puede medir en el caso de un dolor provocado experimentalmente mediante la aplicación de un estímulo determinado como por ejemplo, la estimulación eléctrica, agentes físicos como el calor o el frío o la isquemia producida por un torniquete. De acuerdo con Beecher (52,53), cualquier estímulo debe poseer las siguientes características o propiedades:

.- su aplicación ha de reportar alguna utilidad

.- debe provocar dolor independientemente de otras sensaciones que pueda originar

.- debe existir una relación cuantitativa entre la magnitud del estímulo y las alteraciones responsables de la aparición de dolor

.- la intensidad del estímulo ha de poderse medir físicamente con gran precisión

.- el estímulo ha de presentar una amplia gama de intensidades que permitan determinar tanto el umbral de dolor como el máximo dolor tolerable

.- en condiciones estándar debe proporcionar una medida reproducible del umbral doloroso

.- la aplicación de estímulos repetidos por encima del umbral no debe alterar las ulteriores determinaciones ni provocar lesión tisular alguna

La aplicación de estímulos experimentales en pacientes sanos permite la obtención de parámetros como el umbral doloroso o la tolerancia al dolor, que resultan útiles para la valoración de la eficacia de ciertos analgésicos. Sin embargo, la extrapolación de los resultados al campo clínico resulta harto problemática.

b) Nocicepción: engloba una serie de procesos que tienen lugar a nivel periférico como respuesta a la aparición de un estímulo nociceptivo. Estos procesos comprenden la activación de los nociceptores, la transformación del estímulo en impulso nervioso y el transporte de éste por medio de las fibras nerviosas A-delta y C, encargadas de la vehiculización nociceptiva.

c) Sensación dolorosa: comprende el influjo nociceptivo transmitido por las fibras correspondientes y modulado sucesivamente a nivel de la médula espinal y de los centros corticales superiores. La integración cortical de la sensación física del dolor convierte a ésta en experiencia sensorial.

d) Sufrimiento por el dolor: es el evento que se aproxima más al concepto clínico de dolor; incluye la sensación dolorosa y el distress acompañante, el cual permite definir el dolor como experiencia emocional desagradable. Los métodos de valoración más utilizados reflejan fundamentalmente el componente emocional; hasta qué punto dichos métodos evalúan la sensación dolorosa resulta, por otra parte, difícil de establecer.

e) Actitud o Comportamiento motivado por el dolor: incluye una serie de actividades desarrolladas por el sujeto en presencia de dolor, las cuales no han de ser necesariamente de carácter voluntario. Algunos autores como Parkhouse & Holmes (436) sostienen que la valoración del comportamiento por parte de un observador, puede reflejar con objetividad el grado de dolor experimentado por el sujeto en un momento dado.

A) *EXPERIMENTACION ANIMAL*

La experimentación con animales resulta necesaria para la investigación del dolor porque permite, según Chapman (147):

1) la manipulación de variables experimentales que puede conducir a un mejor entendimiento de los mecanismos que intervienen en el proceso doloroso
2) la simulación de ciertos estados patológicos que posibilitan la valoración de diferentes procedimientos fisiológicos y farmacológicos no aplicables al ser humano

Los métodos experimentales que se utilizan para inducir dolor en el animal, incluyen la aplicación de una serie de estímulos de naturaleza mecánica, química, eléctrica o térmica. La evaluación del dolor se suele hacer observando el comportamiento que adopta el animal tras la aplicación del estímulo; este comportamiento variará según el tipo de estímulo aplicado, la magnitud del mismo, la frecuencia con que se aplica, la zona que se estimula e incluso la hora del día en que se lleva a cabo la estimulación. Algunos estudios investigan sólo actitudes de tipo reflejo, en tanto que otros analizan comportamientos de carácter voluntario. Estos últimos pueden ser innatos -vocalizaciones según la intensidad del estímulo- o bien ser el resultado de un aprendizaje, inducido o no, como por ejemplo, la huída frente al estímulo o la actitud de evitar éste. Finalmente, existen determinados estudios que intentan relacionar con el dolor ciertos aspecto

fisiológicos como el hambre, la sed o el comportamiento sexual.

B) EXPERIMENTACION HUMANA

En los seres humanos, la mayor parte de trabajos experimentales analizan la respuesta del individuo frente a un estímulo nociceptivo, cuyas cualidades -intensidad y duración- se manipulan de acuerdo a los objetivos del trabajo en cuestión. Los estímulos pueden ser, al igual que en el animal, de naturaleza diversa; los más utilizados son agentes físicos -calor o frío-, radiación eléctrica, oclusión vascular, presión y ultrasonidos. La zona donde se aplica el estímulo, la extensión de la misma y las cualidades del estímulo son factores que inciden sobre la respuesta observada. En el análisis de ésta, se suelen determinar dos parámetros relacionados con la intensidad del dolor experimentado por el sujeto: el Umbral de dolor y la Tolerancia al mismo.

El Umbral de dolor se define como la intensidad del estímulo capaz de provocar en el individuo la aparición de dolor al menos un 50% de las veces. En general se comienza con estímulos de baja intensidad para ir aumentando gradualmente ésta hasta que el individuo refiere dolor; en este momento se aplica un estímulo de mayor intensidad y a continuación se procede a la aplicación de estímulos de intensidad decreciente, anotando el momento en que el individuo deja de percibir dolor. La validez de los resultados obtenidos depende de las características físicas y

psicológicas del sujeto, el método elegido para provocar dolor, los intervalos entre mediciones y el número de estímulos aplicados (347).

La Tolerancia al dolor representa el punto donde el sujeto refiere el dolor como insoportable y expresa su deseo de abandonar el experimento. Este parámetro depende en mayor medida que el Umbral de factores de índole psicológica y en consecuencia, presenta un índice de variabilidad mayor. No obstante, constituye un método más fidedigno para valorar la eficacia de los analgésicos, en especial los narcóticos.(148,253)

El Umbral del dolor proporciona por su parte, información acerca del dolor como sensación así como de las variables psicológicas que determinan el componente emocional del mismo; sin embargo, resulta difícil discernir cuál de los dos factores -el sensorial o el psicológico- se valora con mayor profundidad. En un intento de resolver este dilema, Clark (114) introdujo en 1974 la denominada "Sensory decision Theory" o Teoría de la detección de señales (SDT) con el objeto de valorar en el dolor experimental la participación de los componentes sensorial (fisiológico) y emocional (psicológico). Según Littlejohns & Vere, este método es el único que parece poder medir la sensación dolorosa. La SDT fué introducida inicialmente por ingenieros de telecomunicaciones interesados en la detección de señales débiles en presencia de un ruido de fondo que habitualmente acompaña a éstas. En los estudios de dolor y analgesimetría se presentan al individuo dos estí-

mulos de diferente intensidad; el estímulo más intenso representa la señal y su característica definitoria es que el sujeto la identifica como dolorosa en la mayor parte de las aplicaciones; el estímulo más débil corresponde al ruido y la mayor parte de veces no se asocia con dolor. El análisis estadístico de la incidencia de aciertos -identificación correcta de la señal en relación al dolor percibido- y de fallos -identificación de una señal en ausencia de ésta- proporciona dos índices:

.- d´: indice de detección o capacidad discriminativa entre aciertos y fallos

.- beta: indice que refleja la tendencia del sujeto a responder de manera conservadora o amplia al experimento, es decir, la inclinación más o menos acusada a reportar dolor en presencia del estímulo aplicado

El índice d´se considera relacionado estrechamente con el componente neurosensorial del dolor mientras que el beta parece depender de factores emocionales o psicológicos. El dolor se valora indirectamente a partir de la capacidad del sujeto para discriminar los estímulos nociceptivos, mientras que el efecto de los analgésicos parece asentarse en una disminución de esta capacidad discriminativa. Esto último no resulta sin embargo del todo cierto según Littlejohns & Vere y Rollman (494), ya que la SDT valora aspectos relacionados con la sensación dolorosa pero no mide esta sensación en sí misma. En consecuencia, no resulta extraño, según Rollman, que los resultados obtenidos con la SDT sean a menudo contradictorios.

C) PARAMETROS FISIOLOGICOS

Durante largo tiempo se ha buscado con insistencia un parámetro que permita valorar objetivamente el dolor. El hallazgo de alguno de estos parámetros podría, según Chapman (147):

.- ayudar a confirmar la validez de una estimación subjetiva del dolor por parte de los pacientes

.- contribuir al poder estadístico de un experimento al proporcionar información adicional susceptible de utilización en la hipotésis de trabajo desarrollada

.- clarificar la participación en la experiencia dolorosa de ciertos elementos importantes como por ejemplo, la ansiedad

En este sentido se han analizado diversos procesos fisiológicos en relación con diversos eventos del fenómeno doloroso, entre los que cabe destacar los siguientes:

a) Registro directo de los nervios periféricos: En 1939 Zotterman observó con el empleo de un aparato de registro múltiple que la aplicación, a nivel periférico, de un estímulo eléctrico de gran intensidad, activaba las fibras de conducción rápida y lenta dando lugar a descargas vegetativas y respuestas pseudoafectivas en animales ligeramente anestesiados (635).En consecuencia dedujo que tal activación se asociaba a un estímulo nociceptivo, que en su caso era la descarga eléctrica. Estudios similares llevados a cabo en humanos provocan la aparición de dolor, lo cual con-

firma la impresión de Zotterman. Entre estos estudios cabe destacar los de Van Hees & Gybels (598), Torebjork (588) y Torebjork & Ochoa (589), los cuales demuestran la relación existente entre la activación de unas determinadas fibras, concretamente las A-delta y C, y la aparición de dolor. Según Littlejohns & Vere, el registro de la actividad a nivel de los nervios periféricos representa la única medida disponible acerca de lo que ellos consideran como nocicepción.

b) Determinación de Indices vegetativos: Como se sabe, el dolor se suele acompañar de una serie de manifestaciones de tipo vegetativo que traducen una hiperactividad más o menos acentuada del Sistema Nervioso Autónomo. En base a ello, se ha intentado valorar el dolor mediante la determinación de ciertos índices que reflejan la actividad vegetativa, como por ejemplo, la Tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la conductancia y resistencia de la piel, la temperatura y la sudoración. Los resultados obtenidos no permiten, sin embargo, establecer una relación fidedigna entre el grado de dolor experimentado por el individuo y las alteraciones concomitantes en la Tensión arterial (226), en la frecuencia cardiaca (269) y en los otros índices anteriormente mencionados (147). En general, todos estos parámetros suelen descender,tanto en el contexto clínico como en el experimental,de manera gradual y progresiva independientemente de la evolución del dolor, lo cual explica la falta de correlación antes apuntada.

c) Registros electromiográficos: La tensión muscular desempeña un papel importante en algunos estados dolorosos como la cefalea y el dolor de espalda. De acuerdo con esto, autores como Wolf y cols. (625) intentan relacionar el grado de dolor referido por los pacientes con problemas de espalda y el nivel de contractura muscular que presentan, determinado con el empleo del electromiograma. Sin embargo, a pesar de que evidencian la tensión muscular, no encuentran relación entre ésta y el grado de dolor reportado por los pacientes. Según Chapman (144), la complejidad del dolor es la responsable de que la relación causal entre la tensión muscular y la magnitud del dolor sea difícil de establecer con claridad.

d) Potenciales evocados y registros electroencefalográficos A lo largo de los últimos años se ha investigado la relación entre la actividad eléctrica cerebral y el dolor provocado mediante la aplicación de determinados estímulos manipulados convenientemente. Según Chudler y Dong (153), la amplitud de las ondas cerebrales aumenta al incrementar la intensidad del estímulo y se correlaciona con el grado de dolor referido por los sujetos. Como la amplitud y el dolor disminuyen tras la administración de analgésicos, estos autores consideran que el registro de los potenciales evocados puede resultar importante en la localización de los lugares donde los analgésicos ejercen su acción.

Los registros electroencefalográficos pueden emplearse, según Chapman (147), para evaluar o monitorizar estados inespecíficos de excitación en el transcurso de estudios analgesimétricos así como para valorar la eficacia de métodos psicológicos en la reducción de aquellos estados. Sin embargo, la relación entre la actividad cerebral y los estados de vigilia y excitación no está aún bien definida.

El grado de aplicabilidad al campo clínico de los resultados obtenidos experimentalmente resulta difícil de precisar, ya que los factores emocionales que inciden en este campo y especialmente en los pacientes sometidos a intervención quirúrgica, difieren considerablemente de los que acompañan a los estudios realizados en el laboratorio. No obstante, la validez de tales estudios resulta incuestionable a tenor de los avances registrados en la fisiología y farmacología del dolor; por lo que respecta a la valoración de la experiencia dolorosa, aunque su contribución se revela de menor importancia, no es en absoluto desdeñable tal y como muestran, por ejemplo, los registros de los potenciales evocados. Asímismo, no debe olvidarse que la aplicación de la SDT, inicialmente en el contexto experimental y posteriormente en determinadas situaciones clínicas, puede, según numerosos autores, contribuir de manera significativa a la valoración precisa de los dos componentes que integran la experiencia dolorosa: el componente sensorial y el componente psicológico o emocional, con lo cual se podrían establecer pautas terapeúticas más eficaces y seguras.

D) EVALUACION CLINICA

La evaluación del dolor clínico presenta numerosas discrepancias respecto al dolor de tipo experimental ya que, tal y como se ha dicho anteriormente, en el primero concurren una serie de variables de tipo psicológico que no suelen encontrarse en el campo experimental. Por otra parte, resulta más fácil estudiar el dolor experimental al poderse medir en relación a la intensidad del estímulo aplicado. En el contexto clínico, la naturaleza y la intensidad del estímulo son difíciles de precisar y la severidad del proceso médico o quirúrgico que padece el paciente no se relaciona claramente con el dolor referido por éste. Sin embargo, tanto en los estudios experimentales como clínicos, la valoración del dolor corre a cargo fundamentalmente del propio paciente o individuo, estando el investigador a merced de lo que éstos le comunican. En consecuencia, la fiabilidad de los resultados obtenidos viene condicionada por la respuesta del -individuo/paciente- la cual a su vez está modulada, especialmente en el contexto clínico, por una serie de factores tan diversos -ansiedad, personalidad, raza, cultura, status socioeconómico, actitud de los miembros del staff, actitud de los otros pacientes, presión familiar y características ambientales entre otros- que explica las divergencias observadas en la mayor parte de los trabajos aparecidos en la literatura médica. Todo esto ha propiciado la búsqueda de nuevos parámetros de valoración que permitan evaluar el grado de dolor de manera más objetiva y fidedigna; entre éstos cabe destacar las determinaciones bioquímicas.

Así pues, el dolor clínico puede valorarse de dos maneras diferentes pero muchas veces complementarias: subjetiva y objetivamente.

I) VALORACION SUBJETIVA

La cuantificación del dolor se hace en base a unas escalas que reflejan la respuesta del paciente al ser interrogado acerca de la intensidad del dolor que presenta. Entre las muchas escalas diseñadas con este propósito, cabe destacar la "escala ordinal o descriptiva simple" y la escala "analógica visual".

La escala ordinal fue descrita originalmente por Keele (315) en 1948 y empleaba la siguiente graduación del dolor: Ligero-Moderado-Severo-Agonizante. Esta escala se ha ido modificando con el tiempo y el término agonizante se suele sustituir por el calificativo "muy severo". En la actualidad se utilizan dos escalas preferentemente:

a)	b)
Ningun dolor	Ningún dolor
Dolor ligero	Dolor ligero
Dolor moderado	Dolor moderado
Dolor severo	Dolor severo
	Dolor muy severo

A cada uno de estos términos se les asigna una puntuación entre 0: no dolor y 4: dolor muy severo de cara al tratamiento estadístico de los resultados y a la valoración práctica de los mismos.

Las escalas ordinales también se emplean para valorar el alivio del dolor obtenido con la terapia utilizada, sea o no farmacológica.

La terminología utilizada para valorar el Alivio del dolor es similar a la anterior:

0: No alivio	0: No alivio
1: alivio ligero	1: alivio ligero
2: alivio moderado	2: alivio moderado
3: alivio intenso	3: alivio completo
4: alivio total	

Según Huskisson (290), la determinación del grado de alivio ofrece una serie de ventajas respecto a la magnitud del dolor de cara a valorar la eficacia de una pauta terapeútica:

a) la magnitud de la respuesta no depende del grado inicial de dolor; todos los pacientes parten del mismo punto
b) no resulta necesario asumir una distribución idéntica de todas las categorías
c) los pacientes suelen expresarse mejor con esta escala

El mismo autor pone de relieve, al estudiar la eficacia de la aspirina y el fenoprofén, la importancia de la magnitud del dolor inicial cuando el alivio se valora mediante una escala ordinal de intensidad de dolor, sustrayendo el valor obtenido tras el tratamiento, del valor inicial referido por el paciente. En el caso de que los dolores iniciales sean de diferente magnitud, los resultados que expresen el grado de alivio alcanzado carecerán de validez para valorar la eficacia global o comparativa de los dos fármacos utilizados.

Las escalas descriptivas simples que reflejan la magnitud del dolor o el alivio del mismo subsiguiente a un determinado tratamiento, se han empleado en numerosos trabajos clínicos sobre dolor postoperatorio (52,53,95,183,236,305,306,313,372,

415,437,540,585). El principal atractivo de estas escalas es su sencillez, la cual se pone de manifiesto en el elevado número de pacientes que no encuentran dificultad alguna para entenderlas. En contraposición, presentan una serie de problemas o desventajas que merecen comentarse:

1) adolecen de falta de sensibilidad para detectar pequeñas variaciones tanto en la intensidad del dolor como en la valoración de la eficacia de un tratamiento cualquiera (147,290,I,XVII,XXXIV). Ello obedece al número limitado de categorías que integran dichas escalas, lo cual se traduce indefectiblemente en un número también limitado de respuestas posibles
2) en las escalas descriptivas que miden la intensidad del dolor resulta difícil precisar con exactitud el tamaño de cada una de las respectivas categorías (147); de otro lado, la dimensión o espacio existentes entre las diversas categorías no se conoce, razón por la cual se ha de asumir que las diferencias entre categorías son iguales (290)
3) estas escalas tratan el dolor desde un punto de vista unidimensional al considerar sólo las variaciones cuantitativas -intensidad- del mismo, sin tener en cuenta las alteraciones cualitativas que pueden aparecer como consecuencia de los factores psicológicos que integran la experiencia dolorosa (147,XXXIV)
4) existen grandes variaciones en la interpretación de los términos propios de estas escalas, tal y como demuestran Downie y cols. (175) al analizar las respuestas de una serie de pacientes afectos de enfermedad reumática

En un intento de superar las deficiencias inherentes a la escala descriptiva simple, Aitken (7) propuso la utilización de la denominada "Escala Visual Analógica", conocida popularmente con el nombre de V.A.S. (Visual Analogue Scale). Esta escala, que al principio se introdujo para valorar diferentes estados de ánimo en pacientes sometidos a estudio psicológico, alcanzó rápidamente una gran difusión en el campo de la analgesimetría y valoración del dolor ; el motivo de esta difusión es la gran sensibilidad de medición que ofrece, muy superior, según numerosos autores (175,231,283,290,418,541,554) a la de las escalas descriptivas simples.

El V.A.S., cuyas características y fidedignidad han sido objeto de múltiples estudios (172,175,231,283,290,326,418,457, 482,517,541,554), consiste en una línea horizontal o vertical de 10cm de longitud dispuesta entre dos puntos o extremos donde figuran las expresiones "No dolor" y "Máximo dolor imaginable" que corresponden a las puntuaciones 0 y 10 respectivamente. Según Revill (482), la longitud de la escala no debe ser en ningún caso inferior a los 10cm mencionados ya que longitudes inferiores (5cm) se asocian a un margen de error mucho más alto tal y como demuestran los resultados obtenidos en su estudio con 20 voluntarios sanos. Asímismo, Revill apunta que la recogida de puntuaciones, una vez obtenida la respuesta del paciente, debe ser muy precisa y exacta : debe emplearse la misma regla graduada y han de anotarse los milímetros; en consecuencia, de cara a la puntuación es más conveniente considerar la línea entre 0 y 100mm.

En el V.A.S. la respuesta del paciente no es de caracter verbal como en el caso de la escala descriptiva simple, sino que consiste en marcar sobre la línea el punto que mejor refleje la intensidad del dolor que padece o bien la magnitud del alivio experimentado tras la administración de un determinado analgésico. Con el objeto de reducir al máximo posible el índice de respuestas incorrectas, debe explicarse al paciente el procedimiento antes de la realización del trabajo en cuestión; sin embargo, y a pesar de las pertinentes explicaciones, autores como Huskisson (290) y Kremer (326) apuntan respectivamente un 7% y un 11% de respuestas erróneas, las cuales, en el trabajo de Kremer y cols., se asocian a los pacientes de mayor edad. Esta aparente dificultad en su entendimiento no ha impedido que el V.A.S. se haya utilizado con profusión en la investigación clínica del dolor postoperatorio (87,126, 139,140,159,193,246,264,346,391,397,434,496,502,523,557) obteniéndose en general resultados de mayor consistencia que con el empleo de las escalas descriptivas. Cabe apuntar sin embargo,respecto a las dos escalas, lo siguiente:

1) El V.A.S. proporciona mayor sensibilidad en la medición, pero Ohnhaus y Adler (418), aún aceptando esta mayor sensibilidad, encuentran una consistencia estadística superior con el empleo de la escala descriptiva simple; no obstante, atribuyen esta sensibilidad aumentada de la escala descriptiva a un efecto farmacológico y por lo tanto la terminan catalogando de artificial

2) Las dos escalas muestran un grado de correlación significativo tal y como apuntan Kremer y cols. (326), Scott y Huskisson (517) y Wallenstein y cols. (606). En este último artículo se analiza la relación entre ambas escalas tras 879 mediciones con V.A.S. repartidas entre las diferentes categorías (ninguno - ligero - moderado - severo); la confrontación entre cada categoría con la media aritmética de los V.A.S. obtenidos para cada una de las categorías permite señalar 4 puntos,que dispuestos en una gráfica de abcisas y ordenadas, definen una relación lineal y exponencial entre ambas escalas (Fig. n° III).

3) En un trabajo llevado a cabo por Sriwatanakul y cols. (542) en 1983 se analiza, mediante una serie de cuestionarios elaborados previamente, la metodología que utilizan 13 investigadores para valorar el alivio del dolor en pacientes postoperados (6 casos), en odontología (3 casos), tras el parto (3 casos) y en pacientes con dolor de origen neoplásico (1 caso). La mayor parte de los autores emplean, tal y como figura en los cuestionarios que rellenan, los siguientes parámetros de puntuación: el Alivio del Dolor ordinal (A.D.O.) y la Intensidad del Dolor ordinal (I.D.O.); de los parámetros derivados para análisis estadísticos, el más fidedigno, según los diversos autores, para discriminar la eficacia analgésica de otros posibles efectos ligados a la droga o al paciente, resulta ser la Puntuación Total del Alivio del Dolor (P.T.A.D.) ordinal, que se obtiene sumando las puntuaciones del alivio del dolor referidas por los pacientes a cada observación y según la escala descriptiva

Así pues cabe pensar, a tenor de todo lo expuesto, que las escalas descriptivas simples u ordinales pueden constituir un método válido para determinar el grado de dolor y/o del alivio obtenido con una pauta analgésica cualquiera. No obstante, tanto Wallenstein como Sriwatanakul remarcan en sus respectivos artículos la mayor sensibilidad del V.A.S. para ambas determinaciones.-

El V.A.S. que se utiliza habitualmente para valorar estas 2 dimensiones del Dolor (Intensidad y Alivio) aparecen ilustradas en el esquema adjunto (Figura nºIV).

En un intento de dotar al V.A.S. tradicional de una mayor sensibilidad se han introducido diversas modificaciones en el mismo que han dado lugar a la aparición de las denominadas "Escalas Analógicas Graduadas". Estas escalas, dispuestas horizontal o verticalmente e incluso en forma curvilínea, presentan una serie de marcas o gradaciones aisladas o acompañadas de números y en otros casos, términos descriptivos ordinales agrupados a lo largo de las mismas. La sensibilidad de dichas escalas, cuya configuración puede apreciarse en la Figura nºV, se analiza con profundidad en los estudios de Scott y Huskisson (517) y Sriwatanakul y cols. (541). Según los primeros, el V.A.S. tradicional dispuesto verticalmente y la Escala Analógica graduada horizontal con términos descriptivos resultan las más eficaces y precisas; Sriwatanakul y cols. por su parte, son de la opinión que las Escalas Analógicas graduadas con marcas y dispuestas horizontalmente son las más veraces y las preferidas por la mayor parte de voluntarios que participan en su estudio.

Todas estas escalas, tanto las descriptivas como las analógicas, no suelen poderse aplicar, tal y como apunta Dodson, (XVII) durante el postoperatorio inmediato. Ello obedece a que en dicha fase el paciente presenta, por lo general, una afectación importante de la consciencia y de la coordinación muscular. Por consiguiente, le resulta dificil expresarse en los términos que tales escalas exigen. Con el objeto de resolver esta problemática, Nayman (412) propone la utilización de la "Escala Luminosa Analógica" que consiste en un sistema de colores codificados -blanco,amarillo,naranja,rojo, violeta- dispuestos a lo largo de una línea analógica. Cada uno de estos colores corresponde a un determinado nivel de dolor que abarca desde no dolor (luz de color blanco) hasta dolor intolerable (luz de color violeta); el paciente indica la magnitud de su dolor apretando el interruptor que enciende la luz del color que mejor refleja aquella.
Thomas y Griffiths (584) por su parte, diseñan una línea analógica en forma de regla graduada,sobre la que puede deslizarse un cursor entre los extremos de la misma,donde figuran los términos no dolor y máximo dolor imaginable. Las marcas donde figura la puntuación aparecen en el reverso de la regla, de manera que el paciente no alcanza a verlas; en consecuencia, este dispositivo se comporta exactamente igual que el V.A.S. tradicional aunque el sistema de medición se efectúa en este caso por desplazamiento del cursor, lo cual facilita que pacientes con incoordinación muscular o alteraciones visuales menores puedan indicar la magnitud de su dolor durante el periodo postoperatorio inmediato.

La traducción gráfica de ambos sistemas aparece ilustrada en la Figura n°VI.

Además de las escalas descriptivas y analógicas se han empleado otras escalas de medición como la "Escala de gradación numérica" y la "Escala numérica compartimentada" (Figura n°VII). En la escala de gradación numérica se invita al paciente a indicar la magnitud del dolor que padece mediante la elección de un número entre 0 y 100, correspondiendo el 0 a no dolor y el 100 al máximo dolor imaginable.

En la escala numérica compartimentada el paciente debe optar por un número, entre 0 y 10, que mejor refleje la intensidad del dolor; todos los números aparecen encasillados, de modo que lo único que debe hacer el paciente es marcar con una"X" la casilla que contiene el número elegido.

Jensen y cols. (300) comparan la sensibilidad y eficacia de estas dos escalas con el V.A.S. , las escalas descriptivas simples y una escala de gradación del comportamiento en presencia de dolor (esta escala sólo es útil en pacientes con dolor crónico). Esta comparación la realizan en base a una serie de criterios de evaluación de cada una de las escalas:

.- Facilidad de administración y puntuación

.- Sensibilidad relativa de cada una de acuerdo al número de posibles respuestas que ofrece

.- Indice de respuestas correctas asociado a cada una de ellas

.- Sensibilidad relativa de las escalas en razón a su facilidad para detectar los efectos terapeúticos y consistencia estadística de cada una

.- Grado de relación entre cada escala y un parámetro derivado que refleje de la mejor manera posible, la intensidad del dolor referido por el paciente; esta relación da consistencia a la estructura interna de la escala que se valora

Según estos autores, la escala numérica de gradación 0--100 es la que mejor cumple los criterios anteriormente expuestos, aunque todas resultan válidas en la determinación de la magnitud del dolor.

Finalmente, cabe hacer mención de la controversia que existe acerca de la dimensión del dolor que valoran las escalas visuales analógicas, tradicionales o modificadas. Como se ha visto anteriormente, la unidimensionalidad de las escalas descriptivas parece fuera de toda duda y se acepta que éstas sólo pueden determinar la magnitud del dolor. Sin embargo, y por lo que respecta al V.A.S., existen autores como Kremer y cols. (326), Johnson y Rice (301) y Price y cols. (457) que sostienen la validez de dicha escala para evaluar el componente afectivo del dolor además de la intensidad de éste, opinión que no comparten Tursky (593), Dodson (XVII) y Smith & Covino (XXXIV) entre otros. Esta disparidad de opiniones propicia la aparición de otros métodos de valoración como la técnica de gradación adjetival elaborada por Gracely (248) y el"McGill Pain Questionnaire" introducido por Melzack en 1975 (379); ambos métodos permiten, según estos autores, una valoración multidimensional del fenómeno doloroso abarcando por consiguiente los dos componentes que integran, tal y como se ha dicho anteriormente, este fenómeno: sensorial y emocional.

Ambos métodos consisten en presentar al paciente una serie de términos o palabras agrupadas que describen las 2 dimensiones que integran la experiencia dolorosa: sensorial y afectiva o emocional; además incluyen una tercera dimensión, la evaluativa, mediante la cual el paciente juzga la intensidad del dolor que padece. Cada uno de los términos descriptivos tiene asignado un número o rango que permite obtener una puntuación de acuerdo a las palabras escogidas por el paciente; esta puntuación refleja el modo en que éste califica su propia experiencia dolorosa y por consiguiente, permite al investigador valorar la influencia, que sobre ésta experiencia, ejercen los factores emocionales y sensoriales que la integran.

Estos tests tienen poca utilidad en la valoración del Dolor postoperatorio; ello obedece a las siguientes causas:

1) exigen un periodo de tiempo demasiado largo para completarlos (el McGill precisa unos 10 - 20 min) por lo cual no pueden aplicarse durante la fase que sigue a la intervención quirúrgica (XVII,XXXIV)
2) presentan un vocabulario que para muchos pacientes resulta difícil de entender (147)
3) el dolor agudo presenta, por lo general, una menor diferenciación entre las dimensiones sensorial, afectiva y evaluativa que el dolor crónico, razón que explica la mayor utilidad de ambas metodologías, especialmente el McGill, en este último tipo de dolor (473)

Sin embargo, a pesar de estas dificultades, autores como Scott y cols. (518) y Taenzer y cols. (557) utilizan el McGill en

pacientes postoperados aunque lo aplican a las 24 y 48 horas de la finalización del acto quirúrgico. Por este motivo y atendiendo a la amplia difusión que, de otro lado, presenta este test, se adjunta su configuración en el esquema adjunto (Figura n°VIII).

Por último cabe citar el "Dartmouth Pain Questionnaire" descrito por Corson y Schneider (127) que complementa el McGill con dos valoraciones adicionales: el índice de autoestimación de la percepción dolorosa y el funcionalismo o actividades que desarrolla el individuo a pesar del dolor. Esta última valoración constituye, junto con la determinación de los índices vegetativos anteriormente apuntados y algunos de los parámetros de valoración objetiva que se discutirán más adelante, la mejor manera de evaluar el último evento que integra, según Littlejohns & Vere, el fenómeno de la percepción dolorosa: la Actividad ligada al Dolor.

II) VALORACION OBJETIVA

Todo método que permita una valoración del dolor independiente del subjetivismo del paciente representa, según la mayoría de los investigadores, la mejor manera de entender y tratar adecuadamente el dolor. En consecuencia, no resulta extraño la cantidad de esfuerzos que se han dedicado a la búsqueda de técnicas capaces de proporcionar un índice objetivo que refleje con fidedignidad el grado de dolor experimentado por el paciente. Estas técnicas, algunas de las cuales ya se han descrito con anterioridad, pueden clasificarse en 3 grandes grupos:

A) VALORACION POR PARTE DE UN OBSERVADOR

B) MEDICION DE PARAMETROS FISIOLOGICOS

C) DETERMINACIONES BIOQUIMICAS

A) VALORACION POR PARTE DE UN OBSERVADOR

En el postoperatorio inmediato el paciente no suele estar en condiciones de valorar correctamente el grado de dolor que padece debido a los efectos residuales de las drogas anestésicas recibidas y al impacto emocional subsiguiente al acto quirúrgico. En tales circunstancias parece lógico que la valoración del dolor por parte de un observador aporte una objetividad y precisión muy superior a la estimación subjetiva del propio paciente, el cual puede confundir estrés con dolor o bien exagerar este último (436). Esta valoración objetiva se basa fundamentalmente en la observación del comportamiento o actitudes que adopta el paciente -grado de movimiento,expresiones faciales- durante el postoperatorio inmediato y a partir del mismo se infiere el grado de dolor del paciente. Así por ejemplo, Morris y cols. (391) valoran el dolor que presentan una serie de pacientes intervenidos de colecistectomía mediante el V.A.S. (subjetivo) y la observación del comportamiento (objetivo); esto último lo cumplimentan con la inspección de la profundidad inspiratoria, la presencia de tos, el grado de postración y a partir de las 24-48 horas, las ganas de levantarse de la cama y pasear. Sin embargo, Beecher (52,53) y Littlejohns & Vere (347) sostienen que sólo el paciente puede valorar su propio dolor, ya que solamente él "sabe lo que duele"; en consecuencia, la manera

más adecuada de medir una sensación subjetiva es, según estos autores, la valoración también subjetiva a través de las respuestas del propio paciente. En idéntico sentido parecen apuntar los trabajos de Teske y cols. (583) y Dudley & Holm (179) al analizar la valoración del dolor por parte del personal de enfermería. Así, Teske y cols. encuentran una relación poco consistente entre la valoración objetiva -análisis del comportamiento- y la valoración subjetiva -V.A.S.- del dolor; la variación en los juicios de las enfermeras se correspondió tan sólo con un 10 - 16% de la variación en la estimación subjetiva de los pacientes. A tenor de estos resultados, los autores concluyen afirmando que la observación del comportamiento doloroso como método de valoración presenta una fiabilidad dudosa. Dudley y Holm por su parte, observan que las enfermeras tienden a valorar más el estrés que el dolor, lo cual se traduce en un mayor apoyo psicológico que medicación para aliviar aquél; por consiguiente, la valoración del dolor a través del juicio clínico de un observador puede resultar incompleta e incluso peligrosa si no se acompaña de otras medidas evaluativas.

El consumo de analgésicos puede representar otra de las maneras de valorar objetivamente el grado de dolor que padecen los pacientes tras la intervención; en general se asume que a mayor consumo más dolor. Sin embargo, esto puede no ser siempre cierto, tal y como apunta Dodson (XVII). Por otra parte, el consumo de analgésicos puede estar relacionado con factores ligados íntimamente al individuo -ansiedad,personalidad- (518,557) que pueden modificarlo sustancialmente.

Por consiguiente, el consumo de analgésicos, además de ser poco fiable como método de valoración, es una medida en gran parte subjetiva ligada a las características del paciente en cuestión.

B) MEDICION DE PARAMETROS FISIOLOGICOS

La determinación de una serie de respuestas de caracter fisiológico que el individuo desencadena en presencia de dolor, constituye un método atractivo de valoración objetiva. Algunas de estas respuestas ya se han comentado en el apartado de "Parámetros fisiológicos", como es el caso de los Indices vegetativos, el registro electromiográfico, los potenciales evocados y el trazado del Electroencefalograma, todos ellos aplicables en clínica; por consiguiente no se tratarán aquí. En este apartado se centrará la descripción de un parámetro que con gran frecuencia se ha venido utilizando y se utiliza en la valoración clínica del Dolor. el Funcionalismo respiratorio.

Resulta evidente, a tenor de los numerosos trabajos publicados, que el dolor perjudica al Sistema Respiratorio (133) Asímismo, parece ser que el dolor resultante de las intervenciones torácicas o abdominales altas se asocia con una mayor incidencia de afectación respiratoria, tal y como muestran la gasometría y los tests ventilatorios (I,III, V, XII,XVII,XXI,XXVII,XXXI,XXXII,XXXIV,448). Ya en 1955, Bromage (92) se hace eco del problema y analiza la afectación de la Capacidad Vital (C.V.) tras intervenciones abdominales altas; entre los resultados que encuentra destaca el hecho de que dicha afectación permite valorar la efi-

cacia de los diferentes analgésicos empleados: a mayor analgesia menor afectación de la C.V. En consecuencia propone la utilización de lo que él denomina "Factor de restauración respiratoria" o F.R.R. que expresa la mejoría experimentada por la C.V. en presencia del analgésico y relacionada porcentualmente con los valores que se obtendrían si la C.V. retornara a su nivel preoperatorio ideal. Este factor puede calcularse según la fórmula siguiente:

$$F.R.R. = \frac{\text{C.V. con analgésico} - \text{C.V. con dolor}}{\text{C.V. preoperatoria} - \text{C.V. con dolor}} \times 100$$

Un F.R.R. del 100% correspodería al analgésico ideal mientras que un F.R.R. del 0% indicaría una total ineficacia del analgésico empleado.

A partir de este trabajo, diversos autores han utilizado la C.V. para valorar la magnitud del dolor así como la eficacia de los tratamientos instaurados (436, 433, 13, 159, 434, 160, 89, 275). Así, Parkhouse & Holmes (436) y Parbrook & Kennedy (433) encuentran que los cambios en la C.V. postoperatoria permiten apreciar diferencias en cuanto a la eficacia analgésica del Oxido nitroso (433) y distinguir los efectos de la medicación versus placebo (436). Por otra parte, Dalrymple y cols. (159), Parbrook y cols. (434), Dalrymple & Parbrook (160) y Boyle & Parbrook (89) observan una correlación entre el Neuroticismo y la afectación de la C.V. postoperatoria (159, 434, 89), entre el V.A.S. y la disminución de la C.V. (434, 89) y entre el grado de hipoxemia y la alteración postoperatoria de la C.V. (160).

Alexander y cols. (13) por su parte, no encuentran diferencias en el funcionalismo pulmonar valorado mediante la C.V. C.R.F. y gasometrías tras la administración, a una serie de pacientes posoperados, de morfina y pentazocina según vías y pautas distintas.

Otros autores como Bromage y cols. (93), Ellis y cols. (193) Engberg (197), Hojkjaer Larsen y cols. (275) y Engberg & Wiklund son de la opinión que el F.E.V. 1 y el P.E.F.R. resultan más sensibles que la C.V. para valorar la magnitud del dolor. Ellis y cols. encuentran además que los V.A.S. obtenidos en una serie de pacientes intervenidos de cirugía abdominal alta se correlacionan mejor con el F.E.V.1 y el P.E.F.R. que con la C.R.F. En parecido sentido se expresan Bonnet y cols. (84) al no encontrar relación alguna entre la intensidad del dolor experimentado por 21 pacientes sometidos a cirugía colorrectal y la afectación de la C.R.F., aunque observan que la disminución en la C.R.F. corre paralela a la disminución de la pO_2; esta relación entre hipoxemia y C.R.F. es puesta en duda por Spence & Logan (538) al analizar los efectos, que sobre el funcionalismo respiratorio, ejerce el bloqueo epidural durante el período postoperatorio. La falta de correlación entre la intensidad del dolor y la C.R.F. postoperatoria sugiere, según Bonnet y cols., que el dolor no es el factor más importante en la afectación del funcionalismo respiratorio que aparece tras una intervención quirúrgica. De la misma opinión son Craig (133), Matamis y cols. (371), Strandberg y cols. (552), Alexander (I) y Dodson (XVII) entre otros. Las alteraciones en el cociente ventilación/per-

fusión y la existencia de un shunt verdadero (371,I), así como las atelectasias que aparecen en las regiones más inferiores del pulmón a consecuencia de la Anestesia (552), son las principales responsables de la mencionada afectación. Por consiguiente, no resulta extraño que el alivio del dolor sólo sea capaz de restaurar parcialmente el funcionalismo respiratorio (133,552).

C) DETERMINACIONES BIOQUIMICAS

El dolor agudo se acompaña de una serie de alteraciones emocionales y vegetativas que presentan una traducción bioquímica relevante. Así pues, en el postoperatorio se suelen encontrar niveles elevados de hormonas -ACTH,ADH, Prolactina,Aldosterona,Cortisol,Glucagón-, catecolaminas -adrenalina y noradrenalina- y glucosa (387,388). Esto ha propiciado una línea de investigación orientada a buscar una posible correlación entre los niveles de dichas sustancias y el grado de dolor experimentado por el paciente tras la intervención quirúrgica. Sin embargo, tal y como apuntan Littlejohns & Vere (347), Moore (387) y Alexander (I) entre otros, la valoración del dolor en base a estos parámetros bioquímicos, a pesar del atractivo de su objetividad, resulta inespecífica y de una validez ciertamente dudosa. Ello obedece esencialmente a que cualquier situación de estrés, asociada o no a la presencia de dolor, puede provocar los aumentos anteriormente citados; por otra parte y tal como se verá más adelante, la relación estrés - dolor es muy compleja y está sujeta a múltiples controversias.

En este sentido apunta el trabajo de Fell y cols. (I) en el que se comunica la falta de relación existente entre la intensidad del dolor postoperatorio (valorado con el V.A.S.) y los niveles plasmáticos de catecolaminas. Posteriormente, Fell y cols. (203) apoyan la validez de la determinación de dichos niveles para valorar la ansiedad mientras que Kertesz y cols. (319) sostienen idéntica validez para la ACTH, Cortisol y Prolactina. Sin embargo, en un estudio más reciente llevado a cabo por Salmon y cols. (505) no se encuentra relación alguna entre los niveles de ansiedad postoperatoria (valorada con el STAI de Spielberger) y la secreción de noradrenalina y cortisol. Domzal y cols. (173) por su parte, al estudiar las concentraciones plasmáticas de cortisol en una serie de pacientes con dolor crónico, encuentran una correlación entre aquéllas y la intensidad del dolor así como con el ritmo circadiano del mismo. Todo ello parece corroborar la impresión inicial acerca de la inespecificidad y dudosa eficacia de tales determinaciones como método de valoración de la magnitud de la sensación dolorosa; de otro lado, también contribuye a reafirmar la complejidad a la que antes se aludía. No obstante, cabe aplicar aquí, al igual que se hacía cuando se comentaban los trabajos relacionados con el empleo de narcóticos, el beneficio de la duda respecto a las conclusiones que parecen desprenderse de estos últimos artículos. Ello obedece a que también en este caso, la metodología utilizada dista mucho de ser homogénea, razón por la cual resulta extremadamente difícil dar una validez categórica a cualquiera de los resultados que se reportan.

El descubrimiento en 1975 de los denominados péptidos opiáceos endógenos o P.O.E. por Hughes (286) y Terenius & Wahlstrom (573) abre una nueva vía en la investigación y estudio del Dolor. A partir del aislamiento e identificación de los primeros P.O.E. a cargo de Hughes & Kosterlitz (287), aparecen en la literatura médica un sinfín de artículos relacionados con esta clase de sustancias. En 1977 Guillemin y cols. (255) comunican que la ACTH, los glucocorticoides, la Beta-lipotropina y la Beta-endorfina son segregadas por la hipófisis de manera simultánea y como respuesta al estrés, fenómeno que confirman Nakao y cols. (405) dos años más tarde. En 1981, Cohen y cols. (121) encuentran una marcada elevación en los niveles plasmáticos de cortisol y Beta-endorfina de una serie de pacientes sometidos a la amputación de un miembro bajo anestesia general; esta elevación comienza con el acto quirúrgico y persiste durante las primeras horas del postoperatorio. En este mismo año Dubois y cols. (178) observan resultados similares a los de Cohen en pacientes sometidos a cirugía abdominal bajo anestesia general; además encuentran una correlación entre los niveles de cortisol y Beta-endorfina plasmáticos. Todo ello sugiere según Lethinen y cols. (337), que los P.O.E. desempeñan un papel importante en la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico. Sin embargo, los niveles de P.O.E. no sólo se alteran en situaciones de estrés sino que también lo hacen en presencia de dolor, aunque tal y como se ha hecho constar anteriormente, resulta difícil delimitar con exactitud la relación existente entre dolor y estrés.

En consecuencia, la determinación de los niveles de P.O.E. en el plasma y liquido cefalorraquídeo de pacientes aquejados de dolor puede representar una medida más fiable y precisa para valorar la magnitud de éste de manera objetiva. En este sentido apuntan los trabajos de Cohen y cols. (122) Dingwall (169), Puig y cols. (462), Szyfelbein y cols. (556) Tamsen y cols. (563,567) y Terenius & Tamsen (577) entre otros. En todos estos trabajos, cuyo contenido se tratará con mayor profundidad al hablar de la Bioquímica de la Nociceptión, se aprecia una correlación inversa entre los niveles de P.O.E. a nivel plasmático (122,169,556) y a nivel del liquido cefalorraquídeo (462,563,567) y la intensidad del dolor experimentado por los pacientes durante el periodo postoperatorio (122,169,462,563,567) o durante las curas y cambios de apósitos en pacientes de corta edad que han sufrido quemaduras en diferentes partes del cuerpo (556). La conclusión fundamental de todos ellos es que a mayor nivel de endorfinas (nombre con que también se conoce a los P.O.E.) menor intensidad de dolor. Estas observaciones están en la linea de lo apuntado por Terenius y Tamsen acerca del papel que desempeñan los P.O.E. en la neuromodulación del dolor (577). -

Así pues y a tenor de todo lo expuesto, parece ser que toda valoración del dolor debe contemplar como mínimo una serie de aspectos que garanticen su fidedignidad:

A) Estudio de personalidad y factores emocionales(ansiedad)

B) Evaluación subjetiva (Escalas descriptivas o V.A.S.)

C) Evaluación objetiva (Parámetros respiratorios y/o bioquímicos)

BASES ANATOMICAS DEL DOLOR

La Sensibilidad o *Somestesia* constituye una de las grandes funciones del Sistema Nervioso, mediante la cual, el Organismo adquiere conocimiento de las modificaciones del medio que lo rodea, de su propia actividad y de los efectos de ésta, permitiéndole en consecuencia protegerse de los factores nocivos que puedan perjudicarlo.

La Sensibilidad puede ser de carácter especial o general según el punto de aplicación de los estímulos y la naturaleza de los mismos (Fig. n°IX).

La *Sensibilidad especial* incluye los denominados "Sentidos del Gusto, Olfato, Vista y Oído".

La *Sensibilidad general*, por su parte, engloba toda la información sensorial del Organismo y comprende a su vez dos tipos de sensaciones somáticas:

A) Sensaciones *superficiales o exteroceptivas*

B) Sensaciones *profundas propioceptivas o interoceptivas*

Las sensaciones superficiales reconocen la piel como punto de origen y definen diferentes clases de sensibilidad, todas ellas de carácter consciente: táctil, térmica y dolorosa.

Las sensaciones profundas que tienen su origen en huesos, músculos, articulaciones, tendones y ligamentos definen la denominada sensibilidad propioceptiva, mientras que las que se originan a nivel de las vísceras dan lugar a la denominada sensibilidad interoceptiva. Algunas de las sensaciones profundas son de caracter consciente y otras no.

El Dolor, como cualquier tipo de sensibilidad de carácter consciente, requiere para su percepción una serie de estructuras anatómicas:

A) Receptores que capten los estímulos nociceptivos provenientes de cualquier parte del organismo

B) Fibras nerviosas que vehiculicen la sensación nociceptiva hasta el asta posterior medular (cabe apuntar que las raíces anteriores también contienen fibras amielínicas y fibras poco mielinizadas responsables de la transmisión nociceptiva)

C) Asta posterior medular donde se establecen las oportunas conexiones y relevos entre las fibras nerviosas aferentes periféricas y las vías de conducción central ascendente

D) Fascículos ascendentes que conduzcan la sensación nociceptiva desde el asta posterior medular hasta los centros superiores supraespinales

E) Areas cerebrales que permitan la integración de la sensación nociceptiva como dolor

Todas estas estructuras permiten la elaboración de un esquema que define el camino que recorre el impulso nervioso procedente de la periferia hasta que alcanza su destino a nivel de la corteza cerebral:

CORTEZA CEREBRAL INTEGRADORA

↑

FASCICULOS DE CONDUCCION ASCENDENTE

↑

ESTACION DE RELEVO Y MODULACION MEDULAR

↑

ASTA POSTERIOR Y ANTERIOR MEDULAR

↑

FIBRAS NERVIOSAS CENTRIPETAS

↑

ACTIVACION DE RECEPTORES

↑

ESTIMULO NOCICEPTIVO

A) RECEPTORES

Las aferencias al Sistema Nervioso dependen de los receptores sensoriales que identifican los estímulos y/o alteraciones que se producen en el medio donde están ubicados. La mayor parte de las modalidades sensoriales no-nociceptivas son captadas por unos receptores que desde el punto de vista morfológico, presentan una configuración anatómica bien definida y que desde el punto de vista funcional presentan una sensibilidad específica para determinados tipos de estímulos.

La sensibilidad nociceptiva, por su parte, parece carecer de receptores con morfología anatómica especializada y se la asocia con terminaciones nerviosas libres de fibras A-delta poco mielinizadas y fibras C amielínicas.

De entre las muchas clasificaciones de receptores que se han propuesto, cabe destacar la de Bonica (III), según las directrices formuladas por Sherrington, la de Guyton (XXII) y la de Burgess & Perl (354), que aparecen en las Figuras X, XI y XII respectivamente.

Cabe postular, empero, la existencia de cinco tipos diferentes de receptores sensoriales (XXII):

1) *Mecanorreceptores*: reconocen la deformación mecánica e incluyen los denominados sentidos "táctiles" (tacto, vibración y presión) y el sentido "cinestésico" responsable de señalar las posiciones relativas de las distintas partes del cuerpo

2) *Termorreceptores*: reconocen cambios de temperatura y algunos identifican el frío o el calor

3) *Receptores electromagnéticos*: pertenecen a esta categoría los conos y bastones de la retina responsables del sentido de la visión

4) *Quimiorreceptores*: detectan cambios en la química sanguínea (CO_2 y Osmolalidad), responden al nivel de O_2 arterial y constituyen el fundamento de las sensaciones gustativas y olfatorias

5) *Nociceptores*: detectan la lesión tisular resultante de una agresión física o química

Los nociceptores constituyen pues el primer eslabón del sustrato neural envuelto en la transmisión de la sensación nociceptiva. Como ya se ha dicho anteriormente, carecen de estructura anatómica definida y parecen estar asociados con las terminaciones nerviosas libres de la fibras A delta poco mielinizadas y las fibras C amielínicas. Esta asociación se pone de manifiesto, según Raja y cols. (466), gracias a la constatación de diferentes hechos:

a) existencia de neuropatías congénitas que se caracterizan desde el punto de vista clínico, por una insensibilidad marcada al dolor resultante de la carencia de fibras poco o nada mielinizadas

b) la instauración, mediante la compresión isquémica, de un bloqueo a nivel de los nervios periféricos que impida la conducción a través de las fibras mielinizadas de grueso calibre, comporta la aparición de una hipostesia táctil muy pronunciada pero no de analgesia

c) la no afectación de la percepción dolorosa en las neuropatías que involucran las fibras de grueso calibre

d) la estimulación eléctrica de un nervio periférico provoca la aparición de dolor sólo cuando conlleva la activación de fibras A delta y/o C (589)

Esto último merece sin embargo ciertas aclaraciones. En efecto, según Yaksh & Hammond (635), aunque la activación eléctrica de fibras específicas tipo A delta y C puede producir dolor, la aplicación de un estímulo somático de gran intensidad no tiene por qué necesariamente activar dichas fibras o bién que tal activación, en caso de producirse, se correlacione únicamente con la sensación dolorosa. Al respecto deben tenerse en cuenta ciertos aspectos:

1) La activación de sólo unas pocas fibras C no resulta por lo general suficiente para que el individuo sienta dolor
2) La actividad en todas las fibras de pequeño calibre no se relaciona exclusivamente con el fenómeno nociceptivo, ya que algunas de ellas transmiten información acerca de sensaciones no-nociceptivas como el calor, frío y presión muscular
3) La estimulación eléctrica de alta intensidad, capaz de provocar la aparición de dolor, además de activar las fibras de pequeño calibre y alto umbral también desencadena la activación de fibras de grueso calibre y bajo umbral. En consecuencia, es posible que las fibras de mayor diámetro y bajo umbral de activación puedan contribuir a la transmisión de la sensación nociceptiva.

A tenor de todo ello, Yaksh & Hammond concluyen diciendo que los estudios electrofisiológicos que asocian el calibre de la fibra con una función fisiológica determinada, deben contemplarse con cautela.

Por otra parte, Wyke (XXXVII) sostiene que el sistema receptor nociceptivo más ampliamente distribuido en el Organismo está representado no por terminaciones nerviosas libres, que están confinadas casi exclusivamente a la córnea, dientes, ligamentos y tendones, sino por un plexo tridimensional continuo de fibras nerviosas amielínicas que se entrecruzan en todas las direcciones.

Sea cual sea su disposición, los nociceptores se encuentran distribuidos a nivel de la piel, fascias, periostio, cápsulas articulares, músculo esquelético, córnea, dientes, paredes de los vasos sanguíneos (excepto los del cerebro y médula espinal), corazón, pleura, pulmón, vejiga, testículos, cavidad abdominal, vagina, mesenterio y árbol biliar entre otros (354,I,II,III,XXXIV,XXXVII).

Los nociceptores que pueden activarse como resultado de la agresión quirúrgica que nos ocupa, la colecistectomía, son fundamentalmente los que se encuentran ubicados a nivel de la piel, estructuras somáticas profundas como músculo y peritoneo, y árbol biliar; por ello, se dedicarán las líneas que siguen a su descripción más detallada.

* Los nociceptores cutáneos son, con diferencia, los más estudiados; de hecho, casi todo lo que se sabe acerca de los nociceptores corresponde a las investigaciones llevadas a cabo, tanto en el animal como en el ser humano, a nivel de la piel. Tal y como cita Lynn (354), Burgess & Perl sostienen la existencia, a nivel de la piel de los mamíferos, de dos clases de receptores nociceptivos: los *mecanorreceptores de alto díntel de activación* asociados con axones del tipo A delta y los *nociceptores polimodales* relacionados con fibras tipo C.

Esta clasificación se basa en las investigaciones llevadas a cabo por Burgess & Perl en 1967 (354) y Bessou & Perl en 1968 (67). En el primero de estos trabajos demuestran la existencia de mecanorreceptores de alto dintel de activación asociados a fibras del tipo A delta. Estas unidades, denominadas en inglés *High threshold mechanoreceptors units o H.T.M.*, presentan, tal y como señalan Lynn (354) y Raja (466), dos propiedades características:

.- responden sólo frente a estímulos mecánicos de gran intensidad

.- estos estímulos deben aplicarse sobre una serie de puntos dispersos que pueden abarcar una superficie cutánea de 1 cm^2 o más de extensión

Aunque la mayor parte de unidades HTM presentan axones del tipo A delta, la velocidad de conducción es muy amplia, llegando incluso en ocasiones a alcanzar valores típicos de los axones A beta. Por otro lado, la capacidad de adaptación de estas unidades suele ser lenta aunque a medida que aumenta el estímulo aumenta la respuesta generada.

Bessou & Perl (67) por su parte, consiguen la individualización de unidades nociceptivas asociadas a fibras del calibre C amielínicas a las que denominan *Polymodal nociceptor units o P.M.N.* (nociceptores polimodales). Estos receptores se caracterizan, al igual que los mecanorreceptores de alto dintel de activación por una serie de propiedades que los distinguen del resto:

.- se activan en presencia de estímulos de naturaleza mecánica térmica o química (de ahí el nombre de polimodales)

.- campos de recepción pequeños, especialmente en los gatos y ratas

.- adaptación relativamente lenta (característica común a todos los nociceptores)

.- responden con más fuerza a estímulos de larga duración manteniendo una descarga sostenida en presencia del estímulo

Las características de estas dos clases de nociceptores aparecen ilustradas en la Figura n°XIII.

Los hallazgos de Burgess & Perl y Bessou & Perl en el gato y en el mono se confirman posteriormente en el ser humano. Así, Torebjork (588) encuentra en 1974 en la piel rugosa humana aferentes del tipo C que corresponden en un 96% a las unidades polimodales (PMN) descritas por Bessou & Perl en el gato. Estas fibras se activan en presencia de estímulos mecánicos intensos que dan lugar a una descarga continuada de adaptación lenta. Además presentan actividad a temperaturas altas (superiores a 45°C) y responden a irritantes químicos (Histamina, Cloruro potásico) y a la inoculación de Sustancia P. Sus campos de recepción son mayores que en las otras especies -17mm^2 o más- y advierten signos de fatiga tras la aplicación de estímulos intensos repetidos. Adriaensen y cols. (5) demuestran a su vez la existencia en la piel humana de fibras A delta que responden sólo a estímulos mecánicos de gran intensidad y que corresponden a las unidades HTM descritas anteriormente por Burgess & Perl.

Sin embargo, diversos descubrimientos realizados con posterioridad a las comunicaciones de Burgess, Bessou y Perl, permiten apreciar varios subtipos de nociceptores no incluidos en la

clasificación de Burgess & Perl que aparece en la Figura nº XII. Entre estos diferentes subtipos cabe destacar los que a continuación se citan:

1) *Termorreceptores*: estas unidades se activan en presencia de cambios de temperatura inferiores a 1°C y su rango de respuesta se sitúa entre los 30 y 40°C; son los denominados "receptores al calor" que informan de los cambios térmicos "normales" que tienen lugar a nivel de la superficie cutánea y que ya aparecen en la clasificación de Burgess y Perl (294). Algunas de estas unidades son capaces de responder, tal y como apuntan Yaksh & Hammond, frente a estímulos térmicos de gran intensidad (47-51°C) que cabe considerar como nociceptivos; la respuesta es una descarga de alta frecuencia pero de carácter transitorio
2) *Termonociceptores*: son unidades nociceptivas que sólo responden a estímulos térmicos intensos, tanto al frío (332) como al calor (466)
3) *Mecano-termonociceptores*: estas unidades responden a estímulos mecánicos y térmicos de gran intensidad y se asocian a fibras del tipo A delta y tipo C indistintamente (4,5, 295,466,589,598). En base a las consideraciones formuladas por numerosos autores, Raja y cols. (466) distinguen 2 clases de mecanotermonociceptores A delta, cuyas características, junto con las de los mecanotermonociceptores C, aparece en la Figura nºXIV. Para Raja (466), la mayor parte de nociceptores mecánicos de alto umbral de activación (H.T.M.) pueden considerarse mecanotermonociceptores del tipo A delta

Finalmente cabe citar, siguiendo a Lynn (354), la existencia de otras unidades nociceptivas cuya caracterización definitiva está aún por resolver:

4) *Mecanonociceptores de alto dintel de activación tipo C*
   Estas unidades se comportan igual que los mecanonociceptores HTM asociados a fibras A delta pero no poseen los campos de recepción característicos de éstos
5) *Nociceptores polimodales tipo A delta*: son muy parecidos a los nociceptores polimodales del tipo C descritos por Bessou & Perl en el gato (67) y Torebjork en el hombre (588)

En consecuencia y a tenor de todo lo expuesto, parece claro que los nociceptores son estructuras receptivas asociadas a fibras nerviosas del tipo A delta y C fundamentalmente; por el contrario, resulta menos evidente la relación categórica entre un determinado calibre de fibra (A delta - C) y el tipo de sensación nociceptiva captada (deformación mecánica, agente térmico, estímulo químico). A esto último puede contribuir, tal y como apuntan Raja y cols. (466) las dos observaciones siguientes:

a) inconsistencia entre la descarga nociceptiva frente a estímulos térmicos y el grado de dolor referido por los individuos
b) menor correlación entre los umbrales de dolor y el dintel de activación de los nociceptores frente a los estímulos de naturaleza mecánica que ante los de naturaleza térmica

Sin embargo, a pesar de todas estas "deficiencias", la existencia de unidades nociceptivas específicas a nivel de la superficie cutánea parece incuestionable y representa un paso trascendental para entender los mecanismos de la nocicepción.

* A nivel muscular (componente somático profundo del dolor postoperatorio secundario a intervenciones abdominales) las unidades nociceptivas incluyen terminaciones nerviosas libres del tipo A delta y C (354,466,635). Según Yakhs & Hammond (635) y Raja y cols. (466), estas unidades representan el 75% de la inervación sensorial del músculo esquelético una vez excluidos los receptores de tracción y estiramiento. Los nociceptores asociados a fibras A delta se comportan tanto como mecanoreceptores de alto dintel de activación como nociceptores polimodales, mientras que las unidades aferentes del tipo C presentan en su mayor parte un perfil de respuesta polimodal. Estas unidades responden a la isquemia, a estímulos mecánicos de gran intensidad como los derivados de una contracción muscular prolongada, a estímulos térmicos intensos y a irritantes químicos como bradiquinina, serotonina y cloruro potásico. Respecto a esto último Yakhs & Hammond sostienen que la liberación de prostaglandinas durante la contracción muscular o en presencia de inflamación podría desempeñar un papel importante en la activación de las unidades nociceptivas musculares secundaria a la aplicación intraarterial de bradiquinina.
* A nivel visceral existe una gran controversia acerca de la existencia de unidades nociceptivas específicas análogas a los nociceptores cutáneos o musculares descritos anteriormente. El Dolor visceral está normalmente mediado por la activación de fibras aferentes viscerales que transcurren en los nervios simpáticos y que constituyen una pequeña porción del influjo aferente total a la médula espinal (alrededor de un 10%). Esta parca densidad de inervación visceral sensitiva constituye, con toda probabilidad, una de las razones fundamentales que explican el

carácter difuso que caracteriza al dolor de origen visceral (112). Las terminaciones receptoras de los aferentes viscerales responden a estímulos de naturaleza mecánica (distensión y tracción) o química (inflamación). Autores como Muller (XIX) sostienen la existencia de nociceptores asociados a terminaciones nerviosas del tipo C en las envolturas de órganos macizos y en la red muscularizada de las vísceras huecas. Sin embargo, tal y como apunta Lynn (354), se precisan estudios más profundos que confirmen dicha existencia, la cual, por el momento, es una hipótesis más o menos plausible.

B) FIBRAS NERVIOSAS

La mayor parte de la información nociceptiva es conducida, al igual que otras modalidades sensoriales, desde la perifería hasta el SNC, por unas fibras cuyos somas neuronales se encuentran en el ganglio de la raíz posterior medular. A partir de los estudios de Andres (24) se acepta que a nivel de esta estructura ganglionar se hallan 2 tipos de células: las células A, grandes y de color claro y las células B, pequeñas y de color oscuro a la tinción. Las neuronas A dan lugar a fibras mielinizadas de gran calibre mientras que las del tipo B originan axones aferentes primarios amielínicos o ligeramente mielinizados de pequeño tamaño. Aunque en términos estrictamente fisiológicos, el axón define una proyección nerviosa que se aleja del soma celular, desde un punto de vista funcional define la denominada "unidad funcional del nervio periférico": la fibra nerviosa, constituida por el axón y su envoltura. El tipo de envoltura permite distinguir dos clases de fibras nerviosas: *Amielínicas y Mielinizadas*.

Las fibras nerviosas, excepto en su origen y terminación, poseen a lo largo de su trayecto unos revestimientos tubulares o "cubiertas": el *neurilema* y la *vaina de mielina*. El neurilema es una vaina constituida por las células neurilemales o "células de Schwann"; la vaina de mielina es una túnica mucho más gruesa, de naturaleza lipoproteica, que se forma a partir de las células neurilemales que se enrrollan repetidamente alrededor de la fibra nerviosa. A nivel del Sistema Nervioso Periférico, todas las fibras nerviosas están cubiertas por la vaina plásmica o neurilema; algunas presentan una túnica de mielina (fibras mielinizadas) y otras no (fibras amielínicas). Esta túnica de mielina no constituye una envoltura sin solución de continuidad, sino que presenta una serie de interrupciones periódicas y regulares conocidas con el nombre de *nodos de Ranvier*; la distancia existente entre dos nodos consecutivos se denomina *internodo*. Las fibras nerviosas se agrupan unas con otras dando lugar a lo que se conoce con el nombre de *nervio periférico*. Tanto el nervio como las fibras que lo constituyen se encuentran rodeados por vainas de tejido conjuntivo denominadas *epineuro, perineuro y endoneuro* respectivamente. La disposición de dichas vainas así como la estructura de una fibra nerviosa aparece esquematizada en la Figura n° XV. En un nervio periférico del ser humano, la proporción entre fibras mielinizadas y amielínicas es de 1:3 a 5 (635); así pues, las fibras amielínicas constituyen el elemento más numeroso del nervio en cuestión.
Las fibras nerviosas pueden clasificarse de acuerdo a su diámetro, velocidad de conducción y funcionalismo; las dos clasificaciones más difundidas aparecen en las Figuras n° XVI y XVII.

La primera clasificación se basa en los estudios de Erlanger y Gasser y define 3 grupos de fibras nerviosas periféricas en función de su velocidad de conducción: A, B y C. En las fibras tipo A se distinguen varios subgrupos: alfa, beta, gamma y delta según el diámetro y la velocidad de conducción. Esta clasificación comprende fibras aferentes (sensitivas) y fibras eferentes (motoras) mientras que la segunda clasificación, basada en las investigaciones de LLoyd en 1943 sobre los aferentes musculares del gato, incluye sólo fibras sensitivas. Del análisis de ambas figuras se observa que las modalidades somestésicas no-nociceptivas son transmitidas por fibras mielinizadas de gran calibre (A alfa y A beta), mientras que la sensibilidad nociceptiva es vehiculizada por las fibras finas A delta y C. La activación de estas fibras nociceptivas se ha intentado relacionar con la aparición de los denominados *primer y segundo dolor*. En efecto, según Bowsher (88), la aplicación de un estímulo nociceptivo da lugar a un dolor rápido, bien localizado y de duración corta (primer dolor) al que sigue un dolor de naturaleza difusa, poco localizado pero más persistente que el anterior (segundo dolor). El primer dolor correspondería a la activación de las fibras A delta mientras que el segundo sería transmitido por las fibras del tipo C (598,88,395). Según Mumford & Bowsher (395), los impulsos vehiculizados por las fibras A delta tienden a producir respuestas de retirada mientras que los conducidos por las fibras C tienden a provocar una contractura y terminan por abocar a la inmovilización. Ahondando más en ello, Price y cols. (456) apuntan que las fibras A delta responsables de la transmisión

del primer dolor se asocian a mecano-termonociceptores; posteriormente, Raja y cols. (466) afirman que se trata de mecano-termonociceptores del tipo II. Las diferencias entre ambos tipos de dolor aparecen descritas en la Figura nºXVIII.
Clásicamente se acepta que estas fibras, al igual que las encargadas de conducir otras modalidades sensoriales, alcanzan el Sistema Nervioso Central por las raíces dorsales de los nervios raquídeos o sus equivalentes a nivel de los nervios craneales. Sin embargo, no debe olvidarse que en las raíces anteriores también se han encontrado fibras aferentes tanto mielinizadas como amielínicas. Las fibras mielinizadas proceden de diversos puntos y parecen llevar información acerca del movimiento de extremidades y articulaciones, movimientos finos y sensaciones viscerales no-nociceptivas; autores como Dodson (XVII) apuntan que aferencias del tipo A delta procedentes de músculo, ligamentos y articulaciones alcanzan el asta posterior medular a través de la raíz anterior. Las fibras C amielínicas constituyen a su vez alrededor del 30% de las fibras que pueden encontrarse a nivel del asta anterior, siendo el 70% de las mismas las responsables de la información somática, mientras que el 30% restante transmite información visceral. Las fibras C somáticas y algunas fibras C viscerales responden a estímulos dolorosos y por consiguiente, según Hosobuchi (281) y Cerveró (112), pueden perfectamente conducir sensaciones nociceptivas.
Independientemente de su puerta de entrada, la sensibilidad nociceptiva termina a nivel del asta posterior medular donde, al igual que la sensibilidad no-nociceptiva, establece una serie de conexiones neuronales antes de ascender a centros superiores.

C) ASTA POSTERIOR MEDULAR

Rexed dividió la sustancia gris de la médula espinal del gato en 10 capas o láminas, de las cuales las 6 primeras constituyen lo que se conoce como asta posterior medular (483)-(Fig.XIX) Las fibras aferentes primarias que conducen las diferentes modalidades sensoriales terminan a nivel de los cordones posteriores o en las neuronas situadas en el asta posterior. En general se acepta que a su entrada en la médula, las aferencias terminan más profundamente cuanto mayor es su densidad (XIX). Tal y como apuntan Yakhs & Hammond (635), existen numerosas evidencias que sugieren una estratificación de las terminaciones aferentes primarias de pequeño calibre a nivel del asta posterior. Esta distribución diferencial de las terminaciones nerviosas nociceptivas permite la identificación, a nivel espinal, de los niveles o zonas donde se establece el contacto con la segunda neurona; estas zonas de conexión juegan un papel fundamental en la transmisión rostral de la información nociceptiva. Vista la importancia que posee el asta posterior en relación al fenómeno sensorial en general y al nociceptivo en particular, conviene describir, aunque sea de manera somera, cada una de las láminas que integran aquélla.

LAMINA I

La lámina I es la capa más superficial del asta posterior y se la conoce también con el nombre de *zona marginal*. Esta lámina está constituida por neuronas de gran tamaño orientadas transversalmente en el vértice de la sustancia gris del asta posterior. Según Kumazawa & Perl (328), las neuronas de esta lámina pueden clasificarse en tres grandes grupos:

1) Neuronas activadas por fibras A delta y C que responden a estímulos mecánicos de gran intensidad
2) Neuronas activadas por fibras con velocidad de conducción próxima a la del calibre A delta y que responden a estímulos térmicos inocuos
3) Neuronas activadas por fibras del tipo C asociadas a nociceptores polimodales

Cerveró sugiere a su vez que las neuronas activadas por las fibras A delta y C pueden ser también activadas por aferentes musculares de los grupos III y IV de LLoyd, lo cual indicaría una convergencia de las aferencias cutáneo-musculares (109). Este autor sostiene asímismo, tal y como apunta Barraquer-Bordas (39), la existencia a nivel de la lámina I, de neuronas de convergencia víscerosomática al igual que sucede en la lámina V.

La lámina I se considera en general una zona especializada en la recepción de aferentes primarios relacionados con la transmisión nociceptiva y constituye uno de los puntos de origen del fascículo espinotalámico.

Sustancia gelatinosa (Láminas II y III)

La sustancia gelatinosa es el nombre aplicado por Rolando a la banda clara de tejido nervioso situada entre la capa marginal y la región denominada núcleo propio (láminas IV y V). La sustancia gelatinosa incluye, desde el punto de vista macroscópico, las láminas II y III de Rexed. En base a criterios de naturaleza anatomofisiológica, Gobel (603) divide la lámina II en 2 regiones: externa e interna. Las neuronas localizadas en la capa externa son excitadas por la activación de aferentes

nociceptivos del calibre A delta y C que responden a estímulos mecánicos o térmicos intensos, mientras que las neuronas de la región más interna tienden a activarse por estímulos mecánicos no-nociceptivos. Desde el punto de vista histológico, las neuronas de la sustancia gelatinosa de Rolando fueron identificadas por Ramón y Cajal (467) como de dos clases: "células en tallo" y "células en isleta". Las células en tallo poseen su soma en el borde de las láminas I y II y sus dendritas se ramifican entre las capas externa e interna de la lámina II llegando incluso algunas hasta las láminas III y IV; asimismo se distribuyen por la lámina I (209). Las células en isleta son pequeñas y fusiformes y sus dendritas se arborizan longitudinalmente en las regiones externa e interna de la lámina II donde se encuentran sus cuerpos neuronales. Las células en isleta presentan conexiones axo-axónicas y dendritoaxónicas con las fibras aferentes primarias y aunque no existe evidencia directa, estas células parecen ser la interneurona inhibitoria que controla la transmisión nociceptiva de segundo orden, bien presináptica o postsinápticamente (209). Según Fields & Basbaum(209), en las láminas I y II existe un circuito de activación - inhibición de carácter local, que posee una gran importancia en la transmisión de la información nociceptiva; en base a ello, las células en tallo podrían comportarse como interneuronas que transmiten, a través de sus arborizaciones, el influjo aferente primario a las células marginales; el influjo aferente directo a la zona marginal, aunque existe tal y como se ha visto anteriormente, sería según estos autores de poca magnitud. Este circuito de interconexiones a nivel de las láminas I y II de carácter excitatorio e inhibitorio se describe en la Figura n°XX.

La lámina III presenta en su borde ventral insinuaciones de las grandes neuronas existentes en la lámina IV,cuyas dendritas se arborizan a lo largo de toda la lámina III. Según Bennett y cols. (63), las células pequeñas de esta lámina reciben aferencias de bajo umbral no-nociceptivas.

LAMINA IV

Esta lámina se compone de una amplia capa de neuronas de gran tamaño cuyas dendritas se extienden transversal y dorsalmente llegando incluso a penetrar en la lámina II. Estas neuronas responden a estímulos mecánicos no-nociceptivos transmitidos por aferencias de conducción rápida y bajo dintel de activación. En el caso de que se aumente la intensidad del estímulo aplicado sobre la piel (presión intensa) no se produce un aumento en la descarga; esta lámina constituye pues una zona no-nociceptiva que tal y como se verá más adelante, se proyecta hacia centros superiores a través del fascículo espinotalámico (603)

LAMINA V

Esta lámina constituye junto con la -IV lo que se conoce con el nombre de Núcleo propio (635) aunque existen autores como Barraquer Bordas (39),que denominan núcleo propio sólo a la lamina IV mientras que Budd (XXXIV) aplica esta denominación a las láminas IV, V y VI.

La lámina V posee neuronas de gran tamaño cuyos somas y arborizaciones dendríticas se orientan transversalmente. Estas neuronas se denominan "Wide dinamic range neurons" (W.D.R.) o neuronas de amplio margen de respuesta ya que responden a un aumento

en la intensidad del estímulo con un aumento en la frecuencia de descarga. Las neuronas W.D.R. responden a estímulos de alto y bajo umbral (nociceptivos e inocuos) procedentes de piel y tejidos somáticos profundos, así como a estímulos de origen visceral, mediados por fibras de conducción rápida (A beta) y conducción lenta (A delta - C).

Esta lámina desempeña un papel fundamental en la nocicepción que obedece a las siguientes causas:

a) respuesta neuronal: cualquier estímulo inocuo puede, en el caso de convertirse en nocivo como resultado de un aumento en su intensidad, provocar un aumento en la descarga de la población neuronal (respuesta de amplio margen dinámico)

b) convergencia cutáneo-músculo-visceral: esta lámina recibe fibras de origen cutáneo, visceral y del grupo IV de LLoyd procedentes del músculo esquelético (39,603). Según Cerveró (112), la convergencia de aferentes viscerales sobre neuronas relacionadas con influjos somáticos nociceptivos cuyos axones forman parte de fascículos de proyección ascendente como el fascículo espinotalámico, constituye la base neurofisiológica que explica el caracter de "referido" que define al dolor visceral. Cabe apuntar sin embargo, que esta convergencia también tiene lugar a nivel de la lámina I o zona marginal que, a su vez, es punto de origen del fascículo espinotalámico

c) origen del fascículo espinotalámico: junto con las láminas I, IV y VI (39,603,624,635,XXXIV)

d) modulación de la información nociceptiva: el sistema inhibidor descendente conecta con las neuronas de esta lámina modulando la descarga frente al estímulo nociceptivo (45,46,

206,209,232).

e) origen del fascículo espinorreticulotalámico: de manera conjunta a las láminas VI, VII y VIII (635)

LAMINA VI

En esta lámina se encuentra la agrupación celular conocida con el nombre de "Columna de Clarke" que da origen al fascículo espinocerebeloso posterior o "fascículo de Flechsig", encargado de conducir las impresiones propioceptivas inconscientes junto con el fascículo espinocerebeloso anterior o "fascículo de Gowers". Las células de la lámina VI, columna de Clarke incluida, responden a estímulos inocuos procedentes del territorio muscular, a estímulos de alto y bajo umbral procedentes de la superficie cutánea y a estímulos de origen visceral (603). La actividad de estas células parece estar también bajo el control de los sistemas supraespinales descendentes responsables de la modulación nociceptiva (603).

La lámina VI constituye, junto con las láminas I y V, un lugar de recepción importante de las aferencias nociceptivas y una zona de transmisión destacada por lo que respecta a la información nociceptiva ascendente ya que:

a) posee neuronas capaces de responder a estímulos nociceptivos de manera específica: son las denominadas "neuronas de la clase III o nociceptivas puras" según la clasificación de Iggo citada por Barraquer Bordas (39); estas neuronas se caracterizan por responder única o diferencialmente a estimulaciones nociceptivas procedentes de cualquier territorio del Organismo (según Barraquer Bordas, estas neuronas se encuentran preferencialmente a nivel de la lámina I)

b) es uno de los orígenes del fascículo espinorreticulotalámico junto con las láminas V, VII y VIII

LAMINA VII

Esta lámina, que junto con la lámina VIII constituye el denominado "núcleo intermedio", forma parte ya del asta anterior medular. No obstante, parece participar en cierta medida en la recepción nociceptiva ya que sus neuronas se excitan ante una gran variedad de estímulos y se proyectan a centros superiores. La excitación se produce con toda probabilidad por mecanismos indirectos a partir de otras neuronas ubicadas en las láminas del asta posterior y su proyección ascendente forma parte del fascículo espinorreticulotalámico (603,XIX)

LAMINAS VIII - IX - X

Las láminas VIII , IX y X parecen estar poco relacionadas con la nocicepción aunque tal y como apunta Fitzgerald (XXXIX), se precisan más estudios que clarifiquen el papel desempeñado por estas láminas en relación al fenómeno nociceptivo. A pesar de la poca información disponible, se acepta que la lámina VIII representa el punto de arranque del fascículo espinorreticulotalámico mientras que la lámina X podría estar implicada en la transmisión nociceptiva a nivel medular, ya que sus neuronas parecen responder a estímulos bilaterales de gran intensidad (603).

Una vez descritas las láminas que integran el asta posterior y anterior medular, conviene precisar una serie de aspectos con el objeto de clarificar el papel de las diferentes láminas en relación al fenómeno de la nocicepción. Sin embargo, debe tener se en cuenta que cualquier observación que se apunte dista mu-

cho de ser absoluta, ya que la complejidad del tema lo imposibilita. Prueba de ello es la disparidad de criterios que sostienen las diferentes escuelas (Albe-Fessard, Perl, Kerr, Trevino, Iggo, Cerveró, Le Bars etc..) respecto a la terminación de las aferencias, nociceptivas o no, a nivel medular, el tipo de neuronas existente en cada una de las láminas del asta posterior y la clase de conexiones que se establecen entre las diferentes láminas. Sin embargo, esta disparidad puede obedecer también al hecho de que la mayor parte de investigaciones se han llevado a cabo sobre especies distintas -rata, gato, mono, hombre- lo cual dificulta enormemente la obtención de resultados homogéneos y categóricamente válidos. Teniendo presente todo esto, cabe formular, a tenor de las opiniones expresadas por la mayor parte de autores, las observaciones siguientes:

1) Terminación de las aferencias a nivel medular:

.- las fibras C amielínicas parecen terminar a nivel de las láminas I, II_e, V y VI

.- las fibras A delta parecen terminar a nivel de las láminas I, II_e, V y probablemente VI

.- las fibras A beta parecen enviar sus colaterales a las láminas III, IV y V

.- las fibras A alfa parecen enviar colaterales a la lámina IV y VI

2) Caracter o funcionalismo prioritario de las láminas:

Las láminas I, V y VI son fundamentalmente nociceptivas; las láminas III y IV no-nociceptivas y la lámina II nociceptiva en su capa externa y no nociceptiva en su capa interna. Las láminas I y V presentan convergencia cutáneo-

músculo-visceral, fenómeno que parece hacerse extensivo a la lámina VI.

3) Tipo neuronal predominante:

A nivel del asta posterior medular, la información sensorial es procesada por diferentes clases de neuronas que según Cerveró (111) e Iggo (39) pueden clasificarse de la siguiente manera:

a) Neuronas de clase I, no nociceptivas: son excitadas por mecanorreceptores y se encuentran fundamentalmente a nivel de las láminas III, IV y V

b) Neuronas de clase II, multirreceptoras, de amplio rango o convergentes: son excitadas tanto por mecanorreceptores como por nociceptores respondiendo a una gran variedad de estímulos, inocuos o nociceptivos,procedentes de diferentes partes del Organismo. Su distribución parece comprender las láminas I, V y VI (según Cerveró:111 incluso la IV), se caracterizan por presentar además de la respuesta de amplio rango (WDR) fenómenos de convergencia cutáneomuscular y visceral y parecen llevar información sobre la intensidad y localización espacio-temporal del estímulo en cuestión

c) Neuronas de clase III, nocirreceptoras: son excitadas sólo por estímulos nociceptivos que activan los nociceptores correspondientes. Según Cerveró (111) parecen encontrarse predominantemente a nivel de la lámina I, mientras que diversos autores las sitúan además en las láminas II_e y VI.

Finalmente, las conexiones de caracter excitatorio o inhibitorio que se establecen entre las diferentes láminas se comentarán al hablar de la modulación nociceptiva.

Según Zimmermann (642), más de un 50% de las neuronas del asta posterior son capaces de activarse en presencia de una estimulación nociceptiva. Estas neuronas, una vez activadas envían impulsos a las neuronas somatomotoras y simpáticas preganglionares del asta anterolateral medular dando lugar a reflejos motores y simpáticos de caracter segmentario; de otro lado se proyectan a centros superiores mediante una serie de fascículos encargados de la transmisión ascendente de la sensibilidad nociceptiva.

D) FASCICULOS ASCENDENTES

Los axones procedentes de la población neuronal medular se agrupan en forma de haces o fascículos que a partir de distintas localizaciones a nivel de la sustancia blanca medular se proyectan en sentido ascendente hacia los centros supraespinales y córtex cerebral. Tal y como apunta Mehta (XXVI), numerosas observaciones han conducido a los neurofisiólogos a considerar que la vehiculización nociceptiva no es patrimonio exclusivo de la vía espinotalámica sino que existen otras vías que también participan en esta función transmisora. En consecuencia y según Mehta, las diferencias existentes entre diversas modalidades sensoriales pueden ser más de índole cuantitativa que cualitativa.

En la actualidad se acepta que las vías involucradas en la vehiculización ascendente de la información nociceptiva son:

1) Fascículo espinotalámico
2) Fascículo espinorreticulotalámico
3) Fascículo espinocervicotalámico de Morín
4) Funiculus dorsolateral
5) Cordón posterior
6) Fascículo espinohipotalámico

Vía espinotalámica

La vía espinotalámica es sin lugar a dudas la de mayor relevancia dentro del contexto de la nocicepción. Está integrada por dos fascículos: *espinotalámico lateral*, encargado de vehiculizar la sensibilidad térmica y dolorosa y *espinotalámico anterior*, relacionado con la transmisión de la sensibilidad táctil protopática. La mayor parte de autores están de acuerdo en que las neuronas de las láminas I, IV, V y VI del asta posterior medular constituyen el punto de origen de la vía espinotalámica. Willis y cols. (624) revisan exhaustivamente las propiedades fisiológicas de las neuronas espinotalámicas y encuentran que los campos de recepción de las mismas son bastante grandes, siendo mayores los de las neuronas situadas más profundamente dentro de la sustancia gris posterior. Desde un punto de vista funcional, distinguen 4 tipos neuronales:

1) Neuronas de estrecho rango (Clase I): responden únicamente a estímulos táctiles inocuos y se encuentran fundamentalmente en las láminas IV y V
2) Neuronas situadas en la profundidad de las láminas IV y V que responden a estímulos propioceptivos
3) Neuronas de amplio rango (Clase II): su frecuencia de descarga es proporcional a la intensidad del estímulo aplicado; reciben aferencias convergentes de origen cutáneo, muscular y visceral, responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos y se localizan predominantemente en la lámina V
4) Neuronas nocirreceptoras (Clase III): sólo responden a estímulos nociceptivos de alta intensidad y se localizan en

la lámina I

Cabe apuntar aquí que, tal y como se ha dicho anteriormente, las neuronas de Clase II parecen encontrarse también a nivel de las láminas I, IV y VI mientras que las de Clase III aparecen además de en la lámina I en la lámina VI.

Esta multiplicidad de clases neuronales (I - II - III) a nivel de las láminas que dan origen a la vía espinotalámica parece confirmar el papel relevante de ésta en la transmisión de la información nociceptiva.

A partir de sus lugares de origen los fascículos espinotalámicos atraviesan el asta posterior, cruzan la médula por la comisura anterior y van a situarse en la región anterolateral de la sustancia blanca contralateral. A este nivel el fascículo anterior se coloca por delante del lateral dando lugar a lo que se conoce con el nombre de "fascículo en semiluna de Déjerine". En su trayecto ascendente ambos fascículos se separan a nivel bulbar, donde el fascículo anterior se confunde con las fibras que conducen la sensibilidad táctil epicrítica y propioceptiva consciente y que forman parte de los cordones posteriores ascendentes o sistema lemniscal propiamente dicho. El fascículo lateral por su parte atraviesa sin interrupción alguna el bulbo, la protuberancia y el pedúnculo cerebral a cuyo nivel se une de nuevo al fascículo espinotalámico anterior que acompaña a las fibras del cordón posterior. El trayecto de ambos fascículos se esquematiza en la Figura nºXXI.

El fascículo espinotalámico lateral presenta a su vez dos componentes que parecen diferenciarse a partir del mesencéfalo: *componente neoespinotalámico* y *componente paleoespinotalámico*

El componente neoespinotalámico presenta una evolución filogenética más avanzada, se localiza más externamente y parece estar constituido por fibras de gran longitud que contactan de manera directa con los núcleos ventroposterolateral y posterior del tálamo, a cuyo nivel se establece la segunda sinapsis neuronal. Este caracter oligosináptico junto con el tipo de fibra que la integra confieren a esta vía una elevada velocidad de conducción, razón por la cual se la relaciona con la transmisión del denominado primer Dolor.
El componente paleoespinotalámico, más antiguo y primitivo en la escala filogenética, ocupa una situación más cercana a la línea media y está compuesto por fibras amielínicas de trayecto corto que establecen numerosas sinapsis a lo largo de su recorrido. Estos relevos tienen lugar a nivel de la formación reticular y una vez efectuados, las fibras paleoespinotalámicas terminan proyectándose sobre los núcleos intralaminares y paralaminares del tálamo, hipotálamo y sistema límbico. Este sistema se cree participa en la transmisión del denominado segundo Dolor al ser de conducción lenta como consecuencia de la clase de fibra y naturaleza polisináptica de la misma. Según Mehta (XXVI), el sistema paleoespinotalámico determina la intensidad y vigilancia de la percepción sensorial y no está dedicado exclusivamente al dolor, mientras que el sistema neoespinotalámico proporciona la agudeza y cualidades epicríticas de la percepción sensorial. Este funcionalismo aparente de ambos sistemas se volverá a comentar más adelante al tratar de manera conjunta los sistemas ascendentes.
La traducción gráfica de los mismos aparece ilustrada en la Figura n°XXII

Vía espinorreticulotalámica

La mayor parte de autores sitúan el origen fundamental de esta vía en las láminas VII y VIII del asta anterior medular y algunos apuntan que las láminas IV, V y VI parecen estar también involucradas. En su trayecto ascendente discurre en el cordón anterolateral, donde ocupa una posición anterointerna respecto al fascículo espinotalámico. Está constituida por 2 componentes:

1) componente espinorreticular bulbar: sus fibras terminan en la formación reticular del bulbo, predominantemente a nivel del núcleo reticular gigantocelular y núcleo reticular lateral
2) componente espinomesencefálico: las fibras que lo integran terminan a nivel de la formación reticular mesencefálica, con preferencia por el núcleo cuneiforme, sustancia gris periacueductal y colículos superior e inferior

La proyección final de la vía espinorreticulotalámica son los núcleos intralaminares del tálamo.

Tal y como apunta Barraquer Bordas (39), existe cierta controversia acerca de la existencia de la vía espinorreticulotalámica como un ente propio. Mehler la considera incluida en el sistema paleoespinotalámico, Kerr y Lippman refutan el concepto de una estación nociceptiva espinorreticulotalámica y Fields Guilbaud y Bowsher aportan datos concluyentes acerca de la participación de esta vía en la transmisión nociceptiva. Este último autor sostiene, según Barraquer Bordas, que el sistema espinorreticulotalámico constituye una entidad propia que aporta un sustrato anatómico gracias al cual, la información

captada a nivel periférico por receptores de alto umbral puede llegar a alcanzar la conciencia".

La vía espinorreticulotalámica, el sistema espinotalámico y el cordón posterior se ilustran en la Figura nºXXIII.

(el componente espinobulbar no aparece reflejado)

Fascículo espinocervicotalámico

Las fibras aferentes que activan este fascículo penetran en la médula espinal por la raíz posterior procedentes de las extremidades superiores e inferiores. Sus neuronas de origen parecen encontrarse en las láminas III y IV del asta posterior, con preferencia por esta última; a partir de aquí sus axones ocupan la parte más posterior del cordón lateral del mismo lado con el que ascienden hasta el núcleo cervical lateral situado anterolateralmente al asta posterior de los segmentos cervicales C_1 y C_2 . A este nivel cruzan la línea media y siguen su trayecto ascendente formando parte del cordón anterior para irse a unir, a nivel bulbar, con el lemnisco medio y proyectarse conjuntamente hasta el núcleo ventroposterolateral del tálamo. Según diversos autores, existe una evidencia anatómica que sugiere la capacidad de esta vía para conducir impulsos nociceptivos y participar en la integración de respuestas motoras ya que posee neuronas de cuarto orden que alcanzan las áreas somestésicas de la corteza cerebral. Sin embargo, debe hacerse constar que este sistema está aparentemente mucho más desarrollado en el animal que en el ser humano; en consecuencia, el papel que puede desempeñar en este último parece ser de poca importancia.

Cordón dorsolateral

Esta vía se origina a nivel de las láminas I y II del asta posterior y se proyecta directa e ipsilateralmente hasta el tronco cerebral. La relación entre esta vía y la transmisión nociceptiva se apoya en dos hechos:

a) la existencia en la zona marginal de neuronas implicadas específicamente en el fenómeno nociceptivo
b) las conexiones entre esta vía y diversos núcleos del tronco cerebral que participan en la modulación de la sensación nociceptiva

Cordón posterior

Esta vía se ha venido asociando clásicamente sólo con la transmisión de la sensibilidad propioceptiva consciente y está integrada por los denominados "fascículos de Goll y Burdach". Sin embargo, tal y como apunta Barraquer Bordas, estudios electrofisiológicos recientes sugieren la existencia, al menos en los felinos, de fibras capaces de transmitir información de caracter nociceptivo a través del cordón posterior. Estas fibras serían, a diferencia de las que constituyen los fascículos anteriormente mencionados, de naturaleza postsináptica con su origen a nivel de las láminas IV y V e incluso VI del asta posterior medular. (las fibras propioceptivas no tienen escala medular y se proyectan directamente hasta los núcleos bulbares específicos donde se encuentra la segunda neurona) Según Angaut - Petit (26), las fibras postsinápticas que discurren en el cordón posterior responden a estímulos mecánicos y térmicos de caracter nociceptivo, siendo la magnitud de la respuesta proporcional a la magnitud del estímulo.

El destino último de estas fibras parece ser el tálamo y la corteza cerebral.

Fascículo espinohipotalámico

La existencia de una conexión directa entre la médula y el hipotálamo viene sugerida por los trabajos de Giesler y cols. (238). Según estos autores, el influjo nociceptivo que alcanza la estructura hipotalámica no es competencia exclusiva de un sistema de transmisión multisináptico como por ejemplo, el componente paleoespinotalámico, sino que puede asociarse a otras vías oligosinápticas.-

Finalmente, tal y como señala Bonica (83), existen otras vías que se han relacionado, en mayor o menor medida, con la transmisión nociceptiva y que son: el tracto de Lissauer y el tracto dorsal intracornual. El tracto de Lissauer está constituido por un paquete de fibras longitudinales que se extienden desde la perifería del asta posterior hasta la superficie medular. La mayor parte de estas fibras se originan a nivel de la sustancia gelatinosa y ascienden en este tracto a lo largo de cinco a seis segmentos medulares. El tracto dorsal intracornual consiste en pequeñas fibras mielinizadas que discurren longitudinalmente a través de la parte interna o medial de las láminas IV y V y que parecen proceder de neuronas intrínsecas a la médula espinal.-

Según Dennis & Melzack (166), las vías ascendentes encargadas de transmitir hasta los centros superiores la información nociceptiva captada a nivel periférico, pueden agruparse en dos grandes sistemas: el sistema medial y el sistema lateral.

El Sistema lateral incluye el fascículo neoespinotalámico, el fascículo cervicoespinotalámico y las fibras postsinápticas de los cordones posteriores. Este sistema, denominado lemniscal por la escuela de Albe - Fessard (12) porque alcanza el tálamo a través de la cinta de Reil media, posee una velocidad de conducción elevada y parece ser el encargado de informar rápidamente acerca del inicio de una agresión; además, al llevar también otras sensaciones no-nociceptivas como el tacto, permite identificar el origen, severidad y lugar de la agresión.

El Sistema medial está constituido por los fascículos paleoespinotalámico y espinorreticulotalámico así como por vías propioespinales multisinápticas. Este sistema se proyecta, después de establecer numerosos relevos en la formación reticular, sobre los núcleos intra y paralaminares talámicos, incluido el centro mediano y núcleo parafascicular, sobre el hipotálamo, sistema límbico y cortex frontal. Su velocidad de conducción es lenta pero la información que transmite es de mayor duración; gracias a ello, el Organismo se percata de la persistencia de la agresión y mantiene un estado de alerta prolongado mientras dure aquélla. El sistema medial, denominado extralemniscal por Albe - Fessard, se relaciona con aspectos motivacionales y afectivos del dolor y su capacidad de precisión es limitada -dolor difuso- si se la compara con el sistema lateral -dolor preciso y agudo-. Según Mehta (XXVI), este sistema es inespecífico y tal como se decía anteriormente, tampoco está dedicado exclusivamente al dolor.

Finalmente, tal y como apunta Wyke (XXXVII), la naturaleza dual de la experiencia dolorosa que acompaña a una agresión cutánea -primer dolor de aparición rápida y segundo dolor de aparición más lenta- obedece fundamentalmente a las diferencias en el tiempo de transmisión que presentan estos dos sistemas en lugar de las diferencias en la velocidad de conducción de las distintas fibras nerviosas periféricas.

F) CORTEZA CEREBRAL

La sensibilidad nociceptiva, vehiculizada hasta el tálamo por una serie de haces ascendentes, se proyecta finalmente sobre unas determinadas áreas corticales responsables de su integración última.

Según Wyke (XXXVII), la transmisión nociceptiva se dispersa ampliamente a partir de los diferentes núcleos talámicos, distinguiendo en este sistema de proyección 4 componentes:

1) *Componente perceptivo*

Este componente define la capacidad del paciente para identificar el origen y localización del estímulo nociceptivo así como para discriminar las características cualitativas -opresivo, punzante, expansivo etc..- del mismo. El sustrato anatómico de la percepción dolorosa son las áreas corticales somatosensoriales S_1 y S_2 localizadas en las regiones parietales paracentral e inferior respectivamente que reciben los impulsos nociceptivos procedentes del núcleo ventroposterolateral del tálamo. La vehiculización de estos impulsos corre a cargo, tal y como se ha visto anteriormente, del sistema lemniscal (Albe-Fessard) o lateral (Dennis & Melzack); sin embargo, tal y como apunta Barraquer Bordas (39), ninguno de los

tres componentes que integran este sistema es exclusivamente nociceptivo, sino que cada uno de ellos se relaciona con otras modalidades sensoriales y se activa en presencia de estímulos que excitan tanto a los nociceptores como a los mecanorreceptores hísticos. (cabe recordar que las columnas posteriores transmiten la sensibilidad propioceptiva consciente y el sentido del tacto mientras que la vía espinotalámica conduce además del dolor, la sensibilidad térmica)

Esta pluralidad de transmisión somestésica es la que permite, según Dodson (XVII), Dennis & Melzack (166) y Wyke (XXXVII), la percepción global de la sensación dolorosa.

2) *Componente afectivo*

Este componente define la capacidad del individuo para identificar el dolor como experiencia emocional desagradable. A nivel cortical involucra las neuronas de dos regiones de los lóbulos frontales que reciben impulsos procedentes de los núcleos talámico anterior, medio e intralaminar y que reciben la denominación de áreas asociativas. Estos núcleos, que representan la proyección del sistema extralemniscal o medial según los criterios de Albe - Fessard y Dennis & Melzack, establecen numerosas conexiones con los núcleos de enlace de otros sistemas como es el caso del núcleo ventroposterolateral, con el hipotálamo, amígdala y sistema límbico. Este último contiene las neuronas terminales de múltiples proyecciones procedentes de los núcleos intralaminares; estas neuronas se localizan en las regiones cingular y orbitofrontal de la corteza cerebral y su activación es la responsable fundamental, según Wyke, de la evocación de la experiencia emocional desagradable que es el dolor.

3) *Componente memorístico*

Este componente define la capacidad del individuo para integrar en la memoria las experiencias dolorosas. Su sustrato anatómico cortical es la porción inferointerna del lóbulo temporal que recibe proyecciones de los núcleos talámicos mediales y del pulvinar además de impulsos procedentes de los sectores corticales parietales y frontales a través de diversas fibras de asociación intracortical. En consecuencia, la actividad nociceptiva que llega al tálamo y se proyecta a las áreas corticales correspondientes (áreas somatosensoriales y asociativas) se transfiere al sistema de almacenamiento de memoria (XXXVII).

4) *Componente reflejo viscero-hormonal*

Este componente define las respuestas de tipo vegetativo, los efectos reflejos viscerales (cardiovasculares y gastrointestinales fundamentalmente) y los cambios hormonales que tienen lugar cuando la actividad nociceptiva aferente alcanza el tálamo. La base anatómica de este componente asienta en la proyección que se establece entre los núcleos mediales talámicos y los núcleos hipotalámicos subyacentes. Estos últimos también reciben aferencias de las neuronas de la formación reticular del tronco cerebral y del sistema límbico, con lo cual se producen numerosas integraciones que ejercen su influencia sobre la regulación orto y parasimpática y la actividad secretora de la hipófisis. Sin embargo, tal y como apunta Wyke, estos mecanismos talamohipotalámicos actúan de una manera totalmente refleja en respuesta a la estimulación nociceptiva y por consiguiente no deben considerarse, desde un punto de vista cuantitativo, como equivalentes a la inten-

sidad de la experiencia dolorosa. En consecuencia, toda valoración del dolor basada en la determinación de las alteraciones víscerohormonales deberá complementarse con índices de autoapreciación por parte del paciente que permitan la obtención de unos datos que reflejen con exactitud la magnitud de la sensación dolorosa.

BASES NEUROFISIOLOGICAS DEL DOLOR

La función primaria del cerebro consiste en transmitir información desde un punto a otro y modificar esta información de manera que su significado sea percibido por la mente. En el apartado anterior se han descrito las estructuras anatómicas involucradas en la captación y transmisión de la información nociceptiva. Sin embargo, la información no puede transmitirse en su forma original, tal y como la captan los receptores, sino que debe transformarse en impulsos nerviosos capaces de propagarse a través de las estructuras anteriormente mencionadas. Estos impulsos pueden definirse como la onda que resulta de la excitación provocada por un estímulo adecuado y suelen considerarse como una alteración que se autopropaga, ya que la energía necesaria para su transmisión procede de la fibra nerviosa a lo largo de la cual discurre (III).
La estructura más importante para la transmisión del impulso nervioso es la membrana axonal. Esta membrana está constituida por una doble capa de naturaleza fosfolipídica dispuesta de tal manera que los grupos fosfato hidrofílicos contactan con el liquido intersticial o intracelular, mientras que los grupos lipídicos hidrofóbicos se disponen en el centro de la membrana enfrentados los unos con los otros. En el seno de la membrana se encuentran moléculas proteicas, algunas de carácter puramente estructural y otras, mucho más activas, que se comportan como enzimas, receptores hormonales o farmacológicos o como canales que permiten el paso de iones hacia dentro y fuera de la célula. Esto último constituye el funcionalismo esencial sobre el que se asienta el fenómeno de la conducción nerviosa. En la Figura nºXXIV puede apreciarse la estructura de la membrana axonal.

En reposo, la membrana axonal está polarizada permaneciendo el interior celular negativo y el exterior positivo. Esta situación genera un potencial transmembrana conocido con el nombre de *potencial de reposo*. Este potencial de reposo es el resultado de numerosos factores siendo el más importante las diferencias en las concentraciones iónicas de Na^+ y K^+ a ambos lados de la membrana, el Na^+ fuera y el K^+ dentro, además de las fuerzas que tienden a mantener estas diferencias, concretamente, la naturaleza semipermeable de la membrana. Esta naturaleza impide que el Na^+ difunda hacia el interior celular siguiendo su gradiente de concentración; el K^+ por el contrario, puede difundir libremente hacia el exterior a través de unos canales específicos de la membrana siguiendo su natural gradiente de concentración. Esta difusión de K^+ propicia la aparición de un potencial negativo intracelular por exceso de aniones generándose en consecuencia un gradiente electroquímico que favorece la difusión de K^+ de nuevo hacia el interior de la célula, reestableciéndose momentáneamente el equilibrio.

Cuando la terminación axonal recibe un estímulo de intensidad suficiente que reduce el potencial transmembrana de aproximadamente unos -90mV hasta unos -60mV (potencial umbral), tiene lugar una fase de despolarización rápida y transitoria hasta que se alcanzan los +20mV, más o menos, seguida casi inmediatamente por una fase de repolarización que restablece de nuevo el equilibrio. Esta despolarización está causada por el paso de iones Na^+ hacia el interior celular que tiene lugar como resultado de un aumento brusco en la permeabilidad de la mem-

brana frente al mismo y a la apertura de canales específicos dentro de ésta que permiten la difusión del Na^+ según un gradiente de concentración y electroquímico. Este aflujo de Na^+, que impide la tendencia del K^+ a difundir hacia fuera, cesa cuando el potencial transmembrana alcanza los 20mV, ya que en este momento, el gradiente de concentración hacia dentro del Na^+ se ve contrarrestado por el gradiente electroquímico hacia fuera. En este instante se cierran los canales de Na^+ y el K^+ vuelve a difundir libremente hacia el exterior hasta reestablecer el potencial de membrana negativo; este proceso se denomina repolarización. La secuencia despolarización - repolarización dura unos 2mseg y se la conoce con el nombre de *potencial de acción*. La difusión del K^+ a través de la membrana tiene lugar fundamentalmente gracias a la apertura de unos canales específicos para el mismo durante el fenómeno de la despolarización; el cierre y apertura de los canales para el K^+ se produce más lentamente que para el Na^+, lo cual favorece que la secuencia despolarización-repolarización se mantenga. La secuencia del potencial de acción aparece ilustrada en la Figura n°XXV.

Cuando un segmento axonal es despolarizado, se genera una diferencia de potencial entre éste y los segmentos adyacentes que provoca la aparición de una corriente **local** hacia estos segmentos, la cual negativiza aún más el potencial transmembrana de los mismos. Esta alteración del potencial de membrana activa los canales de Na^+ correspondientes provocando su apertura, con lo cual se produce la entrada de Na^+ y el impulso se propaga a lo largo del axón. La propagación del impulso es lo que constituye la conducción o transmisión nerviosa.

La conducción nerviosa es normalmente unidireccional a pesar de que las corrientes locales generadas en el segmento axonal fluyen en ambas direcciones. Sin embargo, la corriente que fluye hacia atrás hasta el segmento axonal que justo acaba de repolarizarse no puede provocar inmediatamente la despolarización de éste y la consiguiente propagación retrógrada del impulso nervioso. Ello se debe a dos razones:

a) el cierre lento de los canales para el K^+ permite que cualquier aumento del potencial transmembrana pueda contrarrestarse rápidamente mediante el flujo de K^+ hacia fuera
b) la despolarización obedece a la apertura de los canales de Na^+ tal y como se ha dicho anteriormente; no obstante, una vez despolarizada la membrana, estos canales no sólo se cierran sino que además, se desactivan y para abrirse de nuevo primero han de volverse a activar, con lo cual resulta evidente que debe pasar un cierto tiempo

El impulso nervioso se propaga pues hacia adelante, pero la forma de propagarse varía según se trate de un axón mielinizado o amielínico. En el caso de una fibra amielínica, el impulso se propaga como una "ola" a lo largo de toda la longitud axonal; por el contrario, si se trata de una fibra recubierta de mielina, el impulso se propaga " a saltos" entre un nodo de Ranvier y el siguiente, ya que los canales de Na se encuentran dispuestos casi exclusivamente a nivel de dicha estructura nodal. Esta modalidad de conducción saltatoria es mucho más rápida que la otra y es la causa que explica el qué las fibras mielinizadas transmitan el impulso nervioso a mayor velocidad que las amielinicas. Ambas modalidades de conducción aparecen descritas gráficamente en la FIgura nºXXVI.

En base a estas consideraciones fisiológicas se ha sugerido, que la activación de los nociceptores, premisa indispensable para la ulterior transmisión de la información nociceptiva, se relaciona de algún modo con las alteraciones en la conductividad iónica, responsables tal y como se acaba de ver, de la despolarización a nivel de la terminación axonal. Esta activación puede resultar de la aplicación de estímulos de naturaleza mecánica, térmica o química en algún lugar del Organismo. Cabe resaltar no obstante, que los estímulos capaces de activar los nociceptores y en consecuencia provocar la aparición de dolor, varían de un tejido a otro. Así por ejemplo, estímulos como pellizcos, cortes, aplastamientos, quemaduras o congelación, capaces todos ellos de provocar dolor a nivel de la superficie cutánea, resultan inocuos cuando se aplican al estómago o intestinos. A nivel del conducto gastrointestinal el dolor aparece como consecuencia de inflamación o ingurgitación de la mucosa, distensión o espasmo de la musculatura lisa o tracción mesentérica. El músculo esquelético por su parte, suele ser sensible a la isquemia o a una contracción muscular prolongada mientras que a nivel de las arterias, la inflamación, los cortes o los pinchazos son capaces de provocar la aparición de dolor. Finalmente las articulaciones, insensibles a estos dos últimos estímulos, generan dolor en presencia de inflamación a nivel de su membrana sinovial.

Todos estos estímulos de tipo mecánico, térmico o químico pueden activar los nociceptores de manera directa; además, los estímulos químicos pueden hacerlo también de manera indirecta sensibilizando a los nociceptores frente a los restantes estímulos nociceptivos mecánicos o térmicos.

Entre los agentes químicos capaces de provocar estos efectos cabe incluir la histamina, serotonina, iones K^+, prostaglandinas, bradiquinina, acetilcolina y Sustancia P entre otros. La activación de los nociceptores como consecuencia de la aplicación de cualquiera de estos estímulos comporta la aparición, a nivel de aquéllos, de un potencial de acción y la generación ulterior del impulso nervioso. Sin embargo, el mecanismo íntimo de esta activación no se conoce con exactitud. Según Yaksh & Hammond (635), la alteración en la conductividad iónica, responsable fundamental de dicha activación, puede producirse como consecuencia de la distorsión mecánica a nivel de la terminación axonal, alteraciones estructurales en las proteínas de la membrana axonal promovidas por la aplicación de estímulos térmicos y cambios en el micromedio del nociceptor fruto de la liberación de agentes químicos diversos. No obstante, tal y como señalan estos autores, se precisan muchos más estudios que aclaren de manera definitiva la manera en que estos estímulos alteran la conductividad iónica y permiten que el nociceptor pueda transformar la energía de los mismos -mecánica,térmica,química- en energía eléctrica capaz de ser transmitida a lo largo de las vías nerviosas.
Sea cual sea este mecanismo, lo cierto es que la activación de los nociceptores da como resultado la creación de un potencial de acción que se asocia con la transmisión del impulso nervioso nociceptivo. Sin embargo, esta transmisión no se realiza de manera pasiva desde los nociceptores hasta los centros superiores, sino que sufre, a lo largo de su trayecto, una modulación altamente sofisticada,que a tenor de las investigaciones llevadas a cabo, tiene lugar a tres niveles:

periférico - medular - supramedular.

Tal y como apuntan Yaksh & Hammond (635), a medida que la información asciende a lo largo del neuroeje, se producen 2 fenómenos:

1) integración de las diferentes informaciones procedentes de diversas zonas del Organismo
2) modificación del mensaje transmitido a cargo de influencias facilitadoras e inhibidoras que prácticamente operan a nivel de cada una de las sinapsis o conexiones que se establecen durante el trayecto ascendente

Estos sistemas de modulación pueden modificar el mensaje:

1) alterando el tipo de información a la que una determinada neurona de la vía ascendente responde habitualmente
2) alterando las características del campo de recepción de dicha neurona
3) alterando el caracter temporal de la descarga promovida por la información

A nivel *periférico*, el influjo nociceptivo puede verse influenciado por cambios en la temperatura, vascularización y alteraciones químicas del lugar donde se produce la activación nociceptora primaria. En consecuencia, estímulos que de ordinario resultarían inocuos provocan la aparición de dolor por sensibilización de los correspondientes receptores y activación de un sustrato neuronal no involucrado habitualmente en la transmisión nociceptiva. Sin embargo, donde la modulación del mensaje nociceptivo adquiere considerable importancia es en el asta posterior de la médula espinal y en las estructuras situadas por encima de ésta.

A *nivel medular*, la transmisión nociceptiva puede modularse por impulsos procedentes de otros canales sensitivos (inhibición de caracter segmentario) o por la influencia que los centros superiores ejercen a través de las vías descendentes inhibidoras (111). En cualquier caso, las neuronas de la sustancia gelatinosa de Rolando parecen desempeñar un papel fundamental en esta modulación y su actuación resulta decisiva para justificar el control medular descrito por Melzack & Wall y conocido con el nombre de "Gate control theory" o Teoría del control de la puerta de entrada. Esta teoría, introducida por Melzack en 1965, supone un considerable avance en la investigación del fenómeno nociceptivo ya que:

1) Recoge aspectos de las dos teorías más difundidas hasta aquel momento: la teoría de la especificidad y la teoría de la intensidad de la sensación nerviosa
2) Contempla una visión multidimensional de la sensación nociceptiva al sugerir la influencia de centros superiores, relacionados estrechamente con factores de índole psicológica, sobre el influjo nociceptivo procedente de la periferia
3) Sirve de acícate para la apertura de nuevas líneas de investigación relacionadas con el dolor

En efecto, tal y como señala Bonica (83), el estudio científico de la sensibilidad en general y del dolor en particular comienza a principios del siglo XIX cuando Magendie y Bell demuestran de manera convincente la relación entre las raíces anteriores espinales y la función motora al mismo tiempo que señalan la función sensitiva de las raíces posteriores. Posteriormente, Müller expone la ya clásica "Doctrina de las energías nerviosas específicas" según la cual, cada modalidad sen-

sorial -tacto,dolor,calor,frío- es vehiculizada por un nervio sensitivo que transmite una forma concreta de energía específica para cada sensación. En base a este postulado nace la denominada "Teoría de la especificidad" según la cual, cada una de las modalidades somestésicas primarias posee su propio órgano receptor que a su vez presenta unas fibras nerviosas que le son exclusivas. De acuerdo a esta hipótesis, cada órgano terminal responde solamente a un estímulo sensorial determinado dando lugar a una modalidad sensitiva específica.

La Teoría de la intensidad,por su parte, afirma que en presencia de un estímulo de umbral elevado, todos los impulsos se transmiten y perciben como dolor,independientemente de la naturaleza de la sensación original,produciéndose a nivel central un fenómeno de sumación sensorial. Así por ejemplo,un estímulo térmico ligero o incluso moderado conserva su individualidad perceptiva, es decir, se percibe como sensación de calor o frío según el caso; por el contrario, si este mismo estímulo alcanza una intensidad elevada, la única sensación que se percibe es la de dolor.

Melzack & Wall analizan ambas teorías y exponen:

1) la existencia de receptores periféricos especializados parece apoyar firmemente la teoría de la especificidad; sin embargo, la hipótesis sustentada por ésta acerca de la existencia de una línea de comunicación directa entre la piel y los centros superiores que sirve para transmitir de manera inmediata cualquier señal que se recibe, resulta muy discutible. Cabe apuntar aquí, que tal y como se ha visto en numerosas investigaciones llevadas a cabo a lo largo de los últimos

años, la especialización de las fibras aferentes primarias tampoco es absoluta. Así por ejemplo, las fibras nerviosas relacionadas tradicionalmente con la transmisión nociceptiva, concretamente las fibras A delta y C, pueden activarse en presencia de estímulos inocuos; de otro lado, un determinado tipo de receptor puede responder a más de una sola modalidad sensorial tal y como demostraron Weddell y cols. al estimular la córnea mediante la aplicación de una serie de excitaciones apropiadas. Estos autores encontraron que las cuatro modalidades sensoriales fundamentales -tacto,calor,frío,dolor- podían ser distinguidas a pesar de que como se sabe, la córnea sólo contiene terminaciones nerviosas libres de pequeño calibre.

2) La teoría de la intensidad puede apoyarse, por su parte, en el hecho de que la sumación central y el control del influjo nociceptivo que en cierta manera ella pregona, parece fuera de toda duda; sin embargo, al ignorar de modo sistemático la especificidad periférica de los sistemas de recepción, pierde validez.

Como consecuencia de todos estos análisis, Melzack & Wall exponen su propia teoría que incluye la especificidad periférica y la sumación central además de tener en consideración diversos aspectos novedosos relacionados con la modulación nociceptiva a nivel del asta posterior medular.

El concepto básico de la teoría de la puerta de entrada es que la transmisión nociceptiva vehiculizada por fibras de pequeño calibre puede ser modulada, a nivel espinal, por otras aferencias tanto espinales como supraespinales. Esta modulación puede

acarrear tanto la exageración como la disminución de la transmisión nociceptiva.

Esta hipótesis conceptual se basa en unos trabajos llevados a cabo por Melzack & Wall en gatos espinales y descerebrados. Estos autores observaron que la estimulación de las fibras mielinizadas de grueso calibre, especialmente las del tipo A - beta, producían un potencial negativo a nivel de la raíz posterior, mientras que la estimulación de fibras amielínicas de pequeño calibre tipo C, relacionadas con la transmisión nociceptiva, provocaba la aparición, al mismo nivel, de un potencial positivo. Al estar estos potenciales relacionados con la aparición de efectos presinápticos de caracter inhibitorio (potencial negativo) o facilitador (potencial positivo), Melzack & Wall propusieron la existencia de un control presináptico capaz de determinar la actividad de las neuronas transmisoras de segundo orden localizadas en la profundidad del asta posterior medular. Según ellos, las pequeñas neuronas intercalares de la sustancia gelatinosa de Rolando desempeñarían un papel fundamental en este control presináptico merced a sus multiples conexiones axo-axonales con ambos tipos de fibras. Estas neuronas, que ejercen una influencia inhibitoria sobre las fibras aferentes, tanto finas como gruesas, pueden mantener, según Cerveró e Iggo (110), un elevado nivel de actividad de fondo en ausencia de estimulación periférica. De acuerdo con la teoría de la puerta de entrada, la estimulación de las fibras de grueso calibre crea un potencial negativo a nivel de las neuronas de la sustancia gelatinosa y una despolarización de los aferentes primarios que va unida a un aumento de la inhibición presináptica; en tal caso, se

cierra la "puerta de entrada" medular a los influjos nociceptivos procedentes de la periferia. Por el contrario, la estimulación de las fibras nociceptivas de pequeño calibre crea a nivel de las neuronas intercalares de la sustancia gelatinosa un potencial positivo y una hiperpolarización de los aferentes primarios, la cual origina la supresión de la inhibición ejercida por aquéllas; en consecuencia, se abre la puerta a los estímulos nociceptivos. La posterior transmisión de la información nociceptiva hasta los centros superiores vendrá determinada por el balance existente entre la inhibición-facilitación presinápticas; si predomina la inhibición, el influjo nociceptivo no alcanzará las neuronas de segundo orden encargadas de dicha transmisión; por el contrario, si lo que predomina es la facilitación, la irritación nociceptiva periférica dará lugar a la sensación dolorosa. Finalmente, los impulsos descendentes procedentes del tallo cerebral, tálamo y sistema límbico pueden modificar este equilibrio presináptico según la información que reciben a través de los cordones posteriores. La Teoría de la puerta de entrada aparece ilustrada gráficamente en la Figura nºXXVII.

Un ejemplo de aplicación práctica de esta teoría lo puede constituir el hecho, conocido tradicionalmente, de que el masaje intenso de una zona lesionada puede contribuir eficazmente a la disminución del dolor. En efecto, según Wyke (XXXVII), cualquier método clínico que refuerza la frecuencia de descarga de los mecanorreceptores hísticos (masaje, vibraciones) o que estímula selectivamente estos aferentes (TENS), disminuirá o incluso abolirá por completo el dolor si la descarga provocada a nivel de las aferencias mecanorrceptoras es intensa y duradera.

Esta opinión de Wyke no es compartida, sin embargo, por Whitehorn y Burgess (622), quienes sostienen el carácter específico de la inhibición presináptica. Según estos autores, la excitación periférica de los mecanorreceptores inhibe sólo la transmisión de las fibras gruesas asociadas a los mismos, mientras que la estimulación nociceptora inhibe a su vez sólo la transmisión de las fibras finas nociceptivas. Por consiguiente, la manera más eficaz de reducir el dolor de acuerdo a la teoría de la puerta, consiste en estimular las propias fibras nociceptivas.

A pesar de que en general, muchos aspectos de la teoría formulada por Melzack & Wall han perdido ya su vigencia, resulta innegable que dicha teoría ha abierto numerosos caminos de investigación por lo que respecta a la modulación de la informacaión nociceptiva. En este sentido cabe citar los trabajos del propio Wall (603) sobre las interconexiones modulatorias que se establecen a nivel de las seis láminas que conforman el asta posterior medular. Según este autor, las interneuronas de la lámina II establecen una serie de conexiones de carácter excitatorio e inhibitorio sobre las otras láminas que contribuyen a facilitar o inhibir la transmisión nociceptiva. En general, la conexión que se establece es como sigue: a partir de la lámina III, cada lámina recoge la información de la situada inmediatamente por detrás de ella además de la información que le llega a través de sus propias aferencias; en consecuencia, a medida que se progresa ventralmente en el asta posterior, la información que recibe cada lámina es más y más compleja y las modulaciones de la misma, tanto periféricas como centrales (vías descendentes),

resultan cada vez más intrincadas. Finalmente, cada lámina informa de su estado a los centros superiores de manera aislada e independiente, a excepción de la lámina I que informa además del estado de la lámina II, la cual no se proyecta a niveles superiores.

Así pues y a tenor de lo expuesto, parece incuestionable la existencia, a nivel medular, de una modulación altamente sofisticada de la transmisión nociceptiva. Esta sofisticación se pone especialmente de manifiesto al considerar la modulación nociceptiva intramedular ejercida por los sistemas de proyección descendente. Estos sistemas se pueden clasificar, según Wyke, (XXXVII) en tres grandes grupos:

A) SISTEMA CORTICOFUGAL
B) SISTEMA RETICULOFUGAL } (Figura nºXXVIII)

C) SISTEMA MESENCEFALOFUGAL

aunque se han descrito otras clasificaciones de acuerdo a diversas consideraciones anatomofisiológicas. De estos tres sistemas, el más importante es sin lugar a dudas el mesencéfalofugal, el cual constituye, tal y como apunta Barraquer Bordas (40) "uno de los hitos espectaculares y aún fundamentales de las ciencias neurobiológicas", en tanto que el corticofugal parece tener una menor relevancia.

SISTEMA CORTICOFUGAL

Wyke considera dos sistemas de modulación corticofugal:

a) Cortical directo: lo integran las proyecciones que arrancan de las neuronas localizadas prinicipalmente en las regiones paracentral y parietal inferior del córtex cerebral y que descienden fundamentalmente por la vía piramidal contralateral. Estas fibras corticoespinales terminan sobre diversas

sinápsis internunciales del asta posterior medular a cuyo nivel pueden ejercer una acción facilitadora o inhibidora de la transmisión nociceptiva. Aunque el mecanismo exacto de la modulación no se conoce con precisión, la evidencia sugiere una influencia presináptica sobre las aferencias primarias del tipo que define la teoría de la puerta de entrada.

b) Cortical indirecto: parece incluir como mínimo dos vías descendentes paralelas, una actuando a través de las neuronas reticuloespinales y otra a través de las neuronas endorfínicas de la sustancia gris periacueductal mesencefálica. La primera de estas vías tiene su origen en las neuronas localizadas principalmente en las regiones frontal superior y parietal del córtex que se proyectan hasta las neuronas reticulares caudales, sobre las que ejercen una influencia estimuladora o inhibidora. Estas influencias se transmiten hasta la médula siguiendo el sistema de modulación reticulofugal y parecen asociarse con las modificaciones en la apreciación de la estimulación nociceptiva ligadas a los cambios de la atención o en el curso de una situación de hipnosis provocada.

La segunda vía incluye proyecciones multisinápticas procedentes en su mayor parte del sistema límbico y que terminan a nivel de las neuronas endorfínicas mesencefálicas; en consecuencia, las acciones de esta vía sobre la transmisión nociceptiva intramedular se ejerce a través del sistema mesencéfalofugal.

B) SISTEMA RETICULOFUGAL

Este sistema se origina en neuronas de gran tamaño localizadas en la zona media de la formación reticular pontobulbar que dan lugar a proyecciones descendentes que discurren por los haces

dorsolaterales medulares y terminan en el asta posterior a nivel de las interneuronas apicales. Estas interneuronas ejercen por medio de sus axones una acción inhibidora sobre los aferentes nociceptivos periféricos; la activación de estas interneuronas parece ser el mecanismo mediante el cual, las fibras reticuloespinales descendentes deprimen el flujo transsináptico periférico. El sustrato bioquímico de este sistema parece ser de naturaleza noradrenérgica y encefalinérgica; la noradrenalina y/o la dopamina intervienen en la acción activadora descendente mientras que la encefalina, presente en grandes cantidades a nivel de las interneuronas apicales (575,612), parece ser la responsable definitiva de la inhibición nociceptiva presináptica, al ser liberada como consecuencia de la activación antes mencionada.

Este sistema reticulofugal de frenado nociceptivo puede incrementar su actividad inhibidora en presencia de concentraciones elevadas de catecolaminas en plasma o bién cuando el individuo desvía su atención del punto donde le duele, debido a la aplicación de otro estímulo en un punto distante del anterior o concentrando aquélla en una tarea cualquiera. Ello explica el porqué los soldados inmersos en el fragor de la batalla no suelen sentir dolor aún presentando serias lesiones y los efectos beneficiosos, que sobre el dolor, supone la contrairritación y la distracción de la atención al disminuir la consciencia "dolorosa". Por el contrario, la depresión reticular a nivel de las neuronas que dan origen a este sistema de proyección descendente, tiene como consecuencia la reducción del efecto inhibidor reticuloespinal sobre la transmisión nociceptiva reforzando la

intensidad de la experiencia dolorosa y posibilitando el que un estímulo periférico concreto, ya sea mecánico o químico, pueda provocar una crisis de dolor. La depresión reticular puede aparecer tras la administración de un barbitúrico, razón por la cual, no debe prescribirse este fármaco a pacientes afectos de dolor intenso como es el caso de los pacientes posoperados.

C) SISTEMA MESENCEFALOFUGAL

Este sistema desempeña un papel fundamental en lo referente a la modulación de la transmisión nociceptiva. La primera aportación a la existencia de dicho sistema cabe atribuirla à Reynolds (484) cuando en 1969 descubrió el fenómeno conocido con el nombre de S.P.A. (Stimulation produced analgesia) o analgesia producida por estimulación. Este autor encontró que la estimulación de la sustancia gris periacueductal ventrolateral producía en la rata una analgesia profunda sin alterar el comportamiento o la actividad motora del animal, hecho que fue corroborado más tarde por Mayer & Liebeskind (374). Asímismo se comprobó también que la estimulación de otras zonas, principalmente la región periventricular diencefálica y los núcleos del rafe producían el mismo efecto analgésico tanto en los animales como en el ser humano.

Este sistema está integrado, a nivel mesencefálico, por una densa población de neuronas dispuestas alrededor del acueducto de Silvio cuyos axones se proyectan en sentido descendente sobre determinados núcleos del rafe en la región bulbar. A su vez, los axones de estos núcleos del rafe descienden después, a través de los cordones posterolaterales, hasta el asta posterior medular,

a cuyo nivel establecen sinapsis con las neuronas nociceptivas ubicadas en las láminas I,II,V y VI, sobre las que ejercen un efecto inhibidor (43,206); el resultado de ello es la depresión del flujo nociceptivo transináptico.

El sustrato bioquímico principal de la vía rafe-espinal parece ser la serotonina (156,157); esta presunción se apoya en diversas evidencias:

1) las neuronas de los núcleos del rafe, especialmente el núcleo magno, contienen y liberan serotonina (156)
2) las terminaciones axonales de tales neuronas, que se ramifican a nivel de las láminas nociceptivas del asta posterior, son ricas en serotonina (97)
3) la liberación de serotonina inhibe la actividad de las neuronas nociceptivas localizadas en estas láminas (97); esta inhibición parece ser tanto presináptica, gracias a las interconexiones que se establecen, a nivel de la sustancia gelatinosa, entre las fibras serotoninérgicas y las interneuronas encefalinérgicas, como postsináptica, merced a la proyección directa de estas fibras sobre las otras láminas nociceptivas
4) la destrucción del núcleo magno del rafe o la lesión del cordón dorsolateral disminuye la cantidad de serotonina evidenciable a nivel de las láminas del asta posterior medular

La importancia de este sistema mesencéfalofugal en lo concerniente a la modulación nociceptiva viene confirmada por descubrimientos posteriores, entre los que destacan:

1) la acción analgésica de la morfina y fármacos afines se debe en parte a la activación de este sistema como resultado de la excitación que se produce a nivel de la sustancia gris periacueductal

2) la analgesia morfínica depende de parte de la actividad del sistema serotoninérgico rafe-espinal (632) así como de su integridad (629)
3) la demostración de receptores opiáceos a nivel del SNC y concretamente a nivel de la sustancia gris periacueductal, núcleos del rafe y asta posterior medular (31,327,443,445)
4) la localización de péptidos opiáceos endógenos en las estructuras del tallo cerebral y asta posterior medular que integran el sustrato anatómico del sistema mesencéfalofugal (209)
5) la participación de neuronas peptidérgicas y noradrenérgicas en este sistema inhibitorio descendente de la transmisión nociceptiva (463)

Todo ello condujo a Basbaum & Fields a sostener la existencia de un sistema analgésico endógeno capaz de activarse en presencia de estímulos nociceptivos, estimulación eléctrica, administración de opiáceos , situaciones de estrés y responsable de la modulación "normal" del dolor (45). Según estos autores, la modulación nociceptiva tiene lugar a tres niveles: mesencéfalo, bulbo y médula espinal y el sustrato bioquímico de dicho sistema endógeno incluye la serotonina, la noradrenalina y la encefalina. Cabe apuntar aquí que,de acuerdo a los trabajos efectuados posteriormente por Chiang & Zhuo (150), la analgesia morfínica parece estar también mediada por la activación de un sistema descendente de naturaleza colinérgica.

A nivel mesencefálico, la estructura relevante es la sustancia gris periacueductal, que recibe numerosas aferencias procedentes de diversas areas cerebrales como el hipotálamo (58), el córtex

frontal y la amígdala, aferencias procedentes del tallo cerebral como el locus coeruleus y la formación reticular pontobulbar y finalmente, aferencias procedentes de la médula espinal (209).

A nivel bulbar destacan el núcleo magno del rafe y los núcleos reticulares magnocelular, gigantocelular y paragigantocelular. El núcleo magno del rafe y el núcleo reticular magnocelular, que contienen serotonina, reciben aferencias de caracter excitatorio procedentes de la sustancia gris periacueductal (207) y se proyectan a su vez, a través del cordón dorsolateral, hacia el asta posterior medular a nivel de las láminas I y V fundamentalmente (45). Cabe apuntar aquí las observaciones que aporta Gebhart (232) acerca de las interconexiones que se establecen entre los núcleos bulbares y las láminas medulares. Según este autor y basándose en trabajos realizados por Basbaum y cols. (43) y Gallagher & Pert (228) entre otros, el núcleo magno del rafe se proyecta a través del cordón dorsolateral hasta las láminas I-III y V-VII, el núcleo magnocelular por su parte, se proyecta a través del cordón dorsolateral hacía las mismas láminas que el núcleo magno del rafe y a través del cordón anterolateral hacia las láminas VII y VIII y finalmente, el núcleo gigantocelular desciende sus proyecciones a través de los cordones anterolateral y anterior hasta alcanzar las láminas VII y VIII del asta medular.

Asímismo, otras vías bulboespinales que pueden contribuir a la modulación descendente de la sensación nociceptiva son las que se originan a nivel del núcleo paragigantocelular, el cual recibe aferencias procedentes de la sustancia gris periacueductal, y el locus coeruleus, que contiene noradrenalina (209)

A nivel espinal, los componentes fundamentales del sistema analgésico endógeno son las neuronas nociceptivas localizadas presumiblemente a nivel de las láminas I, II, V y VI del asta posterior. La inhibición de tales neuronas por las proyecciones bulbares descendentes trae consigo el frenado de la transmisión nociceptiva.

Estas neuronas, que como se ha mencionado con anterioridad, son activadas por los impulsos nociceptivos vehiculizados por las fibras aferentes del tipo A delta y C y se proyectan a través del cuadrante anterolateral medular hasta estructuras supraespinales, establecen contacto también con este sistema vía el núcleo reticular gigantocelular. A través de éste llegan a conectar con la sustancia gris periacueductal y el núcleo magno del rafe, sobre los cuales ejercen su acción excitadora. De esta manera parece establecerse una especie de circuito de retroalimentación negativo que determinará la modulación última de la información nociceptiva.

Este sistema analgésico endógeno, cuya traducción gráfica aparece en la Figura nºXXIX, se discutirá más adelante al profundizar sobre los sustratos bioquímicos que en él intervienen.

Finalmente, la información nociceptiva se modula a *nivel supramedular* al estar sujeta a las influencias que sobre ella ejercen las neuronas tálamicas y corticales. A nivel intratalámico, el flujo nociceptivo es modulado por proyecciones corticotalámicas procedentes de las neuronas localizadas en las regiones paracentrales de la corteza cerebral. Estas proyecciones descienden a través de la cápsula interna hasta el núcleo ventropostero lateral del tálamo, a cuyo nivel ejercen efectos inhibidores postsinápticos. Además, existen otra serie de fibras que tienen

su origen en neuronas localizadas en las regiones frontal, parietal y temporal (con parte del sistema límbico incluido) que contribuyen a la modulación nociceptiva ejercida a nivel de otras partes del tálamo. A tenor de todo ello, parece que las neuronas de cada una de las áreas corticales hacia las cuales el tálamo canaliza la información nociceptiva que recibe, ejercen a su vez una inhibición retrógrada sobre la población neuronal responsable de dicha canalización. Así pues, resulta posible aventurar la existencia de una especie de circuito de retroalimentación entre las neuronas talámicas y las zonas corticales subsidiarias, que contribuye a modular y amortiguar la sensación dolorosa.

Finalmente, Wyke apunta la existencia de una modulación nociceptiva intracortical en base a una serie de conexiones que se establecen entre el sistema reticular del tronco encefálico y las neuronas corticales responsables de la integración final de la información nociceptiva. Este sistema de proyección ascendente reticulo-cortical ejerce, junto con neuronas de los núcleos talámicos mediales e intralaminares, una acción estimuladora continua sobre las mencionadas neuronas de la corteza cerebral. Según Wyke, el grado de actividad de este sistema de activación cortical determina la intensidad de todas las experiencias sensitivas y emocionales del individuo, incluido el dolor; en consecuencia, la magnitud de la sensación dolorosa no depende exclusivamente de la intensidad física o química del estímulo nociceptivo periférico. Ello explicaría los efectos beneficiosos, que sobre el dolor , ejercen los sedantes y/o los métodos de sugestión al reducir el nivel de activación cortical y la exageración del mismo en presencia de un estado de ansiedad persistente (activación cortical aumentada).-

BASES BIOQUIMICAS DEL DOLOR

El descubrimiento, en diversas localizaciones del Sistema nervioso central y periférico, de sustancias químicas de naturaleza aminérgica y peptidérgica relacionadas con la transmisión y/o modulación de la información nociceptiva, ha constituido otro de los grandes pasos que se han dado en el campo de la nocicepción.

La hipótesis de que las células nerviosas se comunican a través de sustancias químicas fué propuesta ya a inicios de este siglo. La mayor parte de los estudios iniciales se realizaron a nivel del sistema nervioso periférico y tomando como modelo de neurotransmisor la acetilcolina. Desde entonces se definen los neurotransmisores como sustancias que transmiten la señal eléctrica emitida desde una neurona a otra contigua a través de una estructura de enlace denominada sinapsis. Para que una sustancia pueda ser catalogada como neurotransmisor central, debe cumplir una serie de requisitos (Del Río & Garzón:XVIII):

1) "Los transmisores deben estar localizados en determinadas neuronas del S.N.C. y, dentro de ellas, deben estar concentrados principalmente en las terminales nerviosas"
2) "Deben poder ser liberados de las terminales nerviosas por un mecanismo calcio-dependiente en respuesta a la estimulación eléctrica o a la despolarización inducida por medios químicos"
3) "La aplicación del transmisor a la sinapsis debe producir efectos sobre las células postsinápticas iguales a los obtenidos por liberación del mismo tras estimulación nerviosa"
4) "Los fármacos que potencian o bloquean las respuestas postsinápticas al transmisor deben dar lugar a efectos idénticos, independientemente de que el transmisor sea liberado por estímulo nervioso o aplicado a la sinapsis"

Entre las sustancias consideradas como neurotransmisores cabe incluir las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina), los aminoácidos (gaba, glicina, ácido aspártico, ácido glutámico), la serotonina, la acetilcolina y los péptidos. La demostración bioquímica de la presencia de noradrenalina y dopamina en varias áreas cerebrales gracias a la utilización de un método histoquímico fluorescente muy sensible a las mismas, permitió catalogar a estas aminas como neurotransmisores (XVIII). Otras sustancias como la serotonina o el ácido glutámico, a pesar de no cumplir estrictamente los criterios anteriormente mencionados, se incluyen en la categoría de neurotransmisores centrales a tenor de las numerosas evidencias neurofisiológicas y farmacológicas que lo sugieren. La acetilcolina por su parte, aceptada en un principio como neurotransmisor exclusivo del sistema nervioso periférico, ha sido evidenciada posteriormente a nivel del sistema nervioso central por medio de técnicas muy sensibles y específicas como la cromatografía de gases acoplada a espectroscopia de masas o los métodos radiométricos. El Gaba o ácido gamma-aminobutírico es un aminoácido localizado de manera casi exclusiva en el sistema nervioso central de los mamíferos, especialmente a nivel de la sustancia negra mesencefálica, globus pallidus, hipotálamo y núcleos caudado y putamen. Toda hiperactividad de las células gabaérgicas comporta la liberación elevada de Gaba y la subsiguiente aparición de efectos inhibitorios sobre prácticamente todas las neuronas centrales, ya sean noradrenérgicas , serotoninérgicas, dopaminérgicas y colinérgicas. Esta acción inhibidora se basa en la activación previa de los receptores

específicos localizados probablemente en la superficie de la célula nerviosa inhibida. Se han identificado como mínimo 2 tipos de receptores gabaérgicos: $Gaba_B$ y $Gaba_A$. El papel fisiológico de los primeros no se conoce con exactitud y su descripción se apoya fundamentalmente en las acciones del agonista selectivo baclofén; no obstante, se cree que este tipo de receptor está involucrado en la liberación de sustancias transmisoras monoaminérgicas. El efecto que parece derivarse de ello es una alteración en el flujo de los iones Ca^{++} a través de la membrana celular. Por lo que respecta a los receptores $Gaba_A$, se cree que median la apertura, a nivel de la membrana celular, de un canal para el ión Cl^- provocada por la estimulación gabaérgica. Esta apertura aumenta la conductancia de este ión a través de la membrana celular, lo cual disminuye la diferencia de potencial existente entre el interior y el exterior celular; como consecuencia de ello, se bloquea la capacidad de la célula para conducir impulsos nerviosos.
La demostración a nivel del sistema nervioso central de una serie de sustancias de naturaleza peptídica, algunas de las cuales están vinculadas firmemente con procesos sinápticos, ha permitido descubrir otros mecanismos de intercomunicación nerviosa además de los ya conocidos tradicionalmente. Esto ha propiciado la necesidad de introducir un nuevo concepto en Neurobiología: la *Neuromodulación* (73,171). Aunque ciertamente se desconocen muchos aspectos relacionados con la función específica de los neuromoduladores, se creee que éstos pueden actuar sobre numerosas células o bién ajustar al máximo la acción de un neurotransmisor determinado; en cualquier caso, su acción parece ir más ligada a una alteración específica en la actividad de la

célula nerviosa que a una alteración del metabolismo neuronal. Según Del Rio & Garzón (XVIII), para que una sustancia sea catalogada de neuromodulador, debe cumplir una serie de requisitos:

1) No actuar transinápticamente como los neurotransmisores
2) Deben tener acceso a los lugares específicos donde ejercen su acción moduladora de la actividad neuronal
3) Las alteraciones en su concentración endógena deben afectar la actividad neuronal
4) Los efectos obtenidos tras la aplicación directa o tras aumento de su concentración endógena deben ser idénticos
5) Estos efectos son, en general, de instauración lenta pero larga duración, a diferencia de los obtenidos con los neurotransmisores

Los neuromoduladores pueden, con toda probabilidad, dividirse en dos grandes clases:

A) Neuromoduladores sinápticos: actúan a nivel de la sinapsis alterando la dinámica del neurotransmisor
B) Neuromoduladores hormonales: pueden actuar a distancia y en diversos lugares, posiblemente, a través de receptores específicos

Los péptidos, que como veremos después, pueden comportarse como neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas según el caso, presentan una serie de características comunes(XVIII):

a) se encuentran en bajas concentraciones
b) poseen una elevada potencia
c) son altamente específicos
d) su velocidad de recambio "in vitro" es muy reducida
e) se hallan, además de en el SNC, en tejidos periféricos

Los péptidos sintetizados por las neuronas del SNC pueden clasificarse, según Palkovits y Noel (0), de la siguiente manera:

NEUROPEPTIDOS HIPOTALAMICOS

FACTOR LIBERADOR DE HORMONA LUTEINIZANTE (LH-RH)
FACTOR LIBERADOR DE TIROTROPINA (TRH)
FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA (CRF)
FACTOR LIBERADOR DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GRF)
SOMATOSTATINA
VASOPRESINA
OXITOCINA

PEPTIDOS HIPOFISARIOS

HORMONA LUTEINIZANTE (LH)
TIROTROPINA (TSH)
HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)
PROLACTINA
CORTICOTROPINA (ACTH)
HORMONA ESTIMULANTE DE LOS MELANOCITOS (MSH)

PEPTIDOS OPIACEOS

BETA-ENDORFINA
ENCEFALINAS
DINORFINAS

PEPTIDOS GASTROINTESTINALES

POLIPEPTIDOS PANCREATICOS
.- Aviar y Bovino (APP y BPP)
.- Neuropéptido Y
POLIPEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)
COLECISTOQUININA (CKK)
BOMBESINA (PEPTIDO LIBERADOR DE GASTRINA)
SECRETINA
GLUCAGON
INSULINA

OTROS NEUROPEPTIDOS

SUSTANCIA P	CALCITONINA
NEUROTENSINA	PEPTIDO INDUCTOR DEL SUEÑO DELTA (DSIP)
BRADIQUININA	TUFTSINA
ANGIOTENSINA	CARNOSINA
CALICREINA	FACTOR INHIBIDOR DE MSH (MIF-I)

La presencia de todos estos péptidos funcionando como neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas en tantos lugares diversos del sistema nervioso central y periférico supone un gran número de funciones fisiológicas, cuyo esclarecimiento dista aún mucho de haberse conseguido. Además de esta diversidad de funciones, existen otros factores que también contribuyen a la enorme complejidad que caracteriza a la Neurorregulación. Así por ejemplo, en algunas neuronas del sistema nervioso de las aves se ha observado la coexistencia de sustancia P y Leu-encefalina, la primera con efectos excitatorios postsinápticos y la segunda con efectos inhibitorios. La persistencia de los efectos ligados a la sustancia P sugiere que ésta se comporta como neuromodulador, mientras que la rápida destrucción enzimática de las encefalinas se corresponde mejor con un papel de neurotransmisor (97). Asímismo se ha comunicado la coexistencia en una misma neurona de sustancia P y met-encefalina (péptidos) y noradrenalina o serotonina (aminas), aceptándose en general que el péptido es neuromodulador y la amina neurotransmisor a nivel del sistema nervioso periférico, mientras que a nivel central, parece ser lo contrario, es decir, la encefalina actúa como transmisor y la monoamina como modulador (431). Por otra parte, tal y como apunta Barchas (38), el precursor peptídico puede contener un gran número de sustancias neuroactivas y puede ser manipulado de forma diferente en diversas áreas cerebrales; esto da como resultado que incluso para una determinada familia, como es el caso de las dinorfinas/neoendorfinas, la proporción de sustancias activas pueda variar enormemente de una región cerebral a otra. Además, los efectos neurorreguladores pueden diferir mucho en

razón no sólo de la distribución de las sustancias activas, sino también según la potencia de acción y el grado de metabolización de las mismas (614). Así por ejemplo, la dinorfina 1-17, péptido de gran potencia y resistente a la degradación enzimática, parece comportarse como un neuromodulador a pesar de que existe en mucha menor concentración que la dinorfina 1-8 (8 aminoácidos). Esta, más abundante pero de menor potencia de acción y metabolización más rápida que aquélla, se comporta como un neurotransmisor de acción fugaz y transitoria. La beta-endorfina por su parte, aunque sus características particulares -elevada potencia de acción, degradación lenta y situación estratégica- sugieren una acción neuromoduladora, parece comportarse en ocasiones como un neurotransmisor (221).

Así pues resulta lógico que, tal y como apuntan Del Rio & Garzón (XVIII), en la actualidad existan pocos conceptos rígidos en lo referente a la neurotransmisión central y en general se suele aceptar que las diversas sustancias pueden comportarse, según el caso, como neurotransmisores o neuromoduladores, en especial las de naturaleza peptídica.

Entre las múltiples funciones fisiológicas que se atribuyen a todas estas sustancias cabe destacar su implicación en los mecanismos de la nocicepción. La mayor parte de estudios realizados en este sentido permiten agrupar estas sustancias en 3 grandes sistemas:

A) SISTEMA COLINERGICO

B) SISTEMA MONOAMINERGICO

C) SISTEMA PEPTIDERGICO

aunque existen autores que sostienen la participación del Gaba

en el fenómeno nociceptivo a nivel del núcleo magno del rafe (351) o a nivel medular (463).

A) SISTEMA COLINERGICO

Según Pert (0), la mayor parte de estudios que intentan valorar las posibles propiedades antinociceptivas de los compuestos colinérgicos, se apoyan en tres suposiciones básicas:

1) la transmisión colinérgica se relaciona con la facilitación o la inhibición de la información nociceptiva; en consecuencia, el uso de los fármacos apropiados debe aclarar el sentido de dicha transmisión
2) los analgésicos opiáceos parecen ejercer de algún modo parte de sus efectos antinociceptivos a través de mecanismos de índole colinérgica; por consiguiente, los compuestos colinérgicos deben alterar la analgesia opiácea
3) las drogas colinérgicas pueden provocar efectos antinociceptivos a través de la activación opioide

Este autor, despues de revisar numerosas publicaciones relacionadas con el tema, concluye que parece evidente que las alteraciones en la función colinérgica pueden comportar la aparición de modificaciones en el comportamiento nociceptivo. Sin embargo, no está claro si tales modificaciones reflejan cambios en la percepción de los estímulos nociceptivos o por el contrario son simple consecuencia de una atenuación de los reflejos motores a la estimulación nociceptiva, ya que la debilitación motora constituye una de las acciones características de los agentes anticolinesterásicos. Asímismo, tampoco está claro si los supuestos efectos antinociceptivos derivados de la estimulación colinérgica se deben a mecanismos centrales o periféricos.

De los diversos estudios realizados en torno a la valoración de las propiedades antinociceptivas de los agentes anticolinesterásicos, parece desprenderse que la aparición de analgesia va ligada a un aumento en la disponibilidad de acetilcolina a nivel de la sinapsis colinérgica. La importancia de la acetilcolina endógena también se pone de manifiesto en diversos trabajos que evalúan las propiedades antinociceptivas de agentes colinomiméticos como el carbacol. Según Katayama, autor citado por Pert (0), la acetilcolina de la región parabraquial de la protuberancia puede desempeñar un papel relevante en la modulación nociceptiva, ya que la inyección a este nivel de carbacol produce una abolición profunda de las respuestas nociceptivas que no se acompaña de déficits sensitivos, emocionales o motores, lo cual sugiere una acción específica de este compuesto sobre el influjo nociceptivo. De otro lado, la acetilcolina administrada exógenamente a nivel intraventricular también produce, al menos en el ratón, efectos antinociceptivos bastante claros. A tenor de todos los trabajos de investigación llevados a cabo en animales, parece que los efectos antinociceptivos de los anticolinesterásicos y los colinomiméticos están mediados fundamentalmente por mecanismos de tipo central; estos mecanismos contemplan, al menos en parte, la activación de sistemas inhibitorios descendentes secundaria a la estimulación colinérgica. Estos sistemas pueden tener su origen a nivel de la región parabraquial de la protuberancia y proyectarse hasta la médula espinal, a cuyo nivel intervienen en la modulación de la información nociceptiva. Estos mecanismos de acción central parecen estar mediados por los receptores colinérgicos muscarínicos; no obstante, la activación

directa de los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel espinal parece ser también capaz de reducir la magnitud de la respuesta del animal frente a la estimulación nociceptiva.
Por lo que respecta a las posibles interacciones en los efectos antinociceptivos de los compuestos colinérgicos (anticolinesterásicos y colinomiméticos) y los opiáceos, la mayor parte de los estudios relacionados con el tema parecen indicar que la analgesia colinérgico-dependiente opera a través de mecanismos diferentes, aunque no del todo independientes, de los que subyacen la analgesia opiácea. En este sentido parece apuntar el trabajo de Chiang & Zhuo (150), según el cual, los efectos analgésicos de la morfina sistémica dependen, en cierta medida, de la activación del sistema colinérgico descendente.
De otra parte, existen trabajos que sugieren la participación de los sistemas catecolaminérgico y serotoninérgico en la analgesia inducida por fisostigmina, mientras que otros sostienen la existencia de interacciones entre esta droga y la clonidina apuntando una potenciación, por parte de la fisostigmina, de la analgesia clonidínica. No obstante y a pesar de estos trabajos, la posible relación entre los sistemas moduladores del dolor precisa una clarificación que en la actualidad aún no se ha conseguido.
En este sentido cabe destacar el trabajo de Jansson y cols. (298) en el que encuentran que los efectos antinociceptivos de la clonidina intratecal se atenuan en presencia de una administración conjunta de atropina. Ello conduce a los autores a sos--tener que los sistemas colinérgico y aminérgico interactúan de alguna manera a nivel espinal.

B) SISTEMA MONOAMINERGICO

Este sistema incluye la Dopamina , Noradrenalina y la Serotonina (97). Todas estas sustancias son sintetizadas enzimáticamente a nivel de las terminaciones nerviosas de manera que su detección por métodos histoquímicos no permite la identificación de los correspondientes somas neuronales. Sin embargo, los enzimas responsables de la síntesis de dichos compuestos son producidos a nivel de los ribosomas del soma neuronal y transportados a continuación, a través del axón, hasta las terminaciones nerviosas. La importancia de este sistema en la modulación de la información nociceptiva, avalada por la enorme cantidad de bibliografía existente relacionada con el mismo, sugiere su división en dos subsistemas: Catecolaminérgico y Serotoninérgico.

B.1) SUBSISTEMA CATECOLAMINERGICO

La participación de las catecolaminas cerebrales en los mecanismos antinociceptivos se puso de manifiesto ya en los años cincuenta mediante una serie de estudios que evidenciaron una disminución en los niveles de noradrenalina hipotálamica tras la administración de morfina. A partir de ahí, numerosos trabajos han intentado precisar el papel que desempeñan las catecolaminas cerebrales en la nocicepción y en la analgesia opiácea a través de la evaluación de los efectos antinociceptivos de compuestos que alteran la neurotrasmisión catecolaminérgica así como del estudio de las posibles interacciones que presentan estos compuestos con los analgésicos opiáceos. Entre estos compuestos cabe destacar los simpaticomiméticos (anfetamina), los agonistas dopaminérgicos (apomorfina), los agonistas noradrenérgicos (clonidina) y los bloqueadores adrenérgicos (alfa-metil-tirosina y reserpina).

Según Pert (0), existen abundantes evidencias que sugieren una disminución de las respuestas nociceptivas en presencia de un tono catecolaminérgico elevado. En este sentido apuntan diversos trabajos experimentales llevados a cabo con anfetamina que demuestran un aumento en el umbral nociceptivo tras la administración de esta droga simpaticomimética. Por lo que respecta a la apomorfina, aunque también se la ha involucrado en la atenuación de ciertas respuestas nociceptivas, existen pocos trabajos que sostengan su utilidad como analgésico; por consiguiente, la activación dopaminérgica no parece desempeñar un papel preponderante en la modulación de la transmisión nociceptiva. Por el contrario, la noradrenalina sí que ocupa un lugar destacado en la esfera de la antinocicepción, tal y como se desprende de los resultados obtenidos con la administración sistémica, intraventricular o intratecal del agonista alfa-adrenérgico clonidina, cuyos efectos antinociceptivos son aceptados por casi todos los investigadores. Estos efectos parecen estar mediados fundamentalmente por la activación de receptores $alfa_2$ presinápticos a nivel periférico que comporta la inhibición de noradrenalina a este nivel. Los efectos centrales parecen ejercerse a nivel del locus coeruleus y/o a nivel espinal, existiendo notable controversia acerca del lugar de acción predominante así como del mecanismo exacto que subyace la acción analgésica de este fármaco. Sin embargo, la evidencia más notable acerca de la participación de este subsistema en la modulación nociceptiva se halla en los múltiples trabajos realizados con la misma noradrenalina administrada iontoforéticamente o intratecalmente a ratas, gatos y primates.

Headley y cols. (267) encuentran que la aplicación de Noradrenalina iontoforéticamente en la sustancia gelatinosa o en las inmediaciones de los cuerpos celulares de las neuronas localizadas en las láminas IV y V de la médula del gato provoca una disminución selectiva de las respuestas nociceptivas frente a estímulos térmicos nociceptivos. Estudios electrofisiológicos posteriores sugieren que los efectos antinociceptivos de la Noradrenalina a nivel de la médula espinal están mediados principalmente por receptores alfa$_2$ adrenérgicos. Otros autores como Kuraishi, Reddy y Yaksh (Kuraishi y Pert: 0) demuestran los efectos antinociceptivos de la noradrenalina administrada intratecalmente en las ratas, gatos y primates. Estos mismos autores junto con Hylden & Wilcox (291) prueban la eficacia antinociceptiva de la clonidina, metoxamina y fenilefrina intratecales y encuentran que tales efectos son antagonizados por los bloqueantes alfa-adrenérgicos pero no por los beta-bloqueantes. Respecto a la analgesia inducida por estos agentes alfa-adrenérgicos, Puig (463) señala que es dosis-dependiente, independiente de su acción vascular, sin tolerancia cruzada con los opiáceos y que su administración continuada da lugar a fenómenos de taquifilaxia. Respecto al lugar de acción, pre o postsináptico, a nivel del asta posterior medular, Kuraishi (0) sugiere que, según las evidencias aportadas por diferentes autores, la Noradrenalina suprime la transmisión nociceptiva mediante la inhibición presináptica de los aferentes primarios ricos en sustancia P y a través de la inhibición postsináptica de las neuronas nociceptivas del asta posterior medular; la acción presináptica estaría mediada por receptores alfa$_2$ y la postsináptica por receptores alfa$_1$.

Los trabajos con bloqueantes adrenérgicos tipo alfa-metil-tirosina y reserpina han proporcionado efectos contradictorios sobre el umbral nociceptivo. En general, los estudios con alfa-metil-tirosina no han observado efecto alguno sobre dicho umbral lo cual parece sugerir que las catecolaminas no ejercen una inhibición tónica de la transmisión nociceptiva. La reserpina por su parte, ha sido eficaz en algunos casos y en otros no. Sin embargo, debe apuntarse que este fármaco no sólo provoca depleción de catecolaminas cerebrales sino que afecta también los depósitos de serotonina cerebrales, razón por la cual resulta difícil interpretar con precisión el mecanismo de acción neuroquímico de dicha sustancia. Esta dificultad se pone asímismo de manifiesto en los estudios que analizan los efectos de la reserpina sobre la analgesia inducida por mórficos, ya que mientras algunos autores encuentran una reducción en los efectos analgésicos de la morfina en los animales tratados previamente con reserpina, otros comunican que la reserpinización potencia la analgesia morfínica. Estas discrepancias obedecen, según Pert (0), a que los efectos de la reserpina sobre la antinocicepción inducida por morfina dependen del tipo de experimento realizado y varían con el tiempo; aparentemente, la acción inicial de la reserpina (liberación de catecolaminas y serotonina) puede potenciar la analgesia de la morfina mientras que la acción subsiguiente (depleción de monoaminas cerebrales) antagonizará los efectos de la morfina.

Las posibles interacciones entre las catecolaminas y los opiáceos se estudian a partir, fundamentalmente, de los trabajos

de Headley (267) sobre los efectos antinociceptivos de la Noradrenalina aplicada iontoforéticamente a nivel del asta posterior medular y de la demostración, a este mismo nivel, de receptores opiáceos (Atweh & Kuhar:30). Aunque existen múltiples lugares de acción a nivel del Sistema nervioso central, los efectos antinociceptivos de la morfina administrada sistémicamente parecen estar ligados fundamentalmente a la depresión, que sobre la transmisión nociceptiva, ejerce esta droga a nivel del asta posterior medular. Esta depresión puede ocurrir por dos mecanismos diferentes: inhibición indirecta por activación de circuitos inhibitorios descendentes procedentes del tallo cerebral o por inhibición directa a nivel espinal (8, 376, 208, 111). La inhibición indirecta se suele considerar que desempeña un papel más relevante en la depresión de la transmisión nociceptiva producida por la morfina administrada sistémicamente. Estos sistemas inhibitorios descendentes participan no sólo en la producción de la analgesia morfínica sino que también están involucrados, tal y como se vió anteriormente, en la analgesia obtenida por estimulación. Los lugares de acción de la morfina se corresponden con las zonas cuya activación eléctrica provoca la aparición de analgesia (376) e incluyen fundamentalmente la sustancia gris periacueductal, el núcleo magno del rafe, los núcleos reticulares gigantocelular y paragigantocelular y el asta posterior medular (376, 206, 207, 208, 630). La participación de la noradrenalina como neurotransmisor de los sistemas inhibitorios descendentes está avalada por estudios anatómicos, farmacológicos y electrofisiológicos que han demostrada su presencia en diversas localizaciones relacionadas con la antinocicepción, los efectos anti-

nociceptivos de la misma a nivel intratecal, la potenciación de los efectos analgésicos de la morfina y la evidencia de que las lesiones a nivel de estructuras ricas en noradrenalina previenen o atenúan la analgesia inducida por mórficos. A nivel de la sustancia gris periacueductal, la microinyección de morfina o la estimulación eléctrica provoca una inhibición de las respuestas nociceptivas a nivel de las neuronas del asta posterior medular (420,62). Estos efectos de la morfina administrada a nivel de la sustancia gris periacueductal se inhiben mediante la inyección intratecal de fentolamina (632), lo cual refuerza la idea de que la analgesia opiácea está mediada, al menos en parte, por un sistema noradrenérgico espinal. Sin embargo, tal y como apuntan Dahlstrom y Fuxe (156, 157), las terminales noradrenérgicas que se encuentran en el asta posterior medular presentan sus somas neuronales a nivel de diversas estructuras situadas en el tallo cerebral y no en la médula espinal. En consecuencia, parece lógico pensar en la existencia de un sistema noradrenérgico descendente de caracter inhibitorio cuyos efectos no estén mediados por los opiáceos pero que de alguna manera interactúe con estos. El origen de este sistema no está claro ya que existen abundantes contradicciones al respecto. La observación apuntada por diversos autores de que la estimulación eléctrica de los núcleos reticulares gigantocelular y paragigantocelular produce efectos antinociceptivos que son antagonizados por la administración intratecal de fentolamina, sugiere la involucración de tales estructuras en el sistema noradrenérgico descendente, hipótesis que se corrobora en otros estudios que hallan un aumento de noradrenalina espinal tras la citada estimulación eléctrica de los núcleos anteriormente men-

cionados. De otro lado, la microinyección de morfina o metencefalina en los núcleos reticulares gigantocelular y para gigantocelular de la rata altera el comportamiento nociceptivo del animal, deprime la respuesta de las neuronas de la lámina V a la estimulación nociceptiva y provoca un aumento de normetanefrina (metabolito de la noradrenalina) medular. Todo ello sugiere que la morfina inyectada en estos núcleos facilita la actividad del sistema noradrenérgico descendente encargado probablemente de inhibir, a nivel del asta medular posterior, la transmisión de la información nociceptiva. Esta supuesta función inhibidora viene reforzada por estudios que demuestran que los efectos antinociceptivos de la morfina administrada en los núcleos reticulares se inhiben con la inyección subaracnoidea de fenoxibenzamina (bloqueante alfa-adrenérgico) o mediante la reducción de noradrenalina espinal obtenida tras la inyección intratecal de 6-hidroxidopamina, compuesto que destruye las terminales nerviosas catecolaminérgicas a través de un proceso de autooxidación. El conjunto de estas observaciones parece apuntar que los efectos de la morfina y la estimulación eléctrica presentan un sustrato bioquímico común: la noradrenalina, hecho que se refuerza con estudios electrofisiológicos como los llevados a cabo por Azami y cols. (36), que comunican una potenciación de la actividad a nivel de las neuronas del núcleo reticular paragigantocelular como consecuencia de la administración sistémica de morfina. Finalmente, la existencia de conexiones entre la sustancia gris periacueductal y el núcleo reticular paragigantocelular (209, 232) y entre éste y el asta posterior medular (45) sugieren la conformación de

un sistema noradrenérgico integrado por la sustancia gris periacueductal, el núcleo reticular paragigantocelular y el asta posterior medular capaz de mediar, al menos en parte, los efectos antinociceptivos desencadenados por la aplicación, a nivel de la sustancia gris periacueductal, de diversos estímulos (Kuraishi:0). Sin embargo, tal y como apuntan Dahlstrom y Fuxe (156), ni la sustancia gris periacueductal ni el núcleo reticular paragigantocelular contienen neuronas ricas en noradrenalina, razón por la cual resulta improbable que los sistemas descendentes que parten de dichas estructuras del tallo cerebral sean de naturaleza noradrenérgica. Estos mismos autores sostienen que las células origen del sistema catecolaminérgico descendente que inerva la médula espinal son los grupos celulares A1 - A3, especialmente el A1, situados en la región inferior bulbar. Las células del grupo A1 ricas en noradrenalina se encuentran en el núcleo reticular lateral y en sus inmediaciones posterolaterales; según Nygren & Olson (416), estas células se proyectan hasta las láminas I-III del asta posterior pero no hasta el asta anterior. Diversos estudios farmacológicos y electrofisiológicos parecen corroborar la implicación de este grupo A1 en la antinocicepción de naturaleza noradrenérgica, razón por la cual resulta muy probable que este grupo constituya uno de los orígenes del sistema noradrenérgico descendente. Por otra parte, estudios posteriores a los de Dahlstrom & Fuxe sitúan el origen de las fibras noradrenérgicas espinales a nivel de los grupos celulares A5 y A6, especialmente este último (416). Las células noradrenérgicas del grupo A6 se localizan en el locus coeruleus y según numerosos autores (45, 209, 232, 416) constituyen una

de las fuentes principales de las fibras y terminales noradrenérgicas que se encuentran a nivel espinal. Según Nygren & Olson (416), las fibras noradrenérgicas que se originan en este grupo celular A6 descienden a través del cordón anterior y la parte ventral del cordón lateral y terminan principalmente en las láminas IV - V y VII - IX de las astas posterior y anterior espinales (según Basbaum & Fields: 45, las fibras procedentes del locus coeruleus descienden a través del cordón dorsolateral). La estimulación eléctrica del locus coeruleus da lugar a efectos antinociceptivos en las ratas (521, 302) e inhibe las respuestas nociceptivas de las láminas IV y V del asta posterior medular. De otro lado, la lesión electrolítica a nivel del locus coeruleus reduce los efectos antinociceptivos de la morfina (509), lo cual parece sugerir que los opiáceos ejercen su acción analgésica a través de la activación neuronal del locus coeruleus. Sin embargo, las observaciones apuntadas por varios trabajos electrofisiológicos (68, 258, 259, 639) en el sentido de que los opiáceos administrados en el locus coeruleus deprimen la actividad espontánea de las neuronas de dicha estructura, parecen contradecir la hipótesis de que la analgesia inducida por opiáceos contempla la activación de las vías noradrenérgicas que se originan a nivel del locus coeruleus. No obstante, debe tenerse en cuenta que tal y como señalan Watson y cols. (611), Pickel y cols. (449) y Simantov y cols. (528), los axones de las neuronas ricas en noradrenalina del locus coeruleus presentan, a nivel de sus terminales, una densidad considerable de encefalinas; además, según Atweh y Kuhar (30, 31) y Pert (445), el locus coeruleus es muy rico en receptores opiáceos. En consecuencia, es posible, tal y

como apunta Gebhart (232), que los opiáceos actúen sobre los receptores del locus coeruleus modulando probablemente la liberación del neurotransmisor característico de esta estructura: la noradrenalina. Sea cual sea el origen del sistema noradrenérgico descendente, parece claro que su activación juega un papel importante en la modulación de la información nociceptiva a nivel de la médula espinal. Estas proyecciones noradrenérgicas forman parte del sistema reticulofugal inhibitorio descendente descrito por Wyke (XXXVII); según Kuraishi y cols. (0), la activación del mismo por un estimulo nociceptivo agudo no parece estar mediada por el sistema peptidérgico opioide pero en cambio, la aplicación sostenida de un estímulo nociceptivo puede provocar la liberación de met-encefalina a nivel de las correspondientes estructuras del tallo cerebral, la cual incrementa aún más la actividad de este sistema noradrenérgico descendente. Asímismo, el funcionalismo de este sistema parece centrarse preferentemente en la inhibición, a nivel espinal, de los aferentes primarios que conducen información nociceptiva de tipo mecánico, mientras que la inhibición termonociceptiva corre a cargo fundamentalmente del sistema inhibitorio descendente de naturaleza serotoninérgica. Por lo que respecta a estas diferencias apuntadas por Kuraishi y cols., Puig (463) afirma que el sistema noradrenérgico es más específico, actuando directamente sobre las neuronas nociceptivas del asta posterior medular, mientras que el sistema serotoninérgico provoca una inhibición más generalizada de la descarga neuronal a nivel espinal.

En base a todos estos datos, Kuraishi y cols. (0) consideran que el sistema noradrenérgico descendente, en condiciones de normalidad, inhibe ligeramente la transmisión nociceptiva en la médula espinal. En presencia de un estímulo nociceptivo, este sistema se activa e involucra, atendiendo a la duración del estímulo, al sistema opioide (met-encefalina) a nivel de los núcleos reticulares gigantocelular y paragigantocelular. La inhibición que ejerce la noradrenalina sobre la transmisión nociceptiva se fundamenta en la depresión presináptica de los aferentes primarios nociceptivos, especialmente los de naturaleza mecánica, y en la depresión postsináptica de las neuronas del asta posterior medular. Esta depresión parece estar mediada por receptores adrenérgicos $alfa_1$ y/o $alfa_2$ del asta posterior. La morfina por su parte, actúa sobre la sustancia gris periacueductal y sobre los núcleos reticulares giganto y paragigantocelular activando el sistema noradrenérgico descendente e inhibiendo la transmisión nociceptiva mecánica y térmica, con especial preferencia por la citada en primer lugar. Todo esto aparece ilustrado en el esquema que se describe en la Figura n°XXX.

B.2) SUBSISTEMA SEROTONINERGICO

Tal y como se ha dicho anteriormente, la serotonina parece ser el neurotransmisor fundamental del sistema mesencéfalofugal descrito por Basbaum & Fields (45) junto con los péptidos opioides endógenos. Este sistema se cree que constituye la base anatomofisiológica responsable del fenómeno de la analgesia por estimulación descrito por Reynolds en 1969 y confirmado posteriormente por diversos autores. Las dos localizaciones clave de este sistema inhibitorio descendente

son la sustancia gris periacueductal y el núcleo magno del rafe. A nivel de la sustancia gris periacueductal, los puntos efectivos para obtener una analgesia estimulativa se encuentran en las inmediaciones del núcleo dorsal del rafe, estructura en la que abundan cuerpos celulares muy ricos en serotonina. Por otro lado, los somas del núcleo magno del rafe también contienen serotonina y se proyectan, según Basbaum y cols. (44), hacia la médula espinal a través del cordón dorsolateral, a cuyo nivel, las fibras terminales ricas en serotonina se distribuyen en las láminas de Rexed y liberan aquélla, lo cual da lugar a la inhibición de las neuronas de las láminas I y V relacionadas específicamente con la excitación nociceptiva.

La participación de la serotonina en los sistemas inhibitorios descendentes que subyacen la analgesia morfínica y por estimulación resulta, según Mayer & Price (376), incuestionable. Además de las observaciones anatómicas anteriormente mencionadas, diversos estudios farmacológicos parecen corroborar la afirmación de Mayer y Price. Así por ejemplo, tal y como apunta Besson (0), la administración de antagonistas serotoninérgicos que inhiben su síntesis o bloquean sus acciones, impiden o disminuyen la analgesia obtenida por estimulación a nivel de la sustancia gris periacueductal; por otra parte, la administración intratecal de estos antagonistas produce hiperalgesia.

La estimulación a nivel del núcleo magno del rafe disminuye la actividad de las neuronas nociceptivas del asta posterior medular (206) y sus neuronas (del núcleo magno) parecen mediar la analgesia obtenida con la administración de opiáceos (207). Esto última se corrobora en los trabajos de Proudfit & Anderson (459), Yaksh y cols. (629) y Mohrland & Gebhart (386), los

cuales comunican que las lesiones inducidas a nivel del núcleo magno del rafe antagonizan los efectos antinociceptivos de los mórficos. En un estudio posterior, Rivot y cols. (491), utilizando métodos electroquímicos de detección, encuentran que la estimulación del núcleo magno del rafe provoca una liberación de serotonina extracelular a nivel del asta posterior medular. Hammond y cols. (Besson:0) por su parte, estimulan la región anteromedial del bulbo y observan, como consecuencia de dicha estimulación, un aumento en los niveles de serotonina y de sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo. La liberación de serotonina secundaria a la estimulación del núcleo magno del rafe resulta, según Besson, muy importante ya que complementa otras aportaciones relacionadas con los efectos antinociceptivos de la serotonina. En efecto, tal y como apuntan Headley y cols. (267), la administración iontoforética de serotonina en las inmediaciones de las neuronas del asta posterior deprime la respuesta de éstas a la estimulación nociceptiva; por consiguiente, si la activación del núcleo magno del rafe comporta una liberación de serotonina tanto a nivel cerebral como medular, dicha activación supondrá la aparición de efectos antinociceptivos. El lugar exacto a cuyo nivel las terminales serotoninérgicas modulan la actividad de las neuronas del asta medular posterior no se conoce con precisión. Según diversos estudios electrofisiológicos, la estimulación del núcleo magno del rafe produce efectos postsinápticos y en consecuencia, los efectos inhibitorios de la serotonina podrían deberse en parte a un mecanismo de acción postsináptico. De otro lado, desde el trabajo de Proudfit y Anderson (Besson:0), que muestra la apa-

rición de potenciales en la raíz dorsal medular tras la estimulación del núcleo magno del rafe, algunos de los cuales son debidos a la activación de terminaciones nerviosas serotoninérgicas, numerosos autores han señalado que los efectos inhibitorios de la serotonina podrían obedecer, al menos en parte, a una acción de carácter presináptico. Sin embargo, tal y como apuntan otros autores, la participación de la serotonina en la despolarización de los aferentes primarios producida por la estimulación del núcleo magno, no está totalmente demostrada ya que los antagonistas serotoninérgicos no parecen ejercer efecto alguno sobre dicha despolarización. No obstante y de acuerdo con Besson, la acción presináptica del núcleo magno del rafe y las terminales serotoninérgicas no puede descartarse ya que puede tener lugar por medio de interneuronas espinales de naturaleza gabaérgica. Esto no resulta extraño si se tiene en cuenta que el Gaba, según Lovick & Wolstencroft (351), actúa como un neurotransmisor que media las acciones inhibitorias del núcleo magno del rafe; por otra parte, según Reichling & Basbaum (475), las neuronas gabaérgicas son especialmente abundantes en la sustancia gris periacueductal y poseen un control directo sobre las proyecciones de la sustancia gris periacueductal al núcleo magno del rafe. Sea cual sea el mecanismo de acción, parece indudable que la serotonina puede inhibir la transmisión nociceptiva a nivel espinal; ello se confirma gracias a diversos estudios que demuestran los efectos analgésicos de la misma tras su administración intratecal (Yaksh & Wilson: autores citados por Besson: 0).

C) SISTEMA PEPTIDERGICO

Este sistema incluye las sustancias de naturaleza peptídica que intervienen de alguna manera en la fisiología y fisiopatología de la nocicepción. Estas sustancias peptídicas se pueden clasificar en dos grandes grupos: no opioides y opioides; según Noel y Nemeroff (0), las técnicas de genética molecular han permitido evidenciar la existencia, a nivel cerebral, de más de 200 neuropéptidos. La mayor parte de estos péptidos se liberan a nivel de diversas estructuras cerebrales como consecuencia de la aplicación de estímulos despolarizantes, ejercen su acción a través de receptores específicos y son degradados por peptidasas tisulares. Asimismo, la administración iontoforética de varios de estos neuropéptidos en las neuronas del sistema nervioso central provocan la aparición de cambios en la frecuencia de descarga de dichas neuronas. Todo ello unido a una serie de trabajos llevados a cabo en animales y seres humanos, que observan cambios en la respuesta nociceptiva relacionados de algun modo con tales neuropéptidos, parece confirmar la participación de estas sustancias en la fisiología del proceso nociceptivo (Noel y Nemeroff).

En la exposición de este sistema se abordarán primero las sustancias peptídicas no opioides para seguir a continuación con las de naturaleza opioide, que como se sabe, constituyen uno de los pilares básicos para entender los intrincados mecanismos que intervienen en la modulación de la información nociceptiva.

C.1) SUBSISTEMA PEPTIDERGICO NO OPIOIDE

De acuerdo con Noel y Nemeroff (0), existen una serie de péptidos no-opioides que son capaces de ejercer determinas influencias sobre la percepción y/o la respuesta al dolor. Algunos de estos péptidos parecen producir efectos antinociceptivos antagonizables por la naloxona (somatostatina y colecistoquinina) mientras que los efectos antinociceptivos desencadenados por otros (neurotensina, vasopresina, calcitonina, tuftsina y bombesina) no son revertidos por la naloxona. Por otro lado, diversos péptidos como la bradiquinina y la ACTH parecen producir efectos hiperalgésicos mientras que otros, como es el caso de la Sustancia P, TRH, MSH y MIF-1, provocan efectos mixtos, aumentando o disminuyendo la percepción dolorosa según la dosis, lugar de administración y especie animal utilizada. En este apartado se analizará fundamentalmente el comportamiento de la sustancia P y en menor grado el de la calcitonina y somatostatina, considerando que cada uno de ellos puede constituir un claro exponente de las diversas sustancias incluidas respectivamente en los grupos relacionados de alguna manera con la antinocicepción.

SUSTANCIA P

La sustancia P es un péptido descubierto en 1931 por Von Euler y Gaddum, cuya estructura, integrada por una secuencia de 11 aminoácidos fué identificada en 1971 por Chang y cols. (143). Mucho antes de conocerse su estructura, Lembeck y Pernow en 1953, al detectar un alto contenido de sustancia P en las raíces posteriores de los nervios espinales de los mamíferos, sugirieron que este péptido podía estar relacionado con la transmisión nerviosa sensitiva.(442)

En 1975, Hokfelt y cols. (276) demuestran, mediante técnicas inmunológicas, la existencia de sustancia P en las neuronas sensitivas localizadas en el ganglio raquídeo posterior del gato. Observando el número y tamaño de dichas neuronas, llegan a la conclusión de que se trata de las neuronas del tipo B descritas por Andres (24) y que, tal como se dijo anteriormente, se encuentran asociadas a fibras aferentes amielínicas y mielinizadas de pequeño calibre. Cuello y cols. (136) observan, un año más tarde, la misma localización en el hombre al mismo tiempo que hallan muy poca cantidad de sustancia P en las columnas dorsales; en consecuencia, y según estos autores, resulta altamente improbable que dicha sustancia pueda asociarse con fibras aferentes primarias de grueso calibre. Estudios inmunoquímicos posteriores llevados a cabo también por Cuello y cols. (137) apuntan la presencia de sustancia P, en forma de vesículas sinápticas de almacenamiento, a nivel de las terminales nerviosas del asta posterior relacionadas con esta sustancia. En el mismo año (1977), diversos autores demuestran la existencia, a nivel periférico, de fibras nerviosas ricas en sustancia P, especialmente a nivel de la piel, glándulas salivares y ganglios simpáticos (138). Posteriormente, se comunica la presencia de sustancia P en axones de una gran variedad de tejidos periféricos como el corazón (479, 595, 620), ojo (571), grandes vasos sanguíneos (225), conducto respiratorio (508), tracto urogenital (19) y tubo digestivo (129) entre otros. A nivel central, la sustancia P se detecta en la región preóptica, amígdala, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, globus pallidus y en las neuronas que se proyectan a partir de los núcleos del rafe (138, 260, 276).

Mai y cols. (364) por su parte, al estudiar mediante técnicas inmunoreactivas, diversas localizaciones posibles de la sustancia P en el cerebro humano, confirman las anteriores localizaciones y encuentran, además, presencia de dicha sustancia a nivel de los ganglios basales, córtex cerebral, núcleos parabraquiales, núcleos del tálamo anteroinferior, mesencéfalo y sistema límbico.

Gibson y cols. (237) identifican, a nivel de las láminas I, II de Rexed, así como alrededor del canal central medular, la existencia de sustancia P, colecistoquinina, somatostatina y péptido intestinal vasoactivo, sugiriendo su relación con la transmisión nociceptiva.

Gibbins y cols. (235) demuestran posteriormente la coexistencia, a nivel de las neuronas del ganglio raquídeo posterior del conejillo de Indias, de sustancia P, colecistoquinina, dinorfina y el péptido, relacionado genéticamente con la calcitonina, denominado en inglés calcitonin-gen related peptide. Mediante estudios de inmunofluorescencia, identifican 4 grupos de neuronas que contienen diferentes combinaciones de dichos péptidos y que presentan proyecciones periféricas distintas:

Grupo I: neuronas que contienen todos los péptidos y se proyectan principalmente sobre la piel

Grupo II: neuronas que contienen todos los péptidos a excepción de la dinorfina y que se distribuyen fundamentalmente en los pequeños vasos de la musculatura esquelética

Grupo III: neuronas que contienen todos los péptidos a excepción de la colecistoquinina y que se distribuyen en las vás aéreas y vísceras de la pelvis

Grupo IV: neuronas con sustancia P y calcitonin-gen related peptide pero sin colecistoquinina ni dinorfina que se distribuyen por el corazón, vasos sistémicos y de las vísceras abdominales, vías aéreas y ganglios simpáticos.

Finalmente, y tal como apuntan Cuello & Matthews (138), la distribución de las terminaciones nerviosas ricas en sustancia P se corresponden estrechamente con la distribución de encefalina y receptores opiáceos a nivel del sistema nervioso central.

Todos estos datos anatómicos junto con el hecho observado de que los niveles de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo se alteran en el dolor radicular de la aracnoiditis, sugieren una relación estrecha entre la sustancia P y la sensación nociceptiva. Esta supuesta relación se corrobora mediante una serie de estudios de naturaleza farmacológica. Así, Yaksh y cols. (631) estudian en la rata los efectos derivados de la administración intratecal de capsicaína, derivado del ácido homovanílico, cuyos efectos son revisados ampliamente por Fitzgerald (214); ellos encuentran que la administración de capsicaina provoca una depleción en los niveles de sustancia P en el asta posterior espinal y que tal depleción se asocia con la abolición de la respuesta del animal frente a la aplicación de estímulos nociceptivos de tipo térmico o químico pero no frente a los estímulos de caracter mecánico. Otros autores, sin embargo, encuentran que los animales tratados con capsicaína responden sólo a los estímulos nociceptivos de naturaleza térmica pero no a los de tipo mecánico o químico; por consiguiente, la sustancia P debe relacionarse

con las fibras aferentes que transmiten sensaciones nociceptivas de caracter mecánico o químico pero no térmico. Ante estas aparentes discrepancias cabe apuntar, siguiendo a Nagy y cols. (401), que la administración intratecal de capsicaína produce, a nivel de la médula espinal, alteraciones neuroquímicas tales que pueden perfectamente distorsionar los resultados obtenidos con esta vía. Estudios electrofisiológicos llevados a cabo por otros autores reportan también resultados contradictorios acerca de la naturaleza del dolor relacionado con la sustancia P. Así, Randic & Miletic (468) comunican que la sustancia P excita todas las neuronas mecanorreceptivas mientras que Roberts y Wright (492) por su parte son de la opinión que la sustancia P excita neuronas sensibles a estímulos químicos nociceptivos y carece de efecto alguno sobre las neuronas mecanonociceptivas. Finalmente, Kuraishi y cols. (329) encuentran que la sustancia P, al igual que la somatostatina, es liberada a nivel de las terminales aferentes primarias en respuesta a estímulos nociceptivos de índole mecánica, pero no a estímulos térmicos aplicados sobre la piel.

A la luz de todos estos estudios, parece incuestionable la existencia de una relación estrecha entre la sustancia P y el dolor. Sin embargo, diferentes autores asocian esta sustancia con la aparición de efectos analgésicos (366, 385, 550) o efectos mixtos (417) tras la administración sistémica o intracerebral de la misma. Esta acción analgésica de la sustancia P cabe atribuirla, según Malick & Goldstein (366), a un mecanismo indirecto a través de la activación y liberación de péptidos opioides, ya que la naloxona parece abolir esta acción.

Estas opiniones son rebatidas ampliamente por Yasphal y cols. (638), quienes sostienen que las supuestas acciones analgésicas atribuidas a la sustancia P, constituyen en realidad simples efectos tranquilizantes resultado de una actuación de la sustancia P a nivel de ciertas estructuras supraespinales. De otro lado apuntan que la naloxona es incapaz de ejercer, a nivel celular, influencia alguna sobre las acciones de la sustancia P y que ésta, administrada intratecalmente, provoca la aparición de efectos claramente algésicos que están mediados por receptores específicos situados a nivel espinal. Esta acción posiblemente directa a nivel espinal cobra especial relevancia si se tiene en cuenta que, tal y como señalan Nutt y cols. (414) y Wood (626), la médula espinal junto con el ganglio raquídeo posterior constituyen la fuente principal de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo humano, al menos a nivel lumbar.

En sentido contrario a Yasphal y cols. se expresan Del Rio y cols. (165) al señalar que, la administración de sustancia P en el ventrículo lateral de la rata, induce un efecto antinociceptivo dosis-dependiente y prevenido por la administración previa de naloxona a dosis de 1-5mg/kg. Naranjo y cols. (410) por su parte, observan que la administración concomitante de anticuerpos específicos frente a la met-encefalina bloquean esta acción antinociceptiva de la sustancia P, lo cual sugiere, según ellos, que la liberación de encefalina puede mediar los efectos antinociceptivos de dicha sustancia. Esto parece corroborarse en el estudio llevado a cabo un año más tarde por Del Rio y cols. (164) en el que se encuentra que la sustancia P es capaz de liberar met-encefalina a partir de extractos de

sustancia gris periacueductal de la rata. De acuerdo con estos datos, Basbaum y Fields (46) apuntan que la sustancia P podría ser el neuropéptido encargado de activar el sistema inhibitorio descendente del dolor postulado previamente por ellos (45). Esta suposición de Basbaum & Fileds parece confirmarse en el trabajo desarrollado por Del Rio y cols. (165) en el que los efectos antinociceptivos de la sustancia P administrada intraventricularmente dependen fundamentalmente de la integridad del sistema serotoninérgico bulboespinal.
Esta hipótesis estaría además en consonancia con el hecho apuntado anteriormente, de que la distribución de encefalina y receptores opiáceos se corresponde estrechamente con la de las terminaciones nerviosas ricas en sustancia P. Sin embargo, tal y como apuntan Jessell e Iversen (Nature, 1977, vol. 268: 549-551), la acción analgésica de los opiáceos se debe, al menos a nivel espinal, a la inhibición de la liberación de sustancia P a nivel de las terminaciones aferentes primarias, especialmente en la sustancia gelatinosa de Rolando. Según estos autores, la sustancia P constituye un excitante poderoso de las neuronas espinales y en particular de las neuronas nociceptivas; por consiguiente, la sustancia P representa un o uno de los transmisores excitatorios liberados por los aferentes primarios relacionados con la transmisión de la sensación nociceptiva, como respuesta a la aplicación de un estímulo nociceptivo. En este estudio, Jessell e Iversen encuentran que tanto la morfina como un análogo de la met-encefalina, la D-Ala ^{2} - Met-encefalin-amida, inhiben la liberación de sustancia P a nivel del núcleo trigémino espinal del cerebro de la rata, pero ni la morfina ni la beta-endorfina son capaces de

inhibir esta liberación de sustancia P en el locus niger. Según ellos, la existencia a nivel de la sustancia gelatinosa de Rolando, de receptores opiáceos situados en las inmediaciones de los aferentes primarios de pequeño calibre ricos en sustancia P, hace posible que los opiáceos inhiban presinápticamente estos aferentes e impidan la liberación subsiguiente de sustancia P, tal y como se ilustra en el esquema que aparece en la Figura nºXXXI. Sin embargo, tal y como apuntan Noel y Nemeroff (0), existen autores que describen regiones de la sustancia gelatinosa, a nivel de las cuales, la met-encefalina reduce la excitación neuronal provocada por la estimulación nociceptiva sin afectar las acciones de la sustancia P. Así pues y a tenor de todas estas observaciones, el papel que desempeña la sustancia P en el proceso de la nocicepción está pendiente aún de resolución.

Lo que sí parece claro es que la sustancia P se comporta como un neurotransmisor por lo que respecta a su relación con la transmisión nociceptiva. En efecto, para que una sustancia pueda considerarse como transmisor, debe cumplir como mínimo una serie de condiciones, tal y como se dijo anteriormente. Estas condiciones pueden resumirse de la siguiente manera:

1) Ha de existir a nivel de la terminación nerviosa
2) Debe provocar un efecto transináptico equivalente al esperado en virtud de las características fisiológicas del sistema; es decir, sólo debe actuar sobre aquellas células que responder a la activación de las terminaciones relacionadas con el transmisor en cuestión
3) La activación del sistema aferente debe provocar la liberación, al espacio extracelular, de la sustancia postulada como transmisor. Como el efecto transináptico de primer

orden que aparece tras la estimulación de los aferentes primarios es de naturaleza excitatoria, un requerimiento mínimo que debe cumplir el transmisor es el de excitar la membrana postsináptica.

Según numerosos autores, la sustancia P cumple todos y cada uno de estos requisitos:

1) Está concentrada a nivel de las terminales de ciertas fibras aferentes primarias en el asta posterior medular de los mamíferos (276, 558); de otro lado, diversos estudios electrofisiológicos confirman la presencia de sustancia P en las fibras aferentes primarias amielínicas del tipo C
2) Es liberada de la médula espinal del gato y la rata probablemente desde las terminaciones aferentes primarias en respuesta a la estimulación de los nervios sensitivos y esta liberación parece ser Ca^{++} dependiente (425, 633)
3) La aplicación iontoforética de sustancia P sobre las neuronas de las láminas de Rexed I a V, excita sólo aquéllas que son activadas por estímulos nociceptivos (468)
4) A nivel de la membrana postsináptica de las neuronas del asta posterior y de las motoneuronas se encuentran receptores específicos para la sustancia P
5) La sustancia P produce potenciales postsinápticos lentos de naturaleza excitatoria en las neuronas de segundo orden del asta posterior y actúa como un neurotransmisor de un determinado grupo de fibras aferentes primarias del tipo C (426)

Otsuka y cols. (426) apuntan además dos observaciones importantes:

a) la sustancia P, al estar presente en sólo un 10 - 20% de los aferentes primarios, representa probablemente uno de los múltiples transmisores relacionados con la transmisión nociceptiva

b) las neuronas del ganglio raquídeo posterior ricas en sustancia P, llevan a cabo dos funciones: transmiten señales sensitivas a las neuronas de segundo orden situadas en la médula espinal y controlan, a nivel periférico, una serie de actividades como vasodilatación, contracción de la musculatura lisa, aceleración de movimientos mucociliares y despolarización de neuronas periféricas.

Estas últimas acciones parecen definir un papel de neuromodulador para la sustancia P, hipótesis que también apuntan Mc Gillis y cols. (360) en atención a las acciones de la sustancia P sobre el sistema inmune, en especial sobre los linfocitos, favoreciendo su proliferación, y a la participación de la misma en la regulación y modulación de diversas interacciones humorales y celulares.

Así pues, la sustancia P parece poder desempeñar diferentes roles, neurotransmisor o neuromodulador, o provocar la aparición de efectos hiperalgésicos o analgésicos según el nivel donde actúe; sus interacciones con otras sustancias neuroquímicas, opiáceas o no, determinarán en último término una potenciación o atenuación de sus efectos. Sin embargo, a pesar de la controversia existente acerca del funcionalismo de la sustancia P, por lo que respecta a la transmisión nociceptiva, parece harto evidente que dicha sustancia se comporta como un neurotransmisor de tipo excitatorio, (230),(419),(450).

CALCITONINA

La calcitonina es una hormona polipeptídica constituida por 32 aminoácidos y segregada a la circulación general por las células " C " del tiroides de los mamíferos aunque Deftos y cols. (161) sugieren que las células de la pars intermedia de la hipófisis también participan en esta secreción. Desde su descubrimiento se la ha relacionado casi de manera exclusiva con la regulación del metabolismo fosfocálcico (XXII), pero recientes observaciones la involucran en una gran variedad de acciones entre las que se incluye la producción de efectos analgésicos (441, 90, 636, 219, 233, 118, 493, 239, 599), alteraciones en la liberación de prolactina, tirotropina y hormona luteinizante (118), inhibición del consumo de agua y alimentos (200) y alteraciones en el comportamiento (118). Por lo que respecta a la producción de analgesia, Pecile y cols. (441) demuestran en 1975 que la inyección intraventricular de calcitonina aumenta el umbral de dolor en los conejos de experimentación. En 1978, Braga y cols. (9o) sostienen que la acción analgésica de la calcitonina no se revierte con naloxona y es aditiva con el efecto analgésico que se deriva de la administración intraventricular de morfina, lo cual parece sugerir otro mecanismo de acción diferente al de los opiáceos, hipótesis que comparten también Yamamoto y cols. (636) tras la observación de que el levalorfán no modifica la anlgesia obtenida mediante la administración intraventricular de calcitonina. En 1982, Fraioli y cols. (219) comunican la eficacia analgésica de la calcitonina intradural en una serie de pacientes con dolor de

origen neoplásico. En 1985, Gerber y cols. (233) encuentran que la calcitonina aplicada iontoforéticamente inhibe la actividad espontánea en la mitad de las neuronas estudiadas a nivel del núcleo anterior del hipotálamo y subtálamo pero no a nivel de las neuronas corticales. En el mismo año, Clementi y cols. (118) observan que la analgesia inducida por la calcitonina administrada en el ventrículo lateral de la rata es antagonizada por la administración, a nivel del núcleo dorsal del rafe, de 5,7-dihidroxitriptamina, neurotoxina que produce lesiones degenerativas en las neuronas serotoninérgicas; en consecuencia, la analgesia calcitonina-dependiente debe estar mediada por las vías centrales serotoninérgicas descendentes que integran el sistema mesencéfalofugal descrito por Basbaum & Fields (45) y los núcleos del rafe ricos en serotonina. La participación de las vías serotoninérgicas se apoya en trabajos como el de Nakhla & Majumdar (403) en el que se apunta que la inyección intraventricular de calcitonina aumenta considerablemente el contenido cerebral de serotonina mientras que la involucración del núcleo dorsal del rafe parece confirmar los hallazgos de Fischer y cols. (211, 212) en el sentido de que tanto el tálamo como los núcleos del tallo cerebral son ricos en calcitonina y poseen receptores de membrana específicos para la misma. Por lo que respecta a estas localizaciones a nivel del sistema nervioso central, no debe olvidarse el trabajo muy anterior de Becker y cols. (49) que identifica la presencia de calcitonina en el hipotálamo del hombre. De otra parte, estudios autoradiográficos llevados a cabo posteriormente (272, 200) encuentran gran densidad

de receptores específicos para la calcitonina a nivel de la sustancia gris periacueductal, formación reticular mesencefálica, locus coeruleus y núcleos del rafe. Cabe apuntar aquí las observaciones efectuadas por Fischer y cols. (213) acerca de la coexistencia, a nivel tiroideo y cerebral, de diversas especies de calcitonina, especialmente la calcitonina salmón y la calcitonina humana. Ello resulta importante si se tiene en cuenta que, de acuerdo a los trabajos de Fabri y cols. (200) y Guidobono y cols. (273), la afinidad para los receptores varía según el tipo de calcitonina empleado, siendo más afín la calcitonina salmón que la humana. Esto podría significar, según Fabri, que debido a la mayor afinidad y potencia (esto último comprobado por este autor en el mismo trabajo) de la calcitonina salmón, ésta podría reconocer receptores para la calcitonina humana; en consecuencia, cabe preguntarse si todos los efectos centrales, fundamentalmente la analgesia, se deben a la acción de la clásica calcitonina tiroidea constituida por 32 aminoácidos o bién son el resultado de la acción de un péptido endógeno calcitonina salmón-like desconocido. Estos interrogantes se acrecientan con el descubrimiento efectuado por Rosenfeld y cols. (497) en la rata, de un nuevo péptido denominado "calcitonin-gene-related-peptide" o péptido relacionado genéticamente con la calcitonina. Este péptido, identificado a través de un proceso de transcripción del RNA del gen de la calcitonina, se encuentra en el sistema nervioso central (tálamo, hipotálamo, amígdala, núcleos bulbares y pontinos, médula espinal) y en diversos elementos del sistema nervioso periférico.

La distribución periférica de la calcitonin-gen-related-peptide (CGRP) se pone de manifiesto en el trabajo, citado con anterioridad, de Gibbins y cols. (235) que, además, demuestra la coexistencia de este péptido con la dinorfina, sustancia P y colecistoquinina.

En 1984, Morris y cols. (390) aislan y caracterizan la CGRP humana, que difiere en 4 aminoácidos de la CGRP de la rata, lo cual permite aventurar, según estos autores, posibles diferencias en las acciones ejercidas por ambos péptidos aunque los dos parecen comportarse como neurotransmisores tanto a nivel del Sistema nervioso central como del periférico. Estudios farmacológicos posteriores aportan diversas evidencias que relacionan la CGRP con vasodilatación, especialmente a nivel del territorio vascular cerebral (359), y con acciones inotrópicas positivas mediadas posiblemente por alteraciones en el flujo del Ca^{++}. Finalmente, Oku y cols. (419) en base a sus experimentos con CGRP aplicada a preparaciones de médula espinal posterior de la rata, señalan que este péptido potencia la liberación de sustancia P a partir de las terminaciones aferentes primarias y facilita la transmisión de la información nociceptiva inducida por estímulos nocivos de naturaleza mecánica; este papel se correspondería mejor con el de un neuromodulador que con el de un neurotransmisor tal y como sugerían Morris y cols. anteriormente.

La hipótesis de la neuromodulación también cobra visos de realidad por lo que respecta a la calcitonina simple. Así, Rohner y cols. (493) sugieren que la calcitonina presenta unos efectos aparentemente dobles que se derivan de una acción

morfina-like por un lado y cortisona-like por el otro, lo cual se explica, probablemente, por sus acciones sobre el metabolismo del calcio. En una línea parecida cabe situar el trabajo de Giusti y cols. (239) en el que se examinan los efectos derivados de la administración intraventricular de calcitonina en la rata. En este estudio encuentran que la calcitonina da lugar a una analgesia potente y duradera (más de 6h) que se acompaña de una depleción cerebral de Ca^{++}, al igual que ocurre con la analgesia inducida por los opiáceos. En base a esto sugieren que la actividad analgésica de la calcitonina, no antagonizable por la naloxona y sin tolerancia cruzada con la morfina, puede estar ligada a un comportamiento neuromodulador a través del cual, la calcitonina regula la acción de los opiáceos modulando, en el sistema nervioso central, los niveles de Ca^{++} celular. En consecuencia y según Giusti, este ión parece desempeñar un papel importante en el mecanismo de acción de los sistemas de naturaleza opioide y no-opioide. La no involucración del sistema opioide en la analgesia inducida por calcitonina parece confirmarse en el trabajo de Vargas y cols. (599); en efecto, la administración intradural de calcitonina a pacientes con dolor neoplásico avanzado y con metástasis óseas comprobadas, produjo un alivio medio del 50% sin alterar los niveles de beta-endorfina en el líquido cefalorraquídeo, lo cual es altamente sugestivo de que la analgesia producida por la calcitonina no está mediada por el sistema opioide. Sin embargo, debe apuntarse que, tal y como señalan Noel & Nemeroff (0), la eficacia analgésica de la calcitonina en casos de dolor

óseo por neoplasia u otra enfermedad tipo Paget, puede deberse en parte a sus efectos sobre la fisiopatología de la enfermedad ósea más que a una acción antinociceptiva específica.

A tenor de todo lo expuesto, parece que la calcitonina induce un tipo de analgesia no-opioide dependiente a través de sus efectos sobre el flujo de Ca^{++} a nivel celular; sin embargo, tanto el sustrato bioquímico como el alcance del efecto antinociceptivo propios de la acción analgésica de la calcitonina permanecen aún algo oscuros.

SOMATOSTATINA

La Somatostatina es un tetradecapéptido localizado inicialmente en extractos hipotalámicos ovinos. Inhibe la liberación de hormona del crecimiento, TSH, prolactina y ACTH a partir de las células de la hipófisis anterior. Sus localizaciones clásicas incluyen el hipótalamo, área preóptica, eminencia media y capilares portales situados en la zona externa de dicha eminencia (XVIII). La administración intraventricular cerebral de este péptido reduce la actividad espontánea; esta acción depresora neuronal es, tal y como demuestran estudios iontoforéticos, de instauración rápida, duración corta y carácter bastante inespecífico (XVIII). Además de las localizaciones clásicas, la somatostatina parece actuar también a nivel extrahipotalámico y considerables cantidades de la misma se han podido identificar en diversas regiones del sistema nervioso central como el tallo cerebral, córtex, hipófisis , médula espinal y líquido cefalorraquídeo (439), en el asta posterior medular a nivel de las láminas I y II, alrededor del canal central medular y

en las columnas laterales o ventrales (98). En 1981, Coimbatore y cols. (124) identifican y caracterizan, a nivel del cerebro de la rata, receptores específicos para la somatostatina; la distribución de los receptores no corre, sin embargo, paralela a la de la somatostatina endógena. Estos autores encuentran que el cociente entre la densidad de receptor y la densidad de somatostatina es máximo en el córtex, tálamo y cuerpo estriado, bajo en el hipotálamo y extremadamente bajo en el tallo cerebral y cerebelo. Según ellos, la disociación entre la densidad de receptor y de somatostatina a nivel del hipotálamo puede deberse a que la somatostatina hipotalámica se localiza fundamentalmente en las neuronas neurosecretoras que terminan en los capilares de los vasos portales; por otra parte, la disociación a nivel del tallo cerebral puede obedecer a la existencia de fibras ascendentes cuyos cuerpos neuronales ricos en somatostatina se encuentran en la protuberancia o el bulbo.

Además de estas localizaciones centrales, la somatostatina se ha identificado en células específicas del estómago, en el intestino y células de los islotes pancreáticos, sobre las cuales parece ejercer una función inhibidora (439). Asimismo se encuentra en el tiroides, sistema nervioso periférico y sistema nervioso vegetativo (98)

De acuerdo con Coimbatore y cols. (124), existen numerosas evidencias que sugieren un papel de neurotransmisor o neuromodulador para la somatostatina:

1) su localización extrahipotalámica a nivel cerebral y periférico con una gran diversidad de acciones biológicas
2) su localización sinaptosómica

3) sus efectos sobre la actividad eléctrica espontánea neuronal tras su aplicación iontoforética
4) sus efectos sobre el comportamiento del animal tras la administración intracisternal de la misma

Sin embargo, según Planas (451), y en base a ciertos estudios llevados a cabo en animales, se atribuyen a la somatostatina la provocación de efectos tanto excitatorios como inhibitorios atendiendo a su localización pre y postsináptica.

La localización de esta sustancia en diversas áreas del sistema nervioso central, como el tálamo y el asta posterior medular, involucradas tradicionalmente en la transmisión de la información nociceptiva, sugiere que la somatostatina se relaciona de alguna manera con el fenómeno de la nocicepción.

Así, Rezek y cols. (152) comunican en 1978 que la administración intraventricular de somatostatina produce, en las ratas, efectos analgésicos reversibles por la naloxona.

Chrubasik y cols. (151) por su parte señalan la eficacia analgésica de la somatostatina administrada por vía intraventricular o intratecal a pacientes afectos de dolor neoplásico así como la eficacia de la somatostatina administrada por vía peridural en el tratamiento del dolor postoperatorio; esto último se pone de manifiesto en otro trabajo de los mismos autores (152). Sin embargo y a diferencia de lo comunicado por Rezek y cols., la naloxona no modifica la calidad analgésica obtenida por los pacientes postoperados, lo cual, según Chrubasik y cols. (151, 152), sugiere un mecanismo de acción para la somatostatina diferente del de la morfina.

Finalmente, Kuraishi y cols. (329) señalan la liberación de somatostatina de la médula espinal como respuesta a la apli-

cación de estímulos nociceptivos de naturaleza térmica. Así pues, la somatostatina parece ser uno de los múltiples neurotransmisores o neuromoduladores relacionados, de algún modo, con la trasmisión de la información nociceptiva; sin embargo, se precisan más estudios que clarifiquen el mecanismo de acción de dicha sustancia e identifiquen con mayor exactitud las estructuras involucradas en la génesis de los efectos antinociceptivos somatostatinérgicos.

C.2) SUBSISTEMA PEPTIDERGICO OPIOIDE

El descubrimiento de este sistema constituye uno de los pilares básicos para la comprensión de la neurofisiología del dolor. El punto de partida es la demostración, por parte de Reynolds (484), de la existencia del fenómeno conocido con el nombre de "Analgesia por estimulación" y confirmado posteriormente por otros autores (373, 374). Poco tiempo después se apuntan dos hechos relevantes en relación con dicho fenómeno:

1) la naloxona bloquea, en mayor o menor medida, la analgesia estimulativa (3, 9)
2) la inyección de morfina en la sustancia gris periacueductal, localización clave para la inducción de la analgesia estimulativa, da lugar a la aparición de analgesia (209)

Ello sugiere la existencia, en el Organismo, de receptores específicos para los fármacos opiáceos, hipótesis que viene reforzada por la estructura y características de los mórficos:

a) todos los mórficos presentan una estructura molecular básica común a todos ellos
b) existe una relación evidente entre la estructura y la actividad clínica
c) existe una relación dosis-efecto para todos los mórficos

d) presencia de estereoespecificidad, característica que define la unión específica a una estructura estereoespacial que, en el caso de los mórficos, se pone de manifiesto en que sólo son activos los componentes levógiros

En 1971, Goldstein y cols. (240) señalan la existencia, en el cerebro de la rata, de lugares de fijación específica para la morfina y en 1973, diversos autores logran, basándose en los trabajos de Goldstein y mediante el empleo de técnicas muy sofisticadas, confirmar la sospecha a la que antes se aludía, caracterizando los receptores opiáceos a nivel del sistema nervioso central (443, 529, 572). Posteriormente, Atweh y cols. (30, 31), Kuhar y cols. (327) y Pert y cols. (444, 445) entre otros, evidencian la localización y distribución de los receptores opiáceos a nivel del sistema nervioso central y desde entonces se acepta que la acción farmacológica de los opiáceos tiene lugar a través de la unión estereoespecífica y reversible de los mismos con los receptores correspondientes.

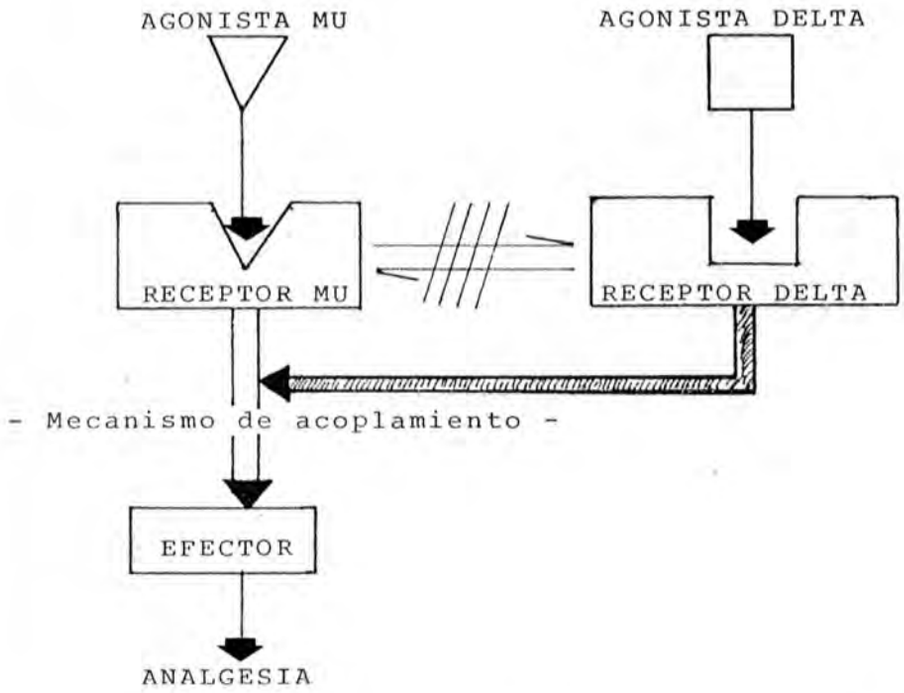
De otro lado, la diversidad de acciones ejercidas por los opiáceos hace pensar rápidamente en la posibilidad de que existan diferentes tipos de receptores capaces de mediar cada una de ellas y es Martin (369) quién, en 1976, confirma tal suposición poniendo de manifiesto, gracias a sus trabajos sobre perros espinales, la existencia de tres clases de receptores a los que denomina mu, kappa y sigma respectivamente. Un año más tarde, Lord y cols. (350) postulan la existencia de un nuevo tipo de receptor, denominado delta, que parece mediar las acciones de las encefalinas y finalmente, Schultz y cols. (515) apuntan que las acciones de la beta-endorfina pa-

recen estar mediadas por un tipo de receptor específico al que denominan epsilon. Los criterios farmacológicos principales que definen las características de cada uno de los receptores descritos por Martin son desarrollados con mayor amplitud por Iwamoto & Martin en 1981, tal y como aparece ilustrado en la Figura nºXXXII.

Siguiendo a Puig (463), los receptores mu se consideran como los lugares de acción clásicos de la morfina y sustancias afines a través de los cuales estos fármacos ejercen sus efectos analgésicos característicos. Los receptores kappa parecen ser los encargados de mediar las acciones farmacológicas de los benzomorfanos como la ketociclazocina, que producen menos analgesia que la morfina pero que se acompaña de ataxia y sedación marcadas. Los receptores sigma se asocian a fármacos derivados de la ciclazocina, en especial la N-alilnorciclazocina, relacionados con los efectos excitantes psicomiméticos propios de algunos opiáceos. Los receptores delta parecen mediar las acciones de la leucin y metionin encefalinas fundamentalmente y en grado menor las de la beta--endorfina mientras que el receptor epsilon se cree que media las acciones de la beta-endorfina.

La distribución de los receptores opioides en el sistema nervioso central es muy amplia y dista mucho de estar esclarecida totalmente. Su complejidad se pone de manifiesto además en las comunicaciones que aportan diversos estudios autorradiográficos en el sentido de que algunos receptores se superponen anatómicamente, como es el caso de los receptores mu y delta (578). Por otra parte, estudios farmacológicos y de

"binding" demuestran a su vez la multiplicidad de receptores a nivel de ciertas localizaciones, como por ejemplo, la médula espinal, donde parecen coexistir los subtipos mu, delta y kappa (592). Esta superposición y coexistencia hace que autores como Vaught y Barrett (0) se planteen si las acciones de las encefalinas sobre la analgesia inducida por opiáceos están mediadas por los receptores mu o delta o por ambos. Tras una serie de trabajos llevados a cabo con agonistas naturales y sintéticos de ambos subtipos, sugieren que las interacciones de aquéllos con el receptor delta son capaces de modular la analgesia mediada por el receptor mu. De acuerdo con esta hipótesis proponen el siguiente esquema de actuación:



La ocupación del receptor mu por un agonista como la morfina induce un cambio estructural a nivel del receptor que permite el acoplamiento de éste a su efector, dando lugar a la aparición de analgesia. Por el contrario, la ocupación del

receptor delta por un péptido potenciador de la analgesia inducida por la morfina como la leu-encefalina, provoca un cambio estructural a nivel del receptor delta que facilita el acoplamiento del receptor mu a su efector, dando lugar así a la potenciación de la analgesia morfínica. Sin embargo, la ocupación del receptor delta por un péptido antagonista de la analgesia inducida por la morfina como la met-encefalina, induce cambios estructurales a nivel del receptor delta que inhiben el acoplamiento del receptor mu a su efector, antagonizando de esta manera la analgesia opiácea.

En base a todo esto, Vaught y Barrett sostienen que las encefalinas pueden actuar, a nivel neuronal, facilitando o atenuando los procesos endógenos antinociceptivos y comportándose en definitiva como mediadores de la homeostasis sensitiva.

Sin embargo, a pesar de la complejidad que presenta la distribución de receptores a nivel del organismo, se pueden postular, aunque de forma prudente y no excluyente, la existencia, aún por dilucidar, de otras posibles localizaciones para determinados subtipos.

Los receptores mu se encuentran, a nivel de la médula espinal, concentrados en la sustancia gelatinosa (30, 640), en las láminas V y VI ricas en neuronas espinotalámicas y en la lámina VIII (640); a nivel del tallo cerebral se localizan en la sustancia gris periacueductal y en los núcleos caudales y mediales del rafe (31); en el diencéfalo se localizan abundantemente en casi todos los núcleos talámicos a excepción de los núcleos paraventricular y ventroposterior y de forma dispersa a nivel del hipotálamo (Lewis y cols. 0) y a nivel de la corteza cingular, en las láminas I, V y VI preferentemente (Lewis).

Los receptores delta se encuentran fundamentalmente a nivel de la sustancia gelatinosa (640) de los segmentos cervicales espinales más altos escaseando en la región lumbosacra; a nivel del tallo cerebral y diencéfalo parece haber poca densidad de receptores delta mientras que en la corteza cingular se encuentran, aunque moderadadmente, en las láminas II, III, V y VI (Lewis y cols. 0); sin embargo, la superposición anatómica de estos receptores con los mu y las interacciones que entre ambos parecen establecerse, sugiere la máxima prudencia en cuanto a las posibles localizaciones de los mismos.
Los receptores kappa se encuentran también en la lámina II del asta posterior medular pero a diferencia de los receptores delta, abundan más en la región lumbosacra y escasean a nivel cervical; a nivel del tallo cerebral, abundan en la sustancia gris periacueductal y están presentes, en cantidades moderadas, en los núcleos caudales y mediales del rafe; a nivel diencefálico, son relativamente densos en el hipotálamo y escasos aunque presentes, en los núcleos talámicos de la línea media (Lewis y cols. 0); además, según Puig (463), parecen encontrarse también en la corteza frontal
Los receptores sigma se encuentran en el córtex frontal, cerebelo e hipocampo (463)
Los receptores mu, delta y kappa constituyen lugares relevantes por lo que respecta a la analgesia producida por opiáceos siendo ésta revertida, total o parcialmente, por la naloxona. De otro lado, los mu parecen mediar principalmente la analgesia a nivel supraespinal mientras que los delta y kappa participan en la analgesia inducida a nivel espinal por los opiáceos. Es precisamente a nivel espinal donde se han estudiado más a fondo

estos receptores coincidiendo con el desarrollo espectacular experimentado, a lo largo de los últimos años, por las técnicas que emplean la vía raquídea para la administración de opiáceos. La localización de diversas clases de receptores a nivel de una zona claramente relacionada con la transmisión nociceptiva, como es el caso del asta posterior medular y en particular la sustancia gelatinosa de Rolando, sugiere que éstos pueden participar en la modulación de la transmisión nociceptiva que tiene lugar a este nivel (640). Su localización pre o postsináptica es, según Puig (463), un problema pendiente de resolución; por un lado, los trabajos de Yaksh y cols. (633) que apuntan una actuación presináptica de los opiáceos, y por consiguiente una localización también presináptica de los receptores, al inhibir la liberación de sustancia P en la médula espinal y por el otro, estudios electrofisiológicos y autorradiográficos como el de Zajac y cols. (640) que identifican receptores mu en las neuronas de las láminas V y VI de proyección talámica y en consecuencia, postsinápticas. Por lo tanto, concluye Puig, "nos vemos obligados a aceptar su doble localización, al menos en lo que se refiere al asta posterior de la médula espinal".

De otro lado y tal como señalan Lewis y cols. (0), resulta dificil, en base a la multiplicidad de receptores existentes, asignar, a nivel espinal, un determinado papel analgésico a un subtipo concreto de receptor. De acuerdo con Yaksh (634), aunque la administración intratecal de agonistas opiáceos mu, delta y kappa da lugar, indistintamente, a la aparición de analgesia, existen diferencias cualitativas entre sus acciones. Así, los receptores mu y delta parecen mediar fundamentalmente

las acciones de los respectivos agonistas sobre el dolor de origen térmico, mientras que los agonistas kappa y mu modifican el dolor de origen visceral (Lewis:0). Por otro lado y tal como apuntan Lewis y cols. (0), diversos estudios de naturaleza farmacológica han observado que, tras la administración de morfina, aparece un aumento generalizado de receptores opiáceos a nivel cerebral y concretamente del subtipo mu; este aumento aparece de forma rápida , es de duración limitada y no es reproducible en el laboratorio mediante la utilización de técnicas "in vitro". Aunque el significado fisiológico de este fenómeno se desconoce, se ha visto que no se encuentra correlacionado con el grado de analgesia, ya que la proliferación de receptores mu persiste en la rata tolerante a la morfina que recibe una dosis adicional de ésta. En conclusión, los receptores opiáceos pueden, según Lewis, comportarse como estructuras dinámicas capaces de interactuar entre sí dando lugar a complejas modulaciones del fenómeno nociceptivo.

La existencia de receptores opioides en el organismo sugiere la existencia simultánea de sustancias endógenas capaces de interactuar con aquellos. Esta sospecha cobra visos de realidad cuando Terenius & Wahlstrom (573) por un lado y Hughes (286) por el otro, describen la existencia, a nivel cerebral, de una sustancia endógena que se comporta como un agonista por lo que respecta a los receptores opioides. Poco despues, Hughes y Kosterlitz (287) identifican dos ligandos endógenos de naturaleza peptídica y dotados de una actividad agonista opioide muy potente, a los que denominan Metionin y Leucin - encefalina respectivamente.

Un año más tarde Guillemin y cols. (254) aislan la Beta-endorfina, péptido dotado de una actividad analgésica considerable y en 1978, Sar y cols. (507) localizan, en el cerebro y médula espinal de la rata, las encefalinas. En 1979, Uhl y cols. (594) completan la distribución de las encefalinas y Goldstein y cols identifican la dinorfina (242); un año más tarde, estos últimos autores comunican la distribución de ésta (243).

A partir de estos descubrimientos y gracias a numerosos estudios llevados a cabo posteriormente, se acepta que existen tres familias de ligandos endógenos, cada una de las cuales deriva de un precursor determinado (499). Estos precursores son la Pro-opiomelanocortina, la Proencefalina A y la Prodinorfina o Proencefalina B. La agrupación de los diferentes péptidos opioides en el seno de tales familias puede apreciarse en la Figura nºXXX-III.-

PRO-OPIOMELANOCORTINA

Es una proteína de gran tamaño y 31 Kilodaltons identificada en 1981 por Herbert (273) a partir de una serie de trabajos anteriores realizados por Nakanishi y cols. (402), en los que se determinaba la secuencia nucleótida del DNA encargado de la codificación de este precursor.

La Pro-opiomelanocortina da lugar a los péptidos alfa, beta, gamma y delta endorfinas, a la corticotropina (ACTH), a la alfa y gamma MSH (hormona estimulante de los melanocitos), al péptido corticotropin-like localizado en el lóbulo intermedio de la hipófisis (CLIP) y a la beta y gamma lipotropina (LPH). La Beta-LPH, descubierta por Li y cols. (344) a partir de extractos de hipófisis de oveja, es un péptido de 91 aminoácidos que contiene en su seno la secuencia que conforma la mayor

parte de los péptidos opiáceos a excepción de la leu-encefalina (Figura n°XXXIV). La beta-lipotropina posee una moderada actividad opiácea y todos los fragmentos de la misma que presentan una secuencia de 5 o más aminoácidos y que poseen como terminal amínico la tirosina-61, poseen también una actividad opiácea más o menos marcada (163).

La beta-LPH se encuentra fundamentalmente en la adenohipófisis pero también se localiza a nivel del hipotálamo medial, núcleo periventricular del tálamo, sustancia negra, núcleo amigdalino medial y locus coeruleus (163).

El otro péptido resultante del precursor pro-opiomelanocortina, la ACTH, contiene 39 aminoácidos y se encuentra principalmente, al igual que la beta-lipotropina, en la adenohipófisis aunque también aparece alrededor del tercer ventrículo y en el núcleo arqueado (163).

PROENCEFALINA A

La caracterización de la estructura que conforma la molécula de proencefalina se debe a los trabajos de Gubler y cols. (252) que a base de clonificar y secuenciar el mRNA de la proencefalina, deducen la estructura primaria de ésta a partir de la secuencia que presenta su DNA. Sus investigaciones muestran que la proencefalina contiene como mínimo 6 secuencias met-encefalina y1 secuencia leu-encefalina. Este precursor origina la met y leu-encefalina, diferentes subclases de met-encefalina, el péptido E y la sustancia denominada metorfamida (463).

PRODINORFINA o PROENCEFALINA B

Este precursor, cuya estructura, identificada por Kakidani y cols. (307) en 1982, contiene 3 secuencias de péptido opioide cada una de las cuales posee un núcleo leu-encefalina, da lu-

gar a las dinorfinas y neondorfinas alfa y beta (463).
El proceso de síntesis, transporte y liberación de los péptidos opioides endógenos (POE) a partir de los correspondientes precursores no se conoce con exactitud. Tal y como señala Terenius (578), parece que las neuronas peptidérgicas responsables de la síntesis de los POE manufacturan en primer lugar los precursores o "propéptidos", los almacenan en vesículas y los transportan de esta manera hasta las terminaciones nerviosas. La formación de los POE a partir de estos propéptidos tiene lugar, según Puig (463), a nivel del soma neuronal y en las vesículas de almacenamiento durante el transporte axonal, mediante un proceso de fragmentación gradual de los precursores. Una vez alcanzadas las terminaciones nerviosas, los péptidos parecen almacenarse en vesículas de manera que puedan liberarse en presencia de un estímulo adecuado (578). Sin embargo, el proceso de síntesis y liberación de los POE difiere bastante del que caracteriza a los neurotransmisores clásicos, tal y como aparece en la Figura nºXXXV. En este último caso, la síntesis del transmisor tiene lugar,de manera muy rápida y con la participación de escasos procesos enzimáticos, a partir de simples precursores a nivel de la terminación nerviosa. La liberación subsiguiente del transmisor, en las inmediaciones de las vesículas de almacenamiento, es también muy rápida de manera que todo el proceso (síntesis, almacenamiento y liberación)dura sólo unos segundos o minutos. Asímismo, la continuidad del proceso viene garantizada bien por un fenómeno de recaptación o por reutilización del precursor.
En el sistema peptidérgico, por el contrario, no parece existir un mecanismo de recaptación del producto liberado y la conti-

nuidad del proceso depende de la síntesis de una nueva proteína precursora a nivel del soma neuronal. El transporte axonal puede durar minutos, horas o incluso días de manera que la liberación del péptido, a nivel de la terminación nerviosa, puede retrasarse considerablemente (578).

La liberación de POE se ha puesto de manifiesto tanto "in vitro" como "in vivo" por diferentes autores. Así, Mains & Eipper (365) apuntan que la liberación basal de POE a partir de las células hipofisarias del ratón incluye cantidades equimolares de ACTH y Beta-endorfina; esta liberación parece ser Ca dependiente y estimulada por la noradrenalina. Vermes y cols. (600) por su parte, al estudiar la liberación de beta-endorfina y beta-lipotropina a partir de la hipófisis de la rata, encuentran que el material liberado por la adenohipófisis incluye un 70% de beta-LPH y un 30% de beta-endorfina; por el contrario, la liberación del lóbulo intermedio está constituida en casi un 97% por beta-endorfina. Asímismo encuentran que la liberación adenohipofisaria no está influenciada ni por las catecolaminas ni por la serotonina, mientras que la liberación intermedia está inhibida por la dopamina y estimulada por el isoproterenol.

En general, la mayor parte de autores sugieren una liberación coordinada y regulada de ACTH, beta-LPH y beta-endorfina a partir de la hipófisis anterior; la de beta-endorfina por la pars intermedia de la hipófisis parece regularse de otra manera.

Por lo que concierne a las encefalinas, su liberación "in vitro" se ha evidenciado a partir del globus pallidus del cerebro de rata (47, 296), del cuerpo estriado del cerebro de

rata (487) y de conejo (270). Esta liberación es Ca^{++} dependiente y se ve facilitada en presencia de K^{+}. A nivel precisamente del cuerpo estriado tiene lugar una serie de interacciones entre las neuronas encefalinérgicas y las terminales axónicas dopaminérgicas procedentes de la sustancia negra mesencefálica que contribuyen a regular la cantidad de dopamina liberada por las terminales nigroestriatales (163).

Por lo que respecta a la liberación "in vivo" de POE, se ha observado tras la estimulación eléctrica cerebral (10, 11, 279, 280), en asociación con estados de estrés (22, 343, 579, 581) y en presencia de dolor (20, 21, 563, 567) tal y como se verá más adelante con mayor profundidad.

La degradación o inactivación de los POE se cree que es de tipo enzimático aunque, a excepción del sistema de las encefalinas, los enzimas encargados de tal inactivación no se conocen con claridad. Así por ejemplo, se sabe que la actividad biológica de la Beta-endorfina depende de la integridad de su estructura química; fragmentos de la misma acortados a nivel de la fracción terminal C como la alfa-endorfina (beta-LPH 61-76) o la gamma-endorfina (beta-LPH 61-77) presentan una actividad opioide marcadamente inferior al producto inicial, la beta-endorfina (beta-LPH 61-91). Sin embargo, los enzimas que intervienen en esta fragmentación se desconocen al igual que el mecanismo de degradación de las dinorfinas y neondorfinas.

Por lo que respecta al sistema de las encefalinas se han descrito dos tipos de enzimas involucrados en el proceso de inactivación de las mismas: Aminopeptidasas y Encefalinasas.

a) <u>Aminopeptidasas</u>: a nivel cerebral se han evidenciado, al menos, 5 tipos mientras que a nivel plasmático se ha comunicado

la existencia de una (221). La especificidad para los diferen-
sustratos varía entre ellas aunque todas presentan una alta a-
finidad para las encefalinas; a nivel global, la distribución
de cada una de las 5 aminopeptidasas cerebrales no se corres-
ponde con la de los receptores opioides.

b) Encefalinasas: parecen ser de dos tipos(221):

b.1) Encefalinasa A o dipeptidil-carboxipeptidasa: descubierta
inicialmente en 1978 por Malfroy y cols., se pensó en un prin-
cipio que se trataba de la enzima convertidora de Angiotensina
(ECA) ya que ésta también es capaz de hidrolizar un dipéptido
del terminal carboxilo de la encefalina. Sin embargo, estu-
dios posteriores revelaron diferencias sustanciales entre ambas
y confirmaron que se trataba, en realidad, de enzimas diferen-
tes. La encefalinasa A fragmenta la unión glicina^3 - fenilala-
nina^4 y su distribución parece correlacionarse estrechamente
con las terminaciones nerviosas y con los receptores opioides.
La actividad de esta enzima puede inhibirse con el fármaco de-
nominado triorfán (3-mercapto-2-benzilpropionil glicina), el
cual posee, según Roques y cols. (495), cierta actividad anti-
nociceptiva y es capaz de potenciar las acciones de los pép-
tidos opioides administrados exógenamente.

b.2) Encefalinasa B o dipeptidil-aminopeptidasa: esta enzima
parece que fragmenta la unión glicina^2 - glicina^3 de las ence-
falinas; sus propiedades y especificidad no están, por el mo-
mento, totalmente clarificadas.

Además de las aminopeptidasas y las encefalinasas, existen au-
tores que apuntan la existencia de otra enzima, la Carboxipep-
tidasa A, capaz de fragmentar la terminal C de la encefalina.
No obstante, y dado su origen lisosomal, parece improbable que

esta enzima desempeñe un papel importante en la degradación de las encefalinas.-

Descritos ya los procesos de síntesis, almacenamiento, transporte, liberación y degradación de los péptidos opioides endógenos, conviene hablar a continuación de la distribución de los mismos. Esta distribución, a nivel del organismo de los mamíferos, ha sido posible, según Puig (463), gracias al empleo de técnicas inmunohistoquímicas especializadas y de acuerdo con Lewis y cols. (0), esta distribución parece concretarse de manera diferencial para cada una de las tres familias de POE descritas anteriormente.

A) SISTEMA DE LA PRO-OPIOMELANOCORTINA

Este sistema posee dos grupos células: un sistema principal que se origina a partir del núcleo arcuato del hipotálamo y un segundo sistema que se origina a nivel del núcleo del tracto solitario (núcleo a cuyo nivel terminan las fibras aferentes viscerales de los nervios facial, glosofaríngeo y neumogástrico). Es precisamente a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo donde, con toda probabilidad, se sintetiza la beta-endorfina (72). Fibras ricas en beta-endorfina procedentes del grupo celular ubicado en el núcleo arcuato inervan la eminencia media y se proyectan, a través del hipotálamo, al tálamo dorsomedial; fibras adicionales inervan la amígdala, el área preóptica, los núcleos ventromedial y paraventricular, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular y el locus coeruleus. De otra parte, es muy posible que todas estas áreas cerebrales sean inervadas asímismo por fibras procedentes del núcleo del tracto solitario, ya que éste posee proyecciones que se dirigen a dichas áreas.

La beta-endorfina está presente en altas concentraciones en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, especialmente en este último (600). En un principio se creyó que la hipófisis constituía la única y principal fuente de beta-endorfina cerebral, pero estudios posteriores como el de Schlachter y cols. (513) confirmaron, mediante la determinación de los niveles de beta-endorfina en plasma y LCR de una serie de pacientes con neoplasias terminales sometidos a hipofisectomía transesfenoidal, que una considerable cantidad de beta-endorfina es de origen extrahipofisario. Recientemente y tal como apuntan Lewis y cols. (0), se han observado fibras y terminales ricas en beta-endorfina a nivel de la médula espinal cuyo origen parece ser, sin embargo, supraespinal. Otras localizaciones de la beta-endorfina incluyen la placenta humana, páncreas y tiroides (221), el tubo digestivo (424), los mastocitos (167), el LCR (299) y el plasma (404). Estas dos últimas localizaciones se han relacionado, de alguna manera, con estados de estrés y dolor tal y como se verá más adelante.

B) SISTEMA DE LAS ENCEFALINAS

Los cuerpos celulares ricos en encefalinas se distribuyen, a nivel del sistema nervioso central, mucho más ampliamente que la beta-endorfina localizándose tanto a nivel de los somas celulares como en las terminaciones nerviosas. Diversos estudios inmunohistoquímicos han detectado la presencia de encefalinas a nivel del globus pallidus, cuerpo estriado, particularmente en el núcleo caudado, neurohipófisis, hipotálamo, amígdala, núcleo accumbens, sustancia gris periacueductal, locus niger y coeruleus, núcleos del rafe, especialmente a nivel del núcleo magno, núcleo espinal y asta posterior medular, donde las fi-

bras terminales encefalinérgicas forman una densa trama a nivel de las láminas I, II y V (47, 72, 163, 507, 578, 594, 612). Además de estas localizaciones a nivel del sistema nervioso central, las encefalinas se han evidenciado en el LCR (224), plasma (525), conducto digestivo (452), páncreas y médula adrenal (516), pulmón, riñón, hígado, ganglios simpáticos, nervio vago, sistema nervioso intrínseco del intestino y células endocrinas (512). Todo esto parece sugerir que las encefalinas se comportan como neurotransmisores peptidérgicos tanto a nivel del sistema nervioso central como de los órganos periféricos (512).

C) SISTEMA DE LA PRODINORFINA

Las fibras ricas en dinorfina se encuentran prácticamente en las mismas zonas que las encefalinas, es decir, globus pallidus, cuerpo estriado (núcleo caudado), hipotálamo, amígdala, locus niger, locus coeruleus, sustancia gris periacueductal y asta posterior medular (601, 612). Según Puig (463) la dinorfina también se encuentra a nivel cerebeloso y en el LCR mientras que Bullingham(97) defiende su presencia en la neurohipófisis al mismo tiempo que señala su ausencia a nivel del núcleo magno del rafe y núcleos talámicos periventriculares, ricos, por otra parte, en encefalinas.

La distribución de los POE en el cerebro humano postmortem se ilustra en la Figura n°XXXVI según los trabajos de radioinmunoensayo realizados por Gramsch y cols. en 1982 (esquema citado por Terenius: 578).-

Estos ligandos endógenos o POE presentan, además de diferentes localizaciones, distintas afinidades para los diversos subtipos de receptores opioides descritos anteriormente. En general,

las encefalinas son agonistas de los receptores delta y en menor proporción de los mu, la beta-endorfina carece de selectividad para cada uno de los subtipos (mu, delta, sigma y kappa) mientras que la dinorfina parece tener preferencia por los receptores kappa (274).

La fijación de los opiáceos, tanto exógenos como endógenos, a los diferentes receptores viene influenciada, además de por las respectivas afinidades, por otro tipo de factores como la concentración extracelular de Na (444) y la temperatura (465). Una vez ha tenido lugar la unión de los opiáceos al receptor, se produce una alteración en el funcionamiento enzimático de la neurona. Esta alteración es producto de la inhibición de la adenilciclasa que se encuentra en la membrana, originando una disminución del AMP cíclico; en consecuencia, el receptor opiáceo parece comportarse como un regulador del sistema adenilciclasa (352). Asímismo, los opiáceos inhiben la liberación de acetilcolina a nivel del sistema nervioso central y periférico, acción que es contrarrestada por la naloxona, la cual es capaz de reestablecer la conducción alterada por el mecanismo citado anteriormente.

Así pues, los POE ejercen sus acciones a través de una interacción previa con el receptor correspondiente produciendo un cambio en la conformación estructural de éste, alterando el funcionamiento enzimático de la célula nerviosa y modificando consiguientemente la conducción nerviosa.-

Las acciones de los POE son múltiples y diversas tal y como cabe esperar de unas sustancias tan ampliamente difundidas por el sistema nervioso central y periférico así como en diferentes órganos de la economía.

Los POE se han relacionado con la regulación respiratoria (393, 506), con el control cardiovascular (205), con la modulación de diversas funciones inmunológicas (70), con el comportamiento sexual (382), con hipotermia (277), con efectos hormonales (389), con la práctica anestésica (551), con aumento del apetito y digestión de los alimentos (512), con transtornos psiquiátricos (38, 227), con el estrés quirúrgico (121, 122, 178, 337, 383, 510) y con ciertos estados de dolor (20, 21, 462, 513, 556, 567, 576, 577), habiéndose comunicado alteraciones en sus niveles, tanto en LCR como en plasma, en presencia de diversas enfermedades (Cushing, Addison, Acromegalia) y en pacientes adictos a la heroína (221). En función del tema que nos ocupa, el Dolor postoperatorio, se centrará la exposición hablando esclusivamente de la relación que se establece o puede establecerse entre el estrés y el dolor por un lado y los POE por el otro.

PEPTIDOS OPIACEOS ENDOGENOS Y MODULACION DEL DOLOR

A lo largo de los últimos años, numerosos estudios, tanto de índole experimental como clínica, han puesto en evidencia el papel relevante que desempeñan los POE en lo que se refiere a la modulación de la sensación nociceptiva. A ello ha contribuido, sin lugar a dudas, los diversos trabajos de investigación -electrofisiológicos, inmunohistoquímicos, autorradiográficos y farmacológicos- llevados a cabo sobre preparaciones de tejido nervioso central y periférico, que han permitido esclarecer el rol que desempeñan las diferentes estructuras involucradas en la recepción, transmisión, integración y modulación de la información nociceptiva.

Los estudios relacionados con los POE pueden agruparse en 4

apartados diferentes, pero al mismo tiempo complementarios, según el tipo de investigación y metodología utilizados por cada uno de ellos.

A) Estudios que contemplan la activación del sistema opioide endógeno por diferentes medios como la estimulación eléctrica, acupuntura o empleo de diversos agentes o situaciones estresantes con la finalidad de obtener un determinado grado de analgesia

B) Estudios que, mediante la utilización de la naloxona, intentan demostrar la participación del sistema opioide en la producción de analgesia

C) Estudios que demuestran la actividad analgésica de los péptidos opioides endógenos

D) Estudios que observan alteraciones en los niveles de POE, en plasma y LCR, en presencia de situaciones que se acompañan de dolor

GRUPO A

A.1) La aparición de analgesia, tanto en el animal como en el hombre, tras la estimulación eléctrica de determinadas áreas del sistema nervioso central, ha sido demostrada por numerosos autores (484, 373, 345, 374, 420, 421, 485, 486, 78). Este fenómeno es muy sugestivo de la existencia, en el organismo, de sustancias endógenas capaces de modular la sensación nociceptiva y canalizar, en consecuencia, los efectos derivados de la aplicación de estímulos eléctricos propiciando, de alguna manera, la aparición de analgesia. En este sentido parecen apuntar los trabajos de Mayer & Hayes (375), Mayer & Price (376), Adams (2), Akil y cols. (9) y Hosobuchi y cols. (279), en los que mediante

la utilización de diversos protocolos de investigación, se sugiere la participación del componente opioide endógeno en la génesis de este tipo de analgesia, aunque Yaksh y cols. (628) señalan la existencia de otros componentes endógenos, de naturaleza no-opioide, capaces de mediar también este fenómeno. Sin embargo, la relación entre los péptidos opioides endógenos y la analgesia por estimulación eléctrica cobra mayor evidencia cuando las investigaciones llevadas a cabo por Akil y cols. (10, 11) por un lado y Hosobuchi y cols. (280) por otro, encuentran que la estimulación de estructuras talámicas periventriculares y de la sustancia gris periacueductal en pacientes con dolor de origen diverso, produce analgesia y se acompaña de un aumento considerable en los niveles de POE (beta-endorfina y encefalinas) en el tercer ventrículo y LCR; este aumento permanece no sólo durante la estimulación sino que se prolonga 20 o 30 minutos más.

De otro lado, Mayer & Price (376), Basbaum & Fields (45) y Fields & Basbaum (208) sostienen que la analgesia por estimulación, al igual que la analgesia obtenida con la administración sistémica de morfina o fármacos afines, obedece a la activación de circuitos neuronales que, tal y como se ha visto anteriormente, contienen ligandos endógenos. No obstante, cabe recordar, tal y como apunta Cerveró (111), que la analgesia inducida por la morfina no se debe únicamente a una acción supramedular de la misma sino que también obedece a una acción medular directa, lo cual resulta más evidente si la morfina se administra por vía epidural o intradural. Esta acción directa constituye precisamente la base del éxito alcanzado por las técnicas de administración raquídea de mórficos.

A.2) La Acupuntura, método clásico utilizado en China desde hace más de dos mil años para el alivio del dolor, se ha relacionado también con el sistema de los péptidos opioides endógenos. La eficacia de este método parece apoyarse más en una base científica -existencia de vías específicas para la transmisión nerviosa responsables de la aparición de analgesia- que en simples mecanismos de carácter hipnótico. Según Mayer y cols. (377), la acupuntura comporta la activación de un sistema endógeno de modulación nociceptiva responsable de los efectos analgésicos; este sistema es presumiblemente de naturaleza opioide ya que la naloxona es capaz de bloquear estos efectos.
Clement Jones y cols. (117) por su parte, comunican que, tras la aplicación de las agujas de acupuntura para tratar el dolor a una serie de pacientes con algias recidivantes, los niveles de beta-endorfina en el LCR aumentan de manera considerable. Sin embargo, la revisión efectuada por Han y Terenius (262) en 1982 acerca de los sustratos bioquímicos que pueden subyacer a la analgesia por acupuntura así como la comunicación de Chapman y cols. en 1983 (145) en la que, utilizando una metodología de trabajo muy parecida a la de Mayer y cols. (377), observan la incapacidad de la naloxona para revertir los efectos de la acupuntura, sugieren que ésta puede implicar sistemas operativos adicionales al de naturaleza opioide.
La sustitución de las agujas tradicionales por electrodos para estimulación eléctrica , da lugar a la aparición de una analgesia de carácter local que, al igual que la acupuntura clásica, depende del punto donde se aplica el es-

tímulo (23). Este método, conocido con el nombre de "electroacupuntura", ha sido objeto de numerosos estudios por Sjölund y cols. (532, 533), quienes la relacionan con los péptidos opioides endógenos. Esta relación parece reafirmarse gracias a los trabajos de Liu y cols. (348) y Ai y cols. (6). En el primero de estos trabajos los autores encuentran que la activación, por electroacupuntura, del núcleo magno del rafe da lugar a la aparición de analgesia mediada, probablemente, por la puesta en marcha de los circuitos inhibitorios descendentes. Ai y cols. por su parte, al estudiar los efectos de la eletroacupuntura a nivel de la sustancia gelatinosa en preparaciones de médula espinal de la rata, encuentran un aumento en el umbral de dolor que se acompaña de un aumento de sustancia P a nivel de las terminaciones nerviosas y de una disminución, al mismo nivel, de encefalinas. En base a estas observaciones sugieren que la analgesia por electroacupuntura puede obedecer, al menos parcialmente, a la liberación de encefalina de las neuronasy de opioides de la sangre que se unen a los receptores a nivel de las terminaciones aferentes primarias (inhibición presináptica) y a nivel de las neuronas de las láminas más profundas (inhibición postsináptica).

A.3) Numerosas observaciones sugieren que la percepción dolorosa disminuye considerablemente en presencia de situaciones de gran excitación o impacto emocional. Así por ejemplo, Colt y Spyropoulos (125) comunican el caso de un atleta que, a pesar de tener fracturadas ambas piernas, siguió corriendo ignorando aparentemente el dolor.

Por otra parte y tal como apunta Craig (134), se sabe hace ya tiempo que los soldados inmersos en el fragor de la batalla, pueden soportar niveles de dolor que en condiciones normales serían incapaces de tolerar. Estas observaciones, entre muchas otras, impulsan la realización de diferentes estudios con el objeto de valorar, tanto en animales como en hombres, el grado de percepción dolorosa en presencia de diversos factores estresantes manipulados de acuerdo a los intereses del estudio en cuestión. Así se encuentra que la aplicación de agua helada (77), factores coercitivos (22), shocks eléctricos (149) y ayuno forzado (361) disminuye sustancialmente la respuesta al dolor. Todos estos estudios muestran además que la analgesia inducida por el estrés es reversible por la naloxona, lo cual sugiere la participación de sustratos endógenos de naturaleza opioide en la inhibición de la sensación dolorosa, circunstancia apoyada también por los trabajos de Madden y cols. (356) en roedores y Willer y cols. (623) en seres humanos. Sin embargo, otros autores como Lewis y cols. (343), Janal y cols. (297), Terman y cols. (579) y Jorum (304) apuntan la involucración de otros sustratos, además de los péptidos opioides, en el fenómeno de la analgesia inducida por el estrés. En el trabajo de Lewis y cols. se encuentra que, la analgesia provocada en la rata tras la aplicación de un shock eléctrico continuo de 2.5mA de intensidad y durante 3 minutos, no es reversible por la naloxona mientras que la analgesia secundaria a la aplicación de un shock intermitente (1 cada 5) de la misma intensidad pero durante unos 20 - 30 minutos, sí es sensible a la acción de la naloxona y presenta tolerancia

a la estimulación repetida. Estas observaciones de Lewis permiten a Fields & Basbaum (209) exponer una serie de razonamientos importantes:

a) la activación del sistema de modulación opioide requiere un tiempo de latencia largo
b) no todas las acciones analgésicas a nivel del sistema nervioso central son mediadas por los POE
c) la duración del dolor o la de la exposición al agente estresante juega un papel importante en la activación de los sistemas moduladores
d) la activación de diferentes sustratos endógenos inhibitorios engloba factores de índole tan diversa que resulta extremadamente difícil el interpretar las conclusiones que apuntan los numerosos trabajos farmacológicos relacionados con el tema

Janal y cols. (297) por su parte, estudian los efectos desencadenados por el ejercicio intenso sobre la percepción dolorosa, el estado de humor y los niveles plasmáticos de ACTH, somatotropina, prolactina y beta-endorfina en 12 corredores de fondo. Sus resultados muestran una elevación significativa de los niveles plasmáticos antes aludidos, una vez finalizada la carrera, así como la aparición de hipoalgesia y euforia. Los efectos de la naloxona sobre la hipoalgesia post-carrera resultan contradictorios (revierte la hipoalgesia de carácter isquémico pero no la de naturaleza térmica) razón por la cual estos autores concluyen afirmando que las alteraciones inducidas por el ejercicio sobre la percepción dolorosa y el estado de humor no están mediadas exclusivamente por el sistema opioide endógeno.

En este mismo año (1984), Terman y cols. (579) señalan la existencia de una segunda forma de analgesia inducida por estrés y mediada por sustratos endógenos de naturaleza opioide En efecto, estos autores encuentran que la aplicación de un shock eléctrico continuo de 2.5mA de intensidad y durante un minuto, al igual que un shock de 2mA de intensidad y de tres minutos de duración, provoca la aparición de un estado de analgesia naloxona-reversible. Sin embargo, la analgesia secundaria a la aplicación de shocks continuos de 2.5 mA de intensidad y cuatro minutos de duración o de 3.5 mA de intensidad y tres minutos de duración no responde a la naloxona. Estos resultados parecen demostrar que la mediación del sistema opioide endógeno depende de la intensidad o duración del agente estresante; así, un shock continuo pero menos severo en intensidad o duración que el de Lewis, provoca una analgesia de carácter opioide mientras que un shock continuo más severo, tanto en intensidad como en duración, provoca una analgesia no mediada por el sistema opioide endógeno. Estos mismos autores, en un estudio llevado a cabo posteriormente (581), señalan que las diferentes formas de analgesia inducida por estrés y bajo la mediación opioide -shocks continuos de 2 y 2.5 mA de intensidad y duración respectiva de 3 y 1 minuto y shock intermitente de 2.5 mA y 20 minutos- comparten sustratos neuroquímicos comunes y un lugar de acción también común. No obstante, a pesar de las similitudes que ambas formas de analgesia presentan, existen ciertos aspectos que las diferencian. Así, mientras la analgesia secundaria a la aplicación prolongada de un shock intermitente parece depender de las encefalinas adrenales, de mecanismos co-

linérgicos centrales, de la integridad prosencefálica y de la renuncia del animal a defenderse al aprender que no puede huir del agente estresante. Por el contrario, la analgesia secundaria a la aplicación de shocks continuos parece involucrar únicamente los péptidos opioides de origen central, no se afecta por el bloqueo de los receptores colinérgicos (580) o por la descerebración, y parece depender, fundamentalmente, de las características físicas del agente empleado (579).

Esta complejidad de la analgesia por estrés que se desprende de los trabajos acabados de citar, se refuerza con las investigaciones de Jorum (304) quién observa que la exposición de una serie de ratas a un agente estresante moderado (15 minutos de vibración) provoca en algunas analgesia y en otras, hiperalgesia. De acuerdo con estas observaciones, Jorum sugiere que la modulación endógena puede, según los casos, aumentar o disminuir el umbral de sensibilidad frente al dolor.

GRUPO B

La utilización de naloxona, antagonista opiáceo por excelencia, constituye la metodología fundamental empleada por diversos autores para demostrar que la modulación de la sensación nociceptiva se apoya en la existencia de un sustrato bioquímico de naturaleza opioide. Sin embargo, debe señalarse, tal y como apunta Terenius (575). que gran parte de los datos obtenidos mediante dicha metodología son, en numerosas ocasiones, de carácter puramente circunstancial; por consiguiente, deben contemplarse con prudencia los resultados antes de sacar algún tipo de conclusión de los mismos.

Tal y como señala Terenius (575), Jacob es el primero en observar, mediante estudios experimentales llevados a cabo en roedores, la aparición de hiperalgesia tras la administración de naloxona; en base a ello hipotetiza que dicha acción obedece a la interferencia de la naloxona con sustancias endógenas encargadas de regular fisiológicamente la sensibilidad y percepción dolorosa.

Esta acción hiperalgésica es confirmada por autores como Frederickson y cols. (226) y negada por otros, Goldstein y cols. (241) en base a los resultados que obtienen experimentando también con animales.

Los estudios experimentales llevados a cabo en seres humanos también reportan inicialmente resultados contradictorios. Autores como El-Sobky y Grevert & Goldstein (575) no encuentran reducción en los umbrales de dolor tras la administración de naloxona a pacientes sanos sometidos a estimulación eléctrica o a dolor de tipo isquémico. Sin embargo, Grevert & Goldstein observan que los pacientes de su estudio presentan cambios de humor, aumento de la ansiedad y reacciones hostiles tras la administración de naloxona; todo esto lo atribuyen a un posible bloqueo del sistema opioide endógeno ya que la morfina, se sabe que afecta principalmente a la reacción frente al dolor que a los umbrales del mismo.

Esta acción de la morfina, unida al hecho de que las relaciones entre el dolor experimental y clínico pueden ser altamente equívocas como consecuencia del impacto emocional que suele acompañar a este último y del que el primero carece, impulsa a Levine (338) a estudiar los efectos de la naloxona en situaciones clínicas, observando que la administración de ésta

a pacientes tras la extracción de piezas molares, aumenta el nivel de dolor. En el mismo año, Levine y cols. (339) estudian, en pacientes con dolor tras la extracción de piezas dentarias, el efecto de la naloxona y placebo administrados según la técnica del doble ciego. Los pacientes que reciben el placebo se clasifican en dos grupos según el tipo de respuesta observada; los pacientes cuyo dolor disminuye o bién no experimenta cambios significativos, se catalogan de placebo + mientras que aquellos cuyo dolor aumenta, se califican de placebo -. La administración de 10 mg de naloxona no aumenta el dolor a los pacientes placebo - pero sí lo hace con los pacientes placebo +; esta acción de la naloxona alcanza su cénit a los 20 minutos y presenta una duración de alrededor 60 minutos. De acuerdo con estos resultados, Levine y cols. sostienen que la liberación de POE juega un papel importante en la analgesia mediada por placebo.

Un año más tarde, Levine y cols. (340), profundizando aún más en el estudio desarrollado anteriormente, encuentran que los pacientes placebo + experimentan analgesia tras la administración de dosis bajas de naloxona (0.4 y 2mg) e hiperalgesia con dosis altas (7,5 y 10mg); asímismo, observan que los pacientes con mayor dolor inicial presentan mayor probabilidad de responder al placebo de manera positiva.

Finalmente, en 1981, Levine y cols. (341) analizan los efectos de la administración, a pacientes sometidos a la extracción de piezas dentarias, de placebo y morfina a dosis crecientes (4 - 6 - 8 - 12mg) 1 hora despues de la administración del primer placebo (a las 2h del inicio de la intervención).

Al estudiar los resultados obtenidos, encuentran que los niveles de dolor a los 50 minutos de la administración del segundo placebo, son similares a los que se consiguen tras la administración de 4 o 6mg de morfina. Según ellos, estos datos parecen apoyar la existencia de algún mecanismo común para ambas formas de analgesia y sugieren que, tanto la administración de morfina como la de placebo, pueden activar un sistema intrínseco de modulación nociceptiva cuyo sustrato bioquímico es de naturaleza opioide.

En una línea parecida se expresan Grevert y cols. (250) al estudiar los efectos del placebo sobre el dolor, provocado experimentalmente mediante la aplicación de un torniquete a nivel del brazo -dolor de tipo isquémico-, en 30 voluntarios sanos. Siguiendo la metodología del doble ciego, la mitad de los pacientes reciben 10mg de naloxona 1h más tarde y la otra mitad, un segundo placebo que consiste en el vehículo diluyente de la naloxona. Los resultados obtenidos incluyen la aparición de analgesia secundaria a la administración del placebo y la disminución de estos efectos analgésicos en presencia de naloxona; en consecuencia, Grevert y cols. sugieren, al igual que Levine, la involucración del sistema opioide endógeno en el fenómeno de la analgesia inducida por placebo.

GRUPO C

La acción analgésica de los péptidos opioides endógenos ha sido evidenciada por numerosos autores (50, 349, 591, 202, 216, 429, 430) tanto en animales como en seres humanos. En general se acepta que la beta-endorfina es más potente y da lugar a una analgesia de mayor duración que las encefalinas

debido a su mayor resistencia frente a la degradación enzimática.

En 1976, Loh y cols. (349) administran beta-endorfina en la sustancia gris periacueductal de la rata y observan la aparición de efectos analgésicos, que persisten durante varias horas. Esta acción analgésica se recoge también en los trabajos de Tseng y cols. (591) con beta-endorfina y en los de Beluzzi y cols. (59) con encefalina. Feldberg & Smith (202) en 1977 y Foley y cols. (216) en 1979 apuntan conclusiones similares; sin embargo, estos últimos autores determinan los niveles de beta-endorfina en el LCR tras la administración endovenosa de 10mg a un paciente con linfoma histiocítico, no encontrando aumento en los niveles de la misma. De acuerdo con esto, sugieren que la penetración hemato-encefálica de la beta-endorfina administrada endovenosamente resulta poco importante. Esta opinión no es compartida por otros autores (37, 234, 284, 381, 469) de la misma manera que existen diversos autores que sostienen su validez (404, 626); no obstante, cabe señalar que estos últimos autores, lo que defienden fundamentalmente es el origen central de la beta-endorfina al observar en sus estudios una falta de correlación entre los niveles de endorfina plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, según apuntan Banks & Kastin (37), la falta de correlación entre los niveles plasmáticos y centrales no demuestra, al igual que una correlación positiva entre ambos, el no paso o el paso de una sustancia determinada a través de la barrera hematoencefálica.

Oyama y cols. (429, 430) por su parte, sostienen las propiedades analgésicas de la beta-endorfina en base a una serie de estudios llevados a cabo en seres humanos. La administración intratecal de 3 mg de beta-endorfina humana sintética en 14 pacientes con dolor de origen neoplásico da lugar a un alivio intenso y duradero. El efecto analgésico se instaura a los 5 minutos de la inyección y la duración del mismo oscila entre 22 y 73 horas. Aunque algunos pacientes presentan euforia y somnolencia o amodorramiento, ninguno aqueja complicaciones tales como depresión respiratoria, hipotensión, nauseas o rigidez muscular.

De otro lado, la administración de 3 mg de beta-endorfina sintética disuelta en 10 cc de suero salino fisiológico por vía epidural, comporta la aparición de analgesia aproximadamente a los 30 minutos de la inyección. En este caso, la duración del efecto analgésico es algo más corta que tras la administración intratecal, oscilando alrededor de las 20 horas.

En consecuencia, estos autores concluyen afirmando que la eficacia analgésica de la beta-endorfina parece fuera de toda duda.

GRUPO D

Este grupo engloba una serie de estudios realizados por diversos autores en los que, mediante la determinación de los niveles de péptidos opioides endógenos, tanto en el plasma como en el sistema nervioso central, especialmente en el LCR, intentan establecer una relación entre dichos niveles y el grado de dolor. No obstante, antes de entrar de lleno en el comentario de tales estudios, conviene precisar una serie de conceptos acerca de las interacciones dinámicas entre ambos compartimentos, el central y el periférico.

La producción de péptidos a nivel central y periférico implica la existencia de un mecanismo que permita a estas sustancias atravesar la barrera hematoencefálica y establecer una comunicación efectiva entre ambos compartimentos. En general, si el paso a través de la barrera hematoencefálica ocurre con normalidad, cabe esperar una correlación entre los niveles en sangre y LCR. No obstante, para que la correlación tenga validez, el LCR debe extraerse de los ventrículos o bien de la fosa posterior, ya que el LCR obtenido a nivel lumbar refleja el grado de metabolismo espinal con mayor fidedignidad que el del metabolismo cerebral. De otro lado, la existencia de una correlación positiva entre el plasma y el LCR no prueba que la sustancia, en este caso, los péptidos, cruce la barrera hematoencefálica. Unas explicaciones alternativas pueden ser que los niveles del péptido a ambos lados de la membrana varíen en respuesta a determinados estímulos o bien que la elevación de los niveles en uno de los compartimentos estimule la producción y liberación en el otro. Asímismo, la falta de correlación entre los niveles plasmáticos y LCR o la imposibilidad de observar un aumento en los niveles del péptido en el LCR tras la infusión periférica del mismo (498, 216) no descarta en absoluto el paso a través de la barrera hematoencefálica. Entre las razones que aducen Banks & Kastin para ello cabe citar la gran variabilidad de los ensayos realizados, el pequeño número de muestras examinado, los posibles efectos de la anestesia sobre los niveles tanto en plasma como en LCR, la contribución del sistema nervioso central a los niveles observados en plasma, la existencia de un posible circuito de retroalimentación negativo que frena la producción central a medida que

el péptido procedente de la perifería penetra en el sistema nervioso central, el grado de aclaramiento, degradación o secuestro del péptido a nivel central que exceden al grado de penetración de éste y finalmente,el lapso de tiempo que transcurre antes de que las alteraciones en el nivel periférico se reflejen a nivel del sistema nervioso central.

De acuerdo también a las observaciones efectuadas por estos autores, cabe apuntar la existencia de tres mecanismos mediante los cuales, las diversas sustancias pueden atravesar la barrera hematoencefálica:

a) penetración a través de poros y pinocitosis
b) existencia de un transportador saturable
c) penetración a través de la membrana

Según Banks & Kastin (37), la mayor parte de los péptidos cruzan la barrera hematoencefálica siguiendo un mecanismo de penetración a través de la membrana mientras que algunos lo hacen por mecanismos saturables; la penetración por los poros o pinocitosis parece ser poco importante.

Entre las conclusiones apuntadas por estos autores cabe destacar las siguientes:

1) Los péptidos atraviesan la barrera hematoencefálica en pequeñas cantidades
2) El paso es bidireccional, es decir, desde el SNC a la circulación sistémica y de ésta al SNC
3) Este paso explica, al menos en parte, la correlación existente para algunos péptidos, entre los niveles plasmáticos y los del LCR
4) La penetración representa, probablemente, un mecanismo fisiológico importante para la coordinación de las funciones a ambos niveles, central y periférico

El paso, a través de la barrera hematoencefálica, de las diferentes sustancias que se analizan en este estudio, viene apoyada por diferentes trabajos.

Stern & Hadzovic (549) y Stewart y cols. (550) sostienen, al analizar los resultados obtenidos con la administración periférica de sustancia P a los ratones, que esta sustancia atraviesa la barrera hematoencefálica, lo cual explica la aparición de efectos centrales tales como la analgesia.

Carroll y cols. (103) por su parte, demuestran que el cortisol libre, no unido a las proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hematoencefálica en proporción a su concentración en el plasma; el coeficiente LCR/Plasma es de aproximadamente 0.05.

Clemens & Sawyer (116) observan que la administración endovenosa de Prolactina da lugar a la aparición de niveles aumentados de la misma en el LCR, lo cual prueba el paso de la misma a través de la barrera que separa ambos compartimentos.

La penetración de la calcitonina se pone de manifiesto gracias a los trabajos de Becker y cols. (50) y Pavlinac y cols. (440) los cuales evidencian presencia de calcitonina en el LCR del hombre tras la administración periférica de esta sustancia; sin embargo, Pavlinac y cols. no observan correlación entre los niveles de calcitonina en plasma y en LCR (cabe recordar aquí las observaciones apuntadas por Banks & Kastin al respecto)

El paso de la beta-endorfina a través de la barrera hematoencefálica se apoya en numerosas comunicaciones. Pezalla y cols. en 1978 (447) observan presencia en LCR de beta-endorfina, beta-lipotropina y alfa-MSH tras la administración periférica de las mismas, observación que Kastin y cols. (310) corroboran y hacen extensible a diversos péptidos como por ejemplo el DSIP (péptido inductor del sueño delta).

En 1980, Houghten y cols. (284) y Merin y cols. (381) demuestran el paso de beta-endorfina, tras la administración, en conejos, de una perfusión endovenosa de la misma. Sin embargo, sólo detectan presencia de beta-endorfina en el LCR extraído de la cisterna magna y a nivel del hipotálamo, no advirtiendo trazas de la misma a nivel delos hemisferios cerebrales. Por otra parte, Houghten y cols. sólo detectan la beta-endorfina a los 60 minutos de iniciada la perfusión, lo cual parece corroborar las impresiones de Banks & Kastin (37) acerca del tiempo que precisan los niveles plasmáticos para reflejarse a nivel central.

En este mismo año, Rapoport y cols. (469) comunican la presencia, en el espacio extracelular del cerebro de la rata, de 4 análogos sintéticos de la beta-endorfina administrados previamente por vía endovenosa.

En 1982, Gerner y cols. (234) encuentran, tras administrar a unos pacientes con alteraciones depresivas, una infusión de beta-endorfina endovenosa durante 30 minutos, un aumento significativo de ésta en el LCR

Al contrario que en el trabajo de Foley y cols.(216), donde los autores examinan los niveles de beta-endorfina intraventricular tras la administración de 10mg endovenosos en bolo de dicho péptido, los estudios que se acaban de citar incluyen dosis mucho más altas y en general, administradas en forma de perfusión. De ello parece desprenderse que el posible paso de un péptido a través de la barrera hematoencefálica, sólo puede verificarse con fidedignidad si se utilizan dosis farmacológicas elevadas. Esto explicaría, por otra parte, las observaciones apunta-

das por Rossier y cols. (498), Steinbrook y cols. (547) y Arnold y cols. (28) en el sentido de que los aumentos de beta-endorfina a nivel plasmático no corren paralelos a los niveles que se detectan en el LCR. En todos estos estudios, los aumentos plasmáticos de beta-endorfina son, probablemente, de magnitud insuficiente como para acarrear aumentos paralelos a nivel central.

Finalmente, Carr y cols. (102) demuestran, mediante el empleo de una metodología altamente sofisticada, la existencia de reflujo de beta-endorfina plasmática al LCR; en consecuencia, apuntan que los niveles de beta-endorfina en plasma pueden contribuir a modificar los niveles de esta sustancia en el compartimento central.

De otro lado, Rossier y cols. (498) encuentran, trabajando sobre ratas, que la aplicación de un shock eléctrico de 1mA de intensidad repetido 12 veces por minuto da lugar a un aumento de beta-endorfina plasmática y una disminución de ésta a nivel hipotalámico, determinadas ambas por radioinmunoensayo. En base a esto sugieren que la analgesia puede obedecer a un aumento de secreción de beta-endorfina hipofisaria a la sangre mientras que la disminución de la misma a nivel hipotalámico puede reflejar la liberación de beta-endorfina en las terminaciones nerviosas hipotalámicas como consecuencia del estímulo anteriormente citado.

Así pues, aceptando el paso hematoencefálico de las sustancias peptídicas y las interacciones dinámicas,que entre ambos compartimentos pueden suscitarse, no resulta extraño, tal y como apunta Terenius (575), que los niveles de endorfinas en ambas localizaciones puedan reflejar la actividad de dichos sustratos

a nivel del sistema nervioso central.

En consecuencia, la determinación de tales niveles, tanto en plasma como en LCR, puede constituir un procedimiento útil para valorar la participación de estos sustratos endógenos en la modulación de la sensación nociceptiva, tanto a nivel experimental como clínico.

Así, Almay y cols. (20) analizan, en 1978, los niveles de endorfinas en el LCR de una serie de pacientes con dolor crónico; sus resultados muestran que dichos niveles son más bajos en los pacientes con dolor crónico de origen orgánico que en los que presentan dolor de naturaleza psicógena.

En el mismo año, Von Knorring & Almay (320) encuentran una correlación franca entre los niveles de endorfinas en LCR y el grado de percepción dolorosa medido con la determinación del umbral al dolor

En 1979, Terenius & Wahlstrom (576) efectúan una revisión sobre las relaciones entre dolor clínico y endorfinas y concluyen afirmando que los pacientes con dolor presentan niveles en LCR más bajos que los pacientes sin dolor, afirmación que Almay y cols. (21) corroboran un año más tarde al estudiar una población de pacientes con dolor crónico.

En trabajos más específicos sobre dolor postoperatorio, Tamsen y cols. (563, 567) observan una relación inversa entre los niveles preoperatorios de endorfinas (Fracción I) en LCR y las concentraciones medias de dolantina en LCR, sugiriendo en ambos estudios,que los pacientes con los niveles preoperatorios más bajos, requerirán mayores cantidades de analgésico para conseguir un alivio efectivo del dolor que padecen.

En el segundo de los trabajos (567), observan además que los pacientes con concentraciones de dolantina en LCR superiores a 200 ng/ml, presentan una mayor disminución en los niveles de sustancia P en LCR que aquellos con concentraciones inferiores a 200 ng/ml. Estos resultados parecen reafirmar el papel relevante que desempeñan las endorfinas en la modulación nociceptiva y corroboran, de alguna manera, la hipótesis formulada por Jessel & Iversen sobre la inhibición, que sobre la liberación de sustancia P, ejercen los opiáceos, tanto "in vitro" como "in vivo".

Puig y cols. (462) por su parte, al determinar los niveles de endorfinas en el LCR de pacientes con dolor crónico y dolor postoperatorio, encuentran en ambos casos unos valores medios más bajos en relación con los que presentan un grupo de pacientes sin dolor sometidos a intervención quirúrgica bajo anestesia intradural. Cabe destacar sin embargo, que los niveles de endorfinas más bajos corresponden al grupo de pacientes postoperados, lo cual parece sugerir una relación entre los niveles de estas sustancias y el dolor experimentado tras la intervención quirúrgica, aunque no puede descartarse, concluye Puig, que la depleción de endorfinas a nivel del sistema nervioso central se deba a otros factores relacionados con el acto quirúrgico-anestésico.

La posibilidad, apuntada por Puig y cols., de que la alteración en los niveles de endorfinas pueda obedecer a diversos factores, ya podía observarse, de alguna manera, en el trabajo de Mueller (394) sobre ratas. Este autor encuentra que la magnitud de las alteraciones experimentadas por la beta-endorfina plasmática en respuesta a la aplicación de diversos estímulos,

está en relación con la naturaleza del estímulo; no obstante, existen diferentes estímulos capaces de provocar aumentos parecidos en los niveles de beta-endorfina plasmática. Según apunta Mueller, la aplicación de un estímulo determinado puede provocar la liberación de beta-endorfina pituitaria no sólo a la circulación sistémica, sino también a las estructuras centrales por medio de un transporte retrógrado a cargo de la circulación portal hipofisaria. En consecuencia, la cantidad de beta-endorfina transportada directamente por este sistema desde la hipófisis al cerebro, puede no reflejarse claramente a nivel plasmático. De otro lado, la estimulación nociceptiva o estresante puede aumentar la actividad de las neuronas cerebrales que utilizan la beta-endorfina como neurotransmisor y de esta manera, influenciar la nocicepción de modo independiente a la liberación de beta-endorfina hipofisaria. De todo ello se desprende que la estimulación nociceptiva provoca la liberación de beta-endorfina y que ésta es capaz de modular la nocicepción por múltiples mecanismos además de la secreción hipofisaria; por consiguiente, los niveles plasmáticos de beta-endorfina pueden no correlacionarse con el grado de dolor, de la misma manera que los niveles centrales pueden no reflejar con exactitud, el grado de modulación que sobre la sensación nociceptiva, ejercen estos péptidos endógenos.
Cleeland y cols. (115) por su parte determinan los niveles de beta-endorfina en LCR que presentan una serie de pacientes con dolor por hernia discal y candidatos a mielografía. Encuentran que los niveles de endorfina están en relación inversa al grado de dolor, es decir, a más dolor niveles más bajos, observación que ya había apuntado Kangilaski (309) en pacientes con

dolor artrítico. Sin embargo, no encuentran relación entre la intensidad del dolor y el estado emocional ni entre éste y el nivel de beta-endorfina. Ello sugiere, según Cleeland, que la disminución del dolor, reflejada por los niveles de beta-endorfina a nivel del LCR lumbar, es relativamente independiente del estado de humor del paciente.

La relación entre los péptidos opioides endógenos y el dolor también se pone de manifiesto en una serie de trabajos que determinan los niveles plasmáticos de estas sustancias.

Cohen y cols. (122) encuentran correlación entre los niveles plasmáticos de beta-endorfina peroperatoria y el consumo de morfina durante las primeras 24 horas del postoperatorio; esta correlación se hace extensible a los valores de beta-endorfina preoperatorios: los pacientes con valores bajos tienden a consumir más analgésicos que los pacientes con valores altos. Ante estos resultados, Cohen sugiere que los niveles plasmáticos reflejan una excitación del sistema nervioso central que puede involucrar a los péptidos opioides endógenos; esta excitación juega un papel muy importante en la adaptación del ser humano al estrés, incluyendo la analgesia. Así, los pacientes con niveles de beta-endorfina plasmática bajos, necesitarán mayores dosis de morfina para activar un sistema opioide endógeno relativamente poco activado por el estrés.

Dingwall (169) por su parte, encuentra, en una serie de pacientes sometidos a toracotomía y que reciben papaveratum para la analgesia postoperatoria, un aumento en las concentraciones plasmáticas de met-encefalina en el caso de los pacientes con dolor más bajo, mientras que los que presentan niveles de dolor considerables, las concentraciones son, por el contrario, bajas.

Finalmente, Szyfelbein y cols. (556) determinan los niveles plasmáticos de beta-endorfina en una serie de niños quemados con edades que oscilan entre los 8 y 17 años. Las muestras correspondientes se extraen antes y después de una serie de maniobras que incluyen la limpieza, desbridamiento y vendaje de las quemaduras; la valoración del dolor se realiza con la ayuda de un termómetro en forma de escala numérica graduada a cuyos extremos figuran las palabras "no dolor" y "máximo dolor imaginable" y se determina antes de cada extracción y varias veces durante las maniobras anteriormente citadas. Al analizar los resultados obtenidos, encuentran una relación inversa significativa entre los niveles de beta-endorfina en plasma y la magnitud media del dolor (promedio de las determinaciones efectuadas durante las maniobras de aseo); a más dolor menor concentración de beta-endorfina plasmática.

A tenor de todas estas comunicaciones, parece existir una relación franca entre los niveles de péptidos opioides endógenos en plasma o LCR y el grado de dolor experimentado por animales de experimentación o seres humanos afectos de patología diversa. Sin embargo, autores como Dodson (XVII) o Bullingham (97),en base a diversos estudios revisados, se muestran algo escépticos ante la posible relevancia de dicha relación. Cabe apuntar aquí que las posibles discrepancias mostradas por los estudios revisados por estos autores, se deban quizá a que no contemplan la existencia de un ritmo circadiano del dolor, lo cual puede contribuir a la alteración de los resultados. En efecto, Procacci y cols. (458) apuntan, de acuerdo a sus investigaciones sobre el umbral de dolor en seres humanos, que

en el hombre, la mayor tolerancia al dolor aparece durante la mañana y disminuye hacia la tarde y la noche. Esta observación de Procacci parece corroborarse, de alguna manera, gracias a los trabajos de Naber y cols. (398) en los que se evalúa la actividad opioide en el plasma humano y en el LCR de monos a intervalos de 2 horas durante 24 horas seguidas. Esta actividad, expresada por los niveles de encefalinas, muestra, tanto a nivel plasmático como en LCR, una variación considerable en el tiempo; los valores más altos corresponden a las horas de la mañana, cuando el hombre es más tolerante al dolor. Esta relación entre el ritmo del dolor y los péptidos opioides endógenos parece hacerse extensible al cortisol, tal y como apuntan Domzal y cols. (173), al analizar las concentraciones plasmáticas del mismo en una serie de pacientes con diferente ritmo circadiano doloroso.

Estas observaciones aparecen también en el animal. Así, Frederickson y cols. (220) encuentran, al estudiar las reacciones de las ratas frente a una serie de estímulos nociceptivos, que los animales son más tolerantes al dolor a partir de las primeras horas de la tarde (16h) aumentando esta tolerancia a medida que se acerca la noche; por el contrario, parecen ser muy sensibles durante las primeras horas de la mañana. Asímismo, observan que la eficacia de la naloxona para desencadenar un estado de hiperalgesia coincide con las horas de máxima tolerancia al dolor, sugiriendo una secreción elevada de péptidos opioides endógenos en estas horas. Esta sugerencia es confirmada posteriormente por Wesche & Frederickson (619) al observar en roedores, una correlación entre los niveles cerebrales de met-encefalina y la capacidad del animal para sostener

la estimulación nociceptiva; estos niveles alcanzan su máxima expresión por la tarde, coincidiendo con las horas en que el animal parece ser más tolerante frente al dolor.

La hipótesis formulada por Frederickson y cols. (220) y avalada posteriormente por estas observaciones de Wesche, parece alcanzar mayores cotas de credibilidad cuando Naber y cols. (399) demuestran, en las ratas, que los receptores opioides cerebrales también presentan un ritmo circadiano. Las diferencias observadas en el transcurso de 24 horas, consisten en un aumento de los sitios de "binding" para los diferentes péptidos opioides; esta disponibilidad es mayor, al igual que sucedía anteriormente con el fenómeno de tolerancia, a medida que se acerca la noche.

En consecuencia, parece que la capacidad para tolerar el dolor no depende sólo de un aumento en la secreción de péptidos opioides endógenos sino que también está influenciada, al menos en el animal, por un aumento en el número de receptores disponibles para que aquéllos puedan ejercer sus efectos.

En definitiva, todas las comunicaciones citadas con anterioridad parecen aportar una evidencia considerable acerca de la existencia, tanto en el animal como en el hombre, de un sistema endógeno capaz de modular la sensación nociceptiva.

En la actualidad se acepta pues, en base a numerosas aportaciones de índole anatómica, electrofisiológica y farmacológica, la existencia de un sistema analgésico endógeno cuya activación, por estimulación eléctrica, estrés, dolor y administración de opiáceos, sistémica o intracerebralmente, pone en marcha una serie de circuitos descendentes inhibitorios que contribuyen a modular la transmisión nociceptiva en el asta posterior medular

A nivel bioquímico, este sistema presenta dos componentes fundamentales:

a) componente opioide: integrado especialmente por las encefalinas

b) componente aminérgico: integrado por la noradrenalina y la serotonina

cuyas acciones son probablemente sinérgicas y aditivas.

*Cabe apuntar la existencia de un tercer componente, el colinérgico, el cual, según Chiang & Zhuo (150), participa en la analgesia inducida por la administración sistémica de morfina. El origen de este sistema se situaría en la región parabraquial de la protuberancia proyectándose desde ahí hasta el nivel medular, donde contribuiría a la modulación nociceptiva.

Desde el punto de vista anatómico, este sistema analgésico endógeno presenta, según el esquema propuesto inicialmente por Basbaum & Fields (45), Fields & Basbaum (208), 3 niveles de actuación esenciales:

a) mesencéfalo: todos los autores están de acuerdo en el papel descollante que desempeña la sustancia gris periacueductal (SGP) como punto inicial de activación del sistema. La activación de la sustancia gris periacueductal y periventricular por estimulación eléctrica da lugar a efectos analgésicos (484, 373, 8, 345, 374, 420, 375, 376, 2, 9, 279, 181) al igual que la administración sistémica o intracerebral directa de morfina (8, 43, 376, 630, 632, 62, 342, 111, 463, 464), siendo ambas formas de analgesia susceptibles a la acción de la naloxona.

   La SGP es por otra parte, muy rica en receptores opioides (31, 327, 445, 209, 464) y péptidos opioides endógenos, con

cuerpos celulares ricos en encefalinas y dinorfina y terminales hipotalámicas ricas en beta-endorfina (0, 72, 97, 163, 209, 507 578, 594, 601, 612).

La sustancia gris periacueductal ejerce sus influencias fundamentalmente sobre el núcleo magno del rafe, tal y como muestran estudios de caracter anatómico (43, 45, 228, 475), electrofisiológico (524) y estimulativos o farmacológicos (56, 57, 207).

b) bulbo: el núcleo magno del rafe representa un escalón fundamental en la actividad inhibitoria descendente del sistema analgésico endógeno. Ello obedece en primer lugar a las conexiones citadas anteriormente así como a las que él establece con el asta medular a través del fascículo dorsolateral (45). La participación de este fascículo en la transmisión descendente de los impulsos inhibitorios procedentes del nivel bulbar se pone de manifiesto en el trabajo de Basbaum y cols. (44) al demostrar estos autores que la lesión bilateral de dicho fascículo bloquea los efectos antinociceptivos desencadenados por la estimulación eléctrica de la SGP o por la administración sistémica de morfina. Posteriormente, Barton y cols. (42) comunican que las lesiones en los cuadrantes anteriores de la médula espinal de la rata también impiden la acción antinociceptiva de la morfina, corroborando la evidencia anatómica apuntada por Gebhart en su revisión (232) de que las eferencias bulboespinales son conducidas tanto por los fascículos dorsales como ventrales. Asímismo, la estimulación eléctrica del núcleo magno del rafe da lugar a la aparición de efectos antinociceptivos marcados (421, 206, 180, 177, 303) al igual que la administración local (168, 177), intracerebral y sistémica (36, 208) de morfina.

La existencia de terminales encefalinérgicas a nivel del núcleo magno del rafe se pone en evidencia gracias a diversos estudios (507, 594) y su mediación parece demostrarse al comprobar que la administración de naloxona en este núcleo atenúa la acción analgésica de la morfina sistémica (168) y antagoniza la antinocicepción producida por la estimulación eléctrica del mismo (422). Por otro lado, los efectos analgésicos de la morfina se previenen o impiden en presencia de lesiones a nivel del núcleo magno (459, 629). Por otra parte, el núcleo magno del rafe es muy rico en neuronas serotoninérgicas (45, 209, 232, 376, 40, 463, 464, 632) y la destrucción de tales neuronas impide los efectos analgésicos de la morfina (386); la estimulación del núcleo magno del rafe provoca un aumento de liberación de serotonina extracelular a nivel del asta posterior medular (491) y a nivel del LCR (Besson:0) ; esta liberación, y por consiguiente, la analgesia resultante de la misma, puede antagonizarse con la administración de antagonistas serotoninérgicos (521) Otras localizaciones anatómicas importantes son los núcleos reticulares giganto y paragigantocelular así como el locus coerúleus, que también establecen conexiones con la sustancia gris periacueductal y el asta posterior medular. Estos núcleos (locus coeruleus incluido) son la fuente principal de noradrenalina, el otro sustrato bioquímico envuelto directamente con la actividad inhibitoria descendente del sistema analgésico endógeno. Como ya se ha comentado anteriormente en profundidad, existen múltiples trabajos que demuestran la importancia de tales estructuras en la analgesia por estimulación, estrés o por administración de morfina, sistémica o intracerebralmente. Así pues, los núcleos magno del rafe, giganto y paragigantocelular y el locus coeruleus constituyen el segundo escalón fundamental

de actuación del sistema analgésico endógeno.

c) nivel espinal: el asta posterior medular constituye el destino final de las vías inhibitorias descendentes; a este nivel tiene lugar la modulación definitiva de la sensación nociceptiva. Esta modulación puede producirse, según Puig (463) a través de circuitos inhibitorios locales de naturaleza encefalinérgica o por medio de la activación del sistema analgésico endógeno. Por otra parte, el asta posterior medular es muy rica en receptores opioides (30, 97, 463, 464, 578, 592, 640, 110, 111) y péptidos opioides endógenos(97, 163, 463, 464, 110, 111, 507, 578, 601, 612,0, I, XVII). Aunque como apunta Puig (463), el mecanismo íntimo de acción del sistema analgésico opioide espinal no se conoce con exactitud, parece ser que las vías inhibitorias descendentes, tanto de naturaleza opioide como aminérgica, ejercen su influencia tanto a nivel presináptico sobre los aferentes primarios en las láminas superficiales del asta posterior, como a nivel postsináptico, sobre las neuronas de proyección ascendente. A nivel presináptico, la acción analgésica se debería, al menos en parte, a la inhibición de la liberación de sustancia P por los aferentes primarios en respuesta a la estimulación nociceptiva.

En condiciones normales, este sistema modulador descendente permanece inactivo (464) y el hecho de que la mayor parte de las neuronas de los núcleos bulbares se vean afectadas con mayor consistencia por estímulos nociceptivos (209), sugiere que una de las funciones principales de este sistema es la de constituir una especie de circuito trans-sináptico de retroalimentación destinado a regular la transmisión nociceptiv

vehiculizada primordialmente por los fascículos espinotalámicos. Estos fascículos establecen a su vez conexiones con el sistema analgésico endógeno descendente de manera indirecta, a través del núcleo reticular gigantocelular, con el núcleo magno del rafe y la SGP (209, 40) y de manera directa con la SGP (101), cerrándose de este modo el circuito. Así, en presencia de estrés (angustia, miedo etc..) y/o dolor, este sistema se activa y ejerce sus influencias inhibitorias sobre la transmisión nociceptiva a nivel del asta posterior medular (Figura nºXXXVII).

Sin embargo, tal y como apuntan Lewis y cols. (0), la existencia de múltiples receptores opioides y no-opioides, la presencia de numerosas sustancias bioquímicas involucradas en la transmisión y modulación nociceptiva, las interacciones entre los diferentes sistemas bioquímicos y la participación de estructuras superiores como la corteza y el sistema límbico, impiden, por el momento, que los mecanismos de modulación nociceptiva se hayan esclarecido totalmente. Se precisan muchos más estudios que especifiquen el papel que desempeñan cada una de las estructuras anatómicas en la modulación nociceptiva, las acciones de los diferentes sustratos bioquímicos y las influencias, que sobre dicha modulación, pueden ejercer las áreas cerebrales relacionadas con el aspecto emocional del dolor.

BASES PSICOLOGICAS DEL DOLOR

El dolor como concepto ha experimentado, a lo largo de la historia, numerosas transformaciones. En la antigua Grecia, Aristóteles consideraba el dolor como una pasión del alma, un sentimiento negativo opuesto al del placer. La caracterización del dolor como un proceso fundamentalmente emotivo prevalece unos dos mil años hasta que, a principios del siglo XIX, tal y como apunta Bonica (83), Magendie y Bell demuestran que las raíces posteriores de los nervios espinales se relacionan exclusivamente con la función sensitiva, mientras que las anteriores lo hacen con la función motora. En 1840, Mueller postula su famosa teoría de la "Doctrina de las Energías nerviosas específicas", según la cual, cada nervio sensitivo conduce una forma concreta de energía específica para cada sensación. A partir de aquí, el dolor pasa a considerarse únicamente como sensación física captada por unos receptores determinados y transmitida al cerebro por una fibras nerviosas altamente especializadas. El avance de las ciencias neurobiológicas contribuye a destacar la dimensión física del dolor mientras que las cualidades afectivas del mismo permanecen relegadas a un segundo término.

En 1956, Beecher (51) apunta que la reacción al dolor determina el grado de sufrimiento del individuo; la manera de reaccionar frente al dolor depende de la personalidad del sujeto y de los cambios emocionales que experimenta éste en presencia de aquél. Estas observaciones conducen al mismo Beecher, tres años más tarde, en 1959, a considerar el dolor como una entidad integrada por dos componentes: el estímulo físico y la traducción psicológica de esta sensación física que determina el componente reactivo. A pesar de que el estímulo pueda permanecer constante, el grado de dolor experimentado varía según el individuo y el momento.(53)

La importancia de los factores emocionales se pone de manifiesto al enunciar Melzack & Wall, en 1965, la "Teoría del control de la puerta" (378). De acuerdo con sus postulados, el fenómeno doloroso se contempla como una experiencia fundamentalmente emocional e integrado por dos componentes: el componente físico, cuyas características vienen definidas por el tipo y la intensidad de la sensación experimentada y el componente psicológico integrado por factores de índole emocional, cognitiva y motivacional. El componente físico, al igual que cualquier otra modalidad sensorial,es discriminable en espacio, tiempo e intensidad y permite, gracias a sus conexiones corticales, identificar la naturaleza de la agresión. El componente psicológico por su parte, posee sus propios mecanismos neurofisiológicos e involucra unas determinadas áreas supraespinales que determinan la reacción o el comportamiento del sujeto frente a la agresión. Desde el punto de vista de la Teoría del control de la puerta, el influjo físico nociceptivo puede activar unos sistemas de control central que contribuyen a facilitar o inhibir dicho influjo. Estos sistemas centrales, en relación estrecha con los factores emocionales, cognitivos y motivacionales, envían una serie de impulsos descendentes hasta la médula espinal donde ejercen una actividad modulatoria de la transmisión nociceptiva procedente de la perifería. En consecuencia, las características del influjo físico serían, de alguna manera, reactivas a los mecanismos psicológicos, lo cual pone de relieve la preponderancia del componente emocional en la percepción del fenómeno doloroso.

Aunque los mecanismos neurofisiológicos en que se apoya la

teoría formulada por Melzack & Wall han sido ampliamente rebatidos (411), los conceptos fundamentales de la misma permanecen aún vigentes (618).

La importancia de los factores emocionales vuelve a ser destacada por Beecher (54) en 1969, al apuntar que el efecto placebo aumenta en presencia de ansiedad. Si se tiene en cuenta, prosigue Beecher, que el placebo puede aliviar el dolor en aproximadamente un 35% de los pacientes, resulta innegable la contribución de dichos factores sobre la magnitud de la percepción dolorosa.

En 1974, Johnson & Rice (301) demuestran, tras estudiar la experiencia dolorosa en 52 sujetos sanos sometidos a un dolor experimental de tipo isquémico, que éstos son capaces de valorar de manera independiente, la sensación física propiamente dicha y el transtorno emocional acompañante. En base a ello proponen que en el contexto clínico, la medicación se ajuste de la siguiente manera:

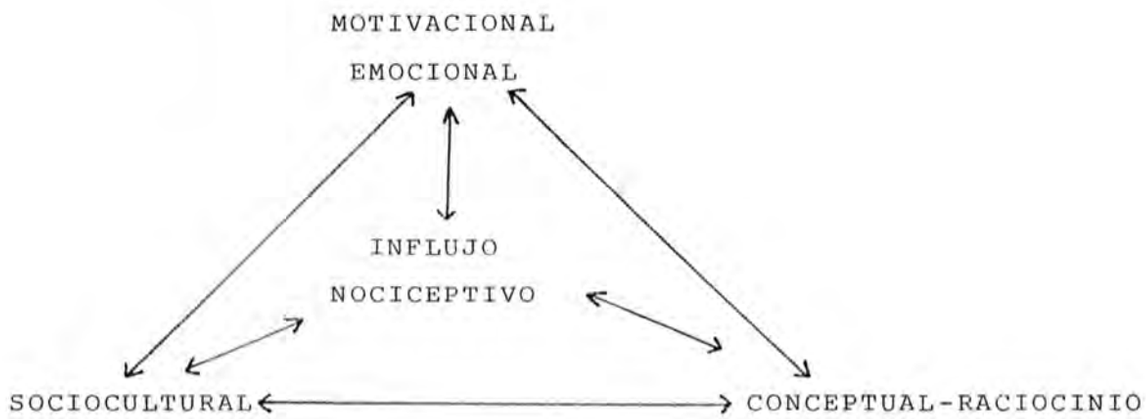
1) pacientes con sensación física y transtorno emocional importantes: los fármacos de elección son los narcóticos
2) pacientes con sensación física intensa pero poco afectados emocionalmente: los fármacos de elección son los antiinflamatorios tipo ácido acetil-salicílico
3) pacientes con sensación física ligera pero con transtorno emocional importante: los fármacos de elección son los ansiolíticos o sedantes
4) pacientes con sensación física y transtorno emocional ligeros: no deben recibir medicación alguna

Estas sugerencias formuladas por Johnson & Rice resultan muy interesantes si se tiene en cuenta que el dolor, especialmente el de carácter agudo, suele acompañarse de emociones (83, 144).

Las emociones que suelen aparecer de manera concomitante con el dolor son la ansiedad, el miedo y la depresión (134). La ansiedad constituye uno de los problemas más relevantes dentro del contexto quirúrgico (144) y al estudiar el dolor secundario a una intervención quirúrgica debe tenerse en cuenta que la respuesta del paciente no está sólo condicionada por el daño tisular, sino que viene también influenciada por la situación personal y social en que se encuentra el paciente a consecuencia de aquélla. La magnitud de esta problemática no obedece sólo a la presencia de ansiedad, miedo o depresión, sino que incluye otros factores tales como el raciocinio, capacidad de discernimiento y actitud mental frente a la situación generada. Todo ello puede entenderse mejor si se considera a la experiencia dolorosa como un fenómeno multidimensional integrado, según Chapman (144) por cuatro dimensiones fundamentales:

1) sensación física nociceptiva
2) dimensión emocional-motivacional
3) dimensión conceptual y de raciocinio
4) dimensión socio-cultural

entre las cuales se establece una interrelación dinámica tal y como puede verse a continuación:



La dimensión física constituye el núcleo de la experiencia dolorosa; está integrada por las estructuras anatómicas encargadas de la recepción y transmisión del estímulo nociceptivo hacia los centros corticales superiores y define el denominado componente "discriminativo-sensorial" del dolor. Este componente permite valorar la intensidad de la agresión,así como su identificación temporo-espacial.

La dimensión emotivo-motivacional incluye las alteraciones afectivo-emocionales que acompañan al dolor y los cambios de comportamiento motivados por aquéllas. Al producirse una agresión, como por ejemplo la intervención quirúrgica, los estímulos nociceptivos alcanzan, a través del componente paleoespinotalámico, la formación reticular y el sistema límbico, estructuras ambas responsables de la naturaleza desagradable de la experiencia dolorosa. El paciente se siente, al percibir el dolor, angustiado, temeroso y en ocasiones excitado o deprimido; estas situaciones emocionales poseen, según Chapman (146), ciertos aspectos de rechazo frente a la agresión y determinan un estado motivacional que impulsa al paciente a comportarse de manera que la sensación dolorosa disminuya o cese completamente. El dolor postoperatorio constituye, según Chapman, un modelo donde predominan las cualidades emotivo-motivacionales; por un lado, la ansiedad y el miedo suelen acompañar al paciente tras la intervención quirúrgica y por el otro, el impulso primario, tanto del médico como del paciente, consiste en minimizar al máximo el dolor.

La dimensión conceptual o de raciocinio incluye una serie de procesos cognitivos que permiten al individuo valorar y juzgar

la situación en que se encuentra, así como calibrar las posibilades de su evolución. Esta capacidad de enjuiciamiento viene influenciada por la memorización de experiencias anteriores, la personalidad del paciente y la actitud mental de éste frente a las circunstancias del momento.

La dimensión socio-cultural define la influencia que, sobre la percepción dolorosa, ejercen la posición social y los factores culturales relacionados con la edad, el sexo y la raza. Esta influencia ya se ha comentado anteriormente al hablar de los factores que inciden sobre el dolor postoperatorio.

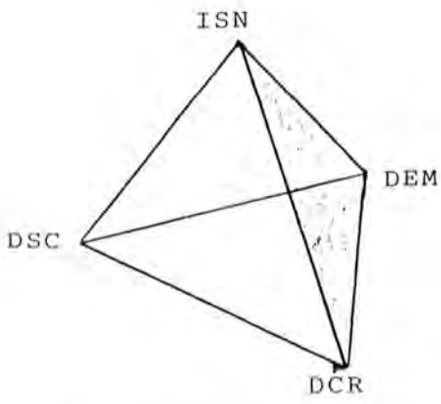
Entre todas estas dimensiones se establece una interrelación dinámica de manera que cualquier alteración en una de ellas se refleja en todas las demás. Chapman ilustra esta relación con la ayuda de una pirámide, cuyas esquinas están constituidas o delimitadas por las dimensiones reactivas o de comportamiento y cuyo vértice lo integra el influjo sensorial nociceptivo. La construcción de una pirámide define tres planos:

a) sufrimiento social

b) sufrimiento personal

c) definición personal del problema

que pueden apreciarse en los esquemas siguientes (144):



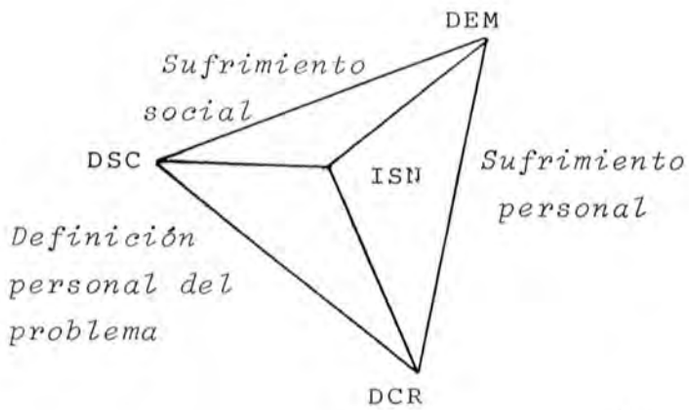
ISN: Influjo sensorial nociceptivo

DEM: Dimensión emotivo-motivacional

DCR: Dimensión conceptual - raciocinio

DSC: Dimensión sociocultural

Pirámide del Dolor



Experiencia dolorosa: Pirámide del Dolor (144)

El lado de la pirámide delimitado por el influjo sensorial nociceptivo, la dimensión socio-cultural y los factores emotivo-motivacionales define el *sufrimiento social* que representa el rol social que asume el sujeto con dolor.

El lado de la pirámide delimitado por el influjo sensorial nociceptivo, la dimensión emotivo-motivacional y los factores conceptuales y de raciocinio define el *sufrimiento personal* que refleja transtornos como la ansiedad, miedo y/o depresión.

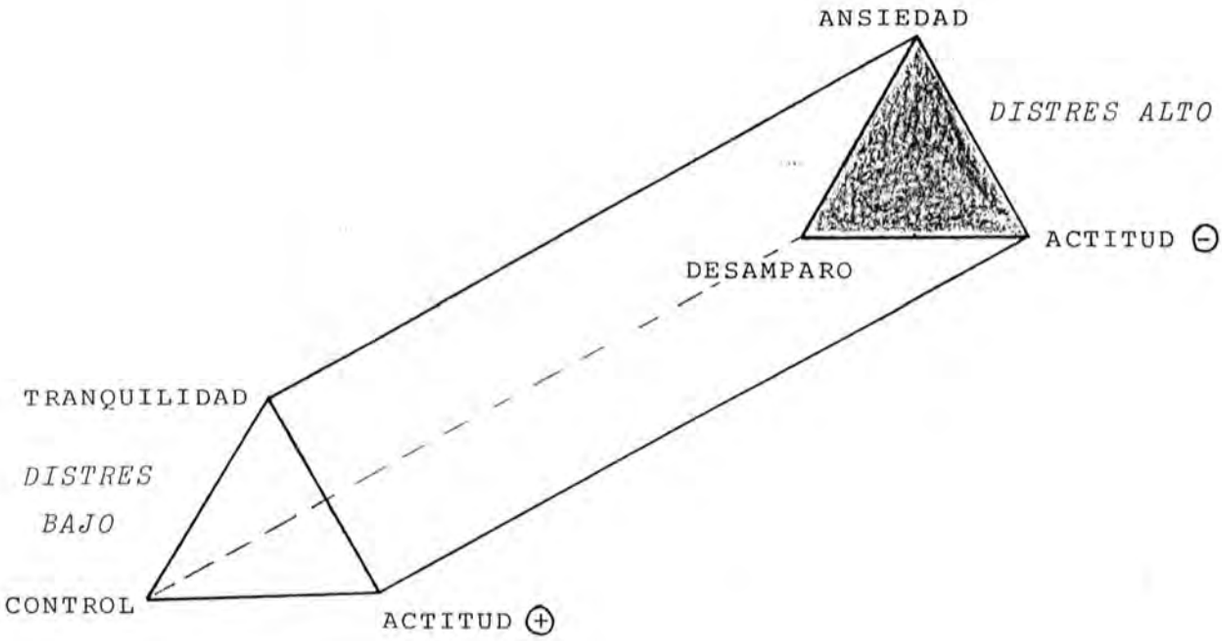
El lado de la pirámide delimitado por el influjo sensorial nociceptivo, la dimensión socio-cultural y los factores de conceptualización y raciocinio determina el plano que abarca la *definición personal del problema* que representa el modo o la manera que tiene el sujeto de enfocar la situación.

En definitiva, parece claro que la valoración del dolor exige tener en cuenta todos estos factores psicológicos.

En el contexto quirúrgico existen, según Chapman (146), tres estados psicológicos que determinan el grado de distrés experimentado por los pacientes antes y después de la intervención quirúrgica:

1) Ansiedad - Tranquilidad
2) Desamparo - Control de la situación
3) Actitud positiva frente a la cirugía - Actitud negativa

Todas estas variables agrupadas conjuntamente permiten definir un modelo gráfico del distrés pre y postoperatorio:



Distres (Transtorno emocional) postoperatorio: Tomado de Chapman (146)

1) La Ansiedad constituye, según la mayor parte de autores (32, 35, 81, 82, 83, 134, 144, 146, 176, 367, 370, 617, 618, XVI, XVII, XXXVI, IXL) uno de los problemas más importantes que presentan los pacientes quirúrgicos, tanto antes como después de la intervención.

La ansiedad puede definirse, según Chapman (146), como un estado subjetivo de aprensión o recelo que se asocia a cambios vegetativos tales como taquicardia o sudoración. La ansiedad puede presentarse antes de la intervención -*ansiedad anticipatoria*- o despues de la misma, formando parte del componente emocional de la experiencia dolorosa -*ansiedad concomitante*-. La ansiedad puede considerarse además como un estado emocional ligado a las circunstancias del momento -*ansiedad de estado*- o reflejar una predisposición del individuo a reaccionar ansiosamente frente a situaciones estresantes -*ansiedad de rango*- (539). La determinación de la ansiedad de estado puede resultar útil para valorar el grado de distrés emocional postoperatorio, mientras que la validez de la ansiedad de rango se apoya en su capacidad para clasificar los pacientes según su tendencia a reaccionar intensamente tras la intervención.

Aunque existen numerosas variables psicológicas capaces de modificar la percepción final de la sensación dolorosa, en general se acepta que a mayor ansiedad, mayor dolor (134, 144, XXXVI). Sin embargo, tal y como apuntan Weisenberg y cols. (617), la relación precisa entre ansiedad y dolor no está clara. De acuerdo con Wall (602), el dolor es un estado de necesidad cuyo objetivo es facilitar la recuperación del individuo tras la agresión. En un primer momento, el dolor puede no aparecer; antes se ponen en marcha una serie de mecanismos que determinan el comportamiento del sujeto frente a la agresión: se enfrenta con ésta o bien la evita. Esto define lo que en inglés se conoce con el nombre de "fight or flight" (lucha o huida); una vez transcurrido este período y alcanzada cierta segu-

ridad o protección, el dolor puede percibirse. En este momento la ansiedad comienza a disminuir y el dolor adquiere un papel preponderante destinado a promover la recuperación del individuo y a evitar posteriores daños. Esta hipótesis de Wall concuerda con la observación apuntada por diversos autores acerca de la reacción que presentan los soldados, durante la batalla, frente a las heridas que sufren. En general no suelen reaccionar al dolor de manera intensa hasta que la lucha termina; en este momento la ansiedad inherente a la misma declina y los combatientes perciben el dolor con toda su crudeza. En consecuencia, parece que los niveles de ansiedad y dolor no corren paralelos de manera que, la determinación de los primeros puede no servir para predecir el grado de dolor.

Bolles y Fanselow (79) por su parte, sostienen que el miedo inhibe la percepción dolorosa. En base a diversos experimentos llevados a cabo con animales postulan la existencia de dos sistemas diferentes, el miedo y el dolor, cada uno de los cuales pone en marcha distintas clases de comportamiento; para explicar todo ello proponen un modelo que engloba las sucesivas reacciones del animal al ser sometido o expuesto a una situación traumática o estresante. Este modelo recibe la denominación de PDR ("Perceptual-defensive-recuperative) o (Percepción-defensa-recuperación) e incluye, por consiguiente tres fases:

a) Fase de percepción: es de duración breve; el animal detecta el estímulo, lo codifica y lo memoriza; se trata en realidad de una fase de aprendizaje
b) Fase de defensa: es más larga; el animal reacciona frente a la agresión y se moviliza para una inmediata auto-conservación. Esta fase se caracteriza por un nivel de miedo muy

elevado y una sensibilidad frente al dolor disminuida.

c) fase de recuperación: aparece cuando el animal ya se ha defendido de la agresión; el miedo declina y el dolor adquiere su máxima expresión activando una serie de comportamientos y actitudes destinados a promover la recuperación final.

Cuando el animal es estimulado nociceptivamente, el sistema del dolor se inhibe a través de la activación del sistema endógeno de control, cuyo sustrato bioquímico son las endorfinas El sistema del miedo se excita y permite al animal llevar a cabo una serie de actividades destinadas a huir de la agresión o bien a hacerle frente. La lesión tisular activa el sistema del dolor una vez el animal ha alcanzado la fase de recuperación. Esta activación sirve para organizar la percepción de la estimulación nociceptiva, organizar el comportamiento del animal con el objeto de asegurar su recuperación y descartar otro tipo de actuaciones o motivaciones que pudieran comprometer ésta. Así pues, Bolles & Fanselow son de la opinión que el miedo antagoniza el dolor; su razonamiento se basa en que el miedo o la ansiedad inherente al mismo ponen en marcha los sistemas de control nociceptivo, los cuales a su vez impiden la aparición de dolor hasta que aquellos (miedo-ansiedad) desaparecen.

La falta de acuerdo sobre las relaciones existentes entre ansiedad y dolor se pone asimismo de manifiesto en el trabajo de Drew y cols. (176) al analizar el consumo de analgésicos en un grupo de pacientes sometidos a fotocoagulación por afectación de la retina y en otro integrado por pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor. Aunque la cirugía abdominal es mucho más dolorosa que la fotocoagulación, el consumo de analgésicos fue significativamente mayor en el postoperatorio de esta última.

La razón para ello estriba, según Drew, en que la fotocoagulación, aún siendo relativamente indolora, se acompaña de mayor ansiedad.

Malow (367) por su parte, estudia los efectos, que sobre la percepción dolorosa, ejerce la ansiedad inducida experimentalmente mediante la aplicación de un shock eléctrico. En un grupo de voluntarios, todos del sexo masculino, un minuto después de la aplicación del shock eléctrico, se valora el grado de dolor provocado por un estímulo de presión continuo sobre la segunda falange de cada uno de los dedos de la mano. Entre los resultados que obtiene destaca el hecho de que el nivel de ansiedad inducida no afecta los umbrales de dolor de los individuos que participan en el estudio; sin embargo, al analizar la respuesta de éstos mediante la Teoría de detección de señales (114), observa que los individuos con nivel de ansiedad muy alto, tienden a reportar menos dolor que los demás. En base a esto sugiere que la ansiedad "per se" puede modificar la respuesta del individuo frente a la estimulación nociceptiva.

Weisenberg y cols. (617) encuentran sólo una moderada correlación entre los índices de dolor y ansiedad durante la ejecución de shocks experimentales a 51 voluntarios sanos. En base a los resultados que obtienen apuntan que, sólo un 34% de la variación observada en la respuesta dolorosa puede explicarse en relación a los niveles de ansiedad; en consecuencia, existen otros factores, cuya naturaleza no está del todo aclarada, que participan en la respuesta que manifiesta el individuo frente a la estimulación nociceptiva. La percepción dolorosa es un fenómeno muy complejo que engloba la excitación emocional, los impulsos motivacionales y el proceso cognitivo. La activación de las fibra

nociceptivas, como consecuencia de la lesión tisular, es un componente más del dolor pero no es sinónimo de la percepción ni de la reacción dolorosas. En consecuencia, concluye Weisemberg, ni la ansiedad ni el miedo han de correlacionarse necesariamente con el dolor.

La relación entre ansiedad y dolor se analiza con mayor especificidad al considerar dos tipos de ansiedad: la ansiedad de rango (STAI A/R) y la ansiedad de estado (STAI A/E), términos acuñados por Spielberger (539) y comentados anteriormente. A pesar de ello, los autores también difieren sobre las relaciones que se establecen entre cada una de las ansiedades y el dolor. Así, Martinez Urrutia (370) estudia la relación entre el dolor postoperatorio y ambas modalidades de ansiedad; entre sus resultados destaca una correlación significativa entre la ansiedad de estado postoperatoria y el grado de dolor postoperatorio, la no correlación entre la ansiedad de estado preoperatoria y el dolor preoperatorio y la estabilidad de la ansiedad de estado a lo largo del estudio, no mostrando alteraciones durante el postoperatorio a pesar del dolor y el impacto emocional inherentes a todo acto quirúrgico.

Scott y cols. (518) por su parte, al estudiar la relación entre ambas ansiedades y el dolor postoperatorio así como la posible relación entre la ansiedad anticipatoria (tanto de rango como de estado) y el dolor postoperatorio secundario a la intervención quirúrgica,encuentran, entre otros, los siguientes resultados:

a) la ansiedad de rango no se correlaciona con el dolor postoperatorio valorado mediante el test de McGill y el consumo de análgesicos durante el período postquirúrgico

b) la ansiedad de estado, tanto anticipatoria como concomitante, se relaciona con diversas medidas de valoración del dolor postoperatorio

Cabe señalar, sin embargo, que el artículo de Scott y cols. es objeto de una fuerte crítica por parte de Keeri-Szanto (318), el cual cuestiona abiertamente la validez de los resultados; entre las razones que aduce merecen destacarse la no tipificación de los analgésicos empleados, la utilización de diversas rutas de administración y la diversidad de dosis administradas. En base a ello, Keeri-Szanto concluye que las conclusiones extraíbles de dicho artículo deben ser contempladas con recelo. De otro lado, la hipótesis de Scott y cols. respecto a la validez predictiva de la ansiedad de estado respecto a la magnitud del dolor postoperatorio, no es compartida por Taenzer y cols. (557), quienes, en un trabajo posterior, sostienen que las variables psicológicas basales capaces de predecir la magnitud del dolor postoperatorio son la ansiedad de rango, el neuroticismo y la depresión. Según estos autores, el conjunto de estas tres variables son responsables en un 46% de las variaciones registradas en el dolor experimentado por los pacientes tras la intervención quirúrgica. Este trabajo adolece también de falta de especificación por lo que respecta a las dosis, pauta y vía de administración de los diferentes narcóticos, lo cual puede, tal y como apuntaba Keeri-Szanto en relación al trabajo de Scott y cols., desvirtuar de alguna manera los resultados obtenidos. Sin embargo, Taenzer y cols. introducen en su estudio sobre dolor postoperatorio una variable, la depresión, que tradicionalmente se creía asociada a dolores crónicos (XXXVI).

La presencia del dolor como síntoma en pacientes con síndromes depresivos se pone de manifiesto en los trabajos de von Knorring y cols. (321, 322), al aparecer en un 57% y en un 46% de los pacientes estudiados en ambos protocolos. Esta elevada incidencia obedece, según von Knorring, a que en la etiopatogenia de los dos transtornos, dolor y depresión, incurren factores psicológicos comunes.

La influencia de la depresión en el dolor postoperatorio se señala también en el trabajo de Pourcher y cols. (455); al estudiar 20 pacientes intervenidos de hernia discal se observa que aquéllos que presentan un nivel bajo de ansiedad y depresión preoperatorias aquejan menos dolor que los del grupo de ansiedad y depresión altas. De acuerdo con estos resultados, los autores sugieren la utilidad de valorar preoperatoriamente la ansio-depresión con el objeto de tratar mejor el dolor postintervención. Esta sugerencia está en la línea de lo apuntado por Bond (82) en su artículo sobre los aspectos psicológicos y psiquiátricos del dolor. Según éste, los pacientes depresivos tienden a percibir el dolor de manera más intensa, en cualquier situación, que el paciente no depresivo, de la misma manera que los pacientes con dolor, especialmente de caracter crónico, tienden a deprimirse a consecuencia del mismo.-

La ansiedad se relaciona, por otra parte, con la personalidad del individuo. Taenzer y cols. apuntan que la ansiedad y un aspecto de la personalidad, el neuroticismo, parecen correr paralelos. Esta relación ya se pone de manifiesto en el trabajo de Bond (82) donde se observa que la ansiedad y el neuroticismo están ligados estrechamente entre sí. La influen-

cia de la ansiedad , el neuroticismo y la depresión sobre el dolor, resulta según Bond, incuestionable. Al respecto señala que no debe olvidarse que el dolor, además de reflejar una afectación tisular, puede constituir un medio para transmitir a los demás una situación de estrés emocional o puede utilizarse con el fin de manipular intenciones o sentimientos ajenos. Por consiguiente, el tratamiento del dolor como síntoma debe acompañarse de una valoración exhaustiva de la situación psicológica en que se encuentra el paciente.

Finalmente cabe citar el artículo de Wallace (605) en el que se abordan diversas relaciones entre el distrés emocional y el dolor postoperatorio. En este trabajo se ilustra lo difícil que resulta, en pacientes postoperados, separar el distrés del dolor. Así por ejemplo, cuanto mayor es el distrés preoperatorio, mayor es el distrés después de la intervención pero no mayor el dolor postoperatorio; este último se relaciona con la expectación de dolor que presenta el paciente antes de la intervención (dolor que espera padecer el paciente tras la intervención). Las expectancias de dolor se correlacionan a su vez con la ansiedad anticipatoria y el miedo a la operación y con el grado de distrés experimentado por los pacientes durante la fase postoperatoria,mientras que el grado de dolor postoperatorio no parece correr paralelo al nivel de los transtornos emocionales. Sin embargo, la información detallada acerca del procedimiento quirúrgico y de los problemas postoperatorios, dolor incluido, se revela como un método eficaz para reducir el dolor postoperatorio independientemente de la reducción del estrés emocional.

2) la mayor parte de pacientes intervenidos de cirugía mayor se sienten, durante el postoperatorio, indefensos y desamparados. De acuerdo a las características psicológicas de cada sujeto, este estado puede minimizarse o exacerbarse, conducir a situaciones de depresión grave y dificultar en consecuencia, la normal recuperación del paciente. Tal y como apunta Alexander (I), la sensación de desamparo aumenta ya por sí misma el grado de estrés y la tensión muscular postoperatorios, de manera que, en numerosas ocasiones, puede contribuir a que el paciente pierda el control de la situación, lo cual, obviamente, complica la recuperación de aquél.

Chapman (146) señala la existencia de cuatro maneras para controlar la situación que se le plantea al paciente posoperado (ansiedad, miedo, dolor):

a) normas conductuales o de comportamiento: el empleo de ejercicios de relajación y/o de técnicas respiratorias permite, en ocasiones, minimizar el dolor

b) control cognitivo: el paciente aprende, mediante ejercicios mentales, a controlar el dolor que padece. Estos ejercicios pueden incluir estrategias de distracción atencional, auto-hipnosis y técnicas de concentración, entre otras muchas posibilidades.

c) información: la información al paciente de los procedimientos quirúrgico-anestésicos y del tipo de sensaciones que puede experimentar durante el período postoperatorio puede disminuir, de manera considerable, la incertidumbre de la situación (I, XVII, XXV, XXXIV, XXXVI, 605)

d) control retrospectivo: consiste en intentar asumir la

situación actual a través de un proceso de introspección retroactiva basado en experiencias pasadas de naturaleza similar.

Los dos primeros métodos, comportamiento y cognición, parecen ser los más provechosos desde el punto de vista terapeútico.

3) Siguiendo a Chapman, las razones que motivan la intervención así como las consecuencias que de la misma se derivan, resultan fundamentales en la determinación del estado emocional postoperatorio. La actitud mental del paciente frente a la intervención vendrá determinada por estas dos circunstancias además de por los aspectos característicos de su personalidad. Así, por ejemplo, una madre que va a ser sometida a una cesárea electiva, cuyo fruto es la obtención del hijo apetecido, no suele presentar alteraciones emocionales en el transcurso del período postintervención; en principio, la actitud frente a la cirugía es totalmente positiva. Sin embargo, aún siendo la actitud previa de carácter positivo, si la cesárea es de recurso tras un parto vaginal fallido, durante el cual la madre ha sufrido un desgaste físico y emocional importante, la evolución psicológica postoperatoria puede no resultar tan plácida como en el caso anterior.

Por otra parte, si la actitud previa es negativa, como en el caso de un hijo no deseado, la madre puede adoptar, durante el período postparto, un comportamiento esencialmente negativo que exacerba el distrés emocional postoperatorio.

De otro lado, existen ocasiones en que el distrés emocional postoperatorio no va ligado a una determinada actitud previa. Así, por ejemplo, un paciente que se interviene de urgencia por una oclusión intestinal que resulta ser una brida, la recuperación postoperatoria no debe conllevar transtornos emocionales importantes. Por el contrario, si la causa de la oclusión es una neoplasia y el paciente se despierta con una colostomía de descarga, el impacto emocional es mucho mayor y puede llegar a perturbar seriamente la evolución postoperatoria. Aún aceptando que ambos pacientes posean una personalidad idéntica, un nivel de ansiedad anticipatoria similar y una situación sociocultural parecida; que la intervención practicada sea incluso de naturaleza y duración equivalentes y que la ubicación del paciente tras la operación sea la misma, el grado de dolor subjetivo experimentado puede diferir enormemente de uno a otro. En ambos casos, el estímulo físico nociceptivo será parecido pero la reacción al mismo, al estar en relación con la situación emocional respectiva, determinará las diferencias anteriormente citadas. Esto puede acarrear una demanda de analgésicos no consonante con el grado de dolor real experimentado y una insatisfacción o depresión que puede dificultar extraordinariamente la valoración adecuada del dolor postoperatorio. En consecuencia, no resulta extraño que autores como Chapman (147) o Taenzer (557) entre muchos otros, apunten la necesidad de utilizar metodologías de trabajo extremadamente rigurosas si se quieren sacar conclusiones válidas acerca de la valoración, naturaleza y tratamiento del dolor postoperatorio.

Según Bond (81, 82) la personalidad se puede estudiar, desde el punto de vista clínico, clasificando a los sujetos en grupos denominados "rasgos de personalidad". Estos rasgos definen características emocionales comunes, siendo los más importantes, en lo que a la comprensión del dolor se refiere, la propensión a la ansiedad y a la depresión. Ambos rasgos derivan gradualmente en alteraciones emocionales que suelen aparecer, de manera concomitante, con el dolor.

Las características básicas de la personalidad pueden estudiarse mediante el empleo de diversos tests psicológicos, entre los que destacan el test de Eysenck & Eysenck y el test multifásico de personalidad de Minnesota. Este último, aunque proporciona una información muy amplia respecto a los perfiles de personalidad del individuo, no suele utilizarse en pacientes con dolor agudo, debido a dos razones fundamentales: su complejidad de presentación y valoración y el largo tiempo que se precisa para completarlo (alrededor de 2 horas). El test de Eysenck & Eysenck o EPQ resulta mucho más útil en la valoración de la personalidad en situaciones de dolor agudo porque resulta menos complejo que el anterior y requiere menor tiempo en ser rellenado. El EPQ mide dos dimensiones fundamentales de la personalidad: la estabilidad/neurosis y la extroversión/introversión (80). La determinación del neuroticismo proporciona una estimación del estado emocional del sujeto y permite valorar la posibilidad, de que bajo situaciones de estrés, como por ejemplo la cirugía, presente actitudes neuróticas. En consecuencia, cuanto mayor sea el grado de neuroticismo, mayor será la fragilidad emocional del sujeto en cuestión.

Sin embargo, un valor alto de neuroticismo no implica necesariamente que el sujeto sea un neurótico, sino que traduce un nivel de susceptibilidad mayor frente al colapso emocional que los sujetos con valores inferiores.

La dimensión extroversión/introversión refleja el grado de proyección del sujeto al exterior, su comunicabilidad y sus reacciones de comportamiento frente a la gente que le rodea. El extrovertido suele ser un individuo con gran proyección, comunicativo y con altos niveles de energía, mientras que el introvertido suele ser serio, poco comunicativo, solitario y receloso de las reuniones multitudinarias.

Ambas dimensiones se han estudiado en relación con los niveles de dolor (434, 159, 160, 81, 89, 557). Así, Parbrook y cols. (434) analizan en 1973, la relación entre la personalidad, valorada con el EPQ, y el dolor postoperatorio en una serie de pacientes varones ingresados en el Hospital para ser intervenidos de cirugía gástrica por ulcus péptico. Entre sus resultados destaca la relación significativa que se establece entre el neuroticismo preoperatorio y el grado de dolor experimentado por los pacientes tras la intervención. Sin embargo no valoran ni la ansiedad ni la depresión en sí mismas, sino que consideran al neuroticismo como una tendencia a la ansiedad, circunstancia apuntada por Bond (80, 82) y reafirmada por el propio Eysenck, posteriormente a la elaboración del EPQ. Por otra parte, en el trabajo de Parbrook no se especifican las drogas anestésicas utilizadas ni se tipifican los analgésicos utilizados para el tratamiento del dolor postoperatorio, factores ambos que pueden influenciar los resultados obtenidos.

En este mismo año, Dalrymple y cols. (159), en un estudio idéntico al realizado por Parbrook pero incluyendo en este caso, mujeres sometidas a colecistectomía, no encuentran relación entre el neuroticismo y el grado de dolor postoperatorio. La valoración de este último se lleva a cabo, al igual que en el estudio anterior, mediante la utilización del VAS.

La influencia de la personalidad en la magnitud del dolor experimentado tras la intervención quirúrgica se pone también de manifiesto en el trabajo realizado por Bond y cols. (81) sobre una población de pacientes intervenidos de hernia discal. En este estudio, los pacientes más extrovertidos y con mayor tendencia a la ansiedad, presentan más dolor que los demás; todos ellos reciben, como analgésico postoperatorio, la pentazocina a dosis según kg. de peso.

En otro estudio realizado por Dalrymple y Parbrook (160) en 1976, al analizar la relación entre la personalidad de una serie de pacientes sometidos a cirugia gástrica por ulcus péptico y el dolor postoperatorio, no encuentran influencia alguna sobre éste por parte del neuroticismo o la extroversión. En este trabajo se valora, no obstante, el alivio del dolor secundario al empleo de analgésicos como la metadona y a la inhalación de Oxido nitroso, mediante el factor de restauración de la capacidad vital elaborado por Bromage. Este factor de restauración es el que, concretamente, no presenta relación con la personalidad preoperatoria de los pacientes. Sin embargo, a pesar de no encontrar correlación alguna, los autores apuntan que la influencia de la personalidad sobre la magnitud del dolor postoperatorio resulta incuestio-

nable; lo que sucede es que la complejidad de esta relación propicia la obtención de resultados, que en ocasiones, son aparentemente contradictorios.

Boyle y Parbrook (89), en un compendio de los trabajos realizados por ellos anteriormente, apuntan que el neuroticismo ejerce una influencia significativa sobre la magnitud del dolor experimentado tras una intervención quirúrgica.

Finalmente, Taenzer y cols. (557) consideran que el neuroticismo y la ansiedad de rango son responsables, en un 35%, de las variaciones encontradas en los parámetros de valoración del dolor utilizados en su estudio (VAS, McGill).

Sin embargo, en todos estos trabajos comentados, los analgésicos no están tipificados y las pautas y vías prescritas suelen ser muy diversas. En consecuencia, aún aceptando la validez de muchos de los resultados publicados, se deben contemplar con cierta prudencia las conclusiones globales que parecen desprenderse de todos ellos. Cabe apuntar aquí la crítica formulada al respecto de un trabajo similar a éstos, el de Scott y cols. (518), por Keeri-Szanto (318); las razones que este autor aduce pueden aplicarse a la mayor parte de los trabajos que se acaban de comentar.

Así pues, aunque la evidencia y hasta cierto punto, la lógica, parecen indicar la existencia de correlaciones francas entre la personalidad y la magnitud del dolor postoperatorio, esta relación debe investigarse con sumo rigor y profundidad antes de establecer conclusiones prematuras acerca de la misma. En este sentido, una valoración objetiva y fidedigna del dolor experimentado tras una intervención quirúrgica, puede servir de gran ayuda para evitar los sesgos inherentes a la valoración subjetiva del VAS.