

XIV DOLOR

DR. RICHARD PAYNE

DR. ROBERT R. ALLEN

Definición

El Comité de Taxonomía de la Asociación Internacional de Dolor lo define como un proceso sensorial o emocional asociado con daño tisular.¹ El dolor agudo, como el que ocurre en los traumatismos, alerta al paciente hacia la presencia de estímulos dañinos o potencialmente dañinos. El dolor crónico no es solo una extensión temporal del dolor agudo. La lesión tisular persistente y la activación de nociceptores, en especial en presencia de inflamación, causan cambios farmacológicos, fisiológicos y anatómicos en el procesamiento del sistema nervioso central de la información nociceptiva.² También puede ocurrir dolor en ausencia de actividad nociceptiva.

El dolor agudo puede ser recurrente en los procesos patológicos como el cáncer,³ la anemia de células falciformes,⁴ el SIDA,⁵ la esclerosis múltiple,⁶ y otros padecimientos en los que se presenta lesión tisular recurrente, progresiva o ambas. El dolor crónico no puede ya advertir al paciente de la lesión, por lo que no tiene utilidad. El dolor agudo e intenso puede asociarse con ansiedad y temor, y suele acompañarse de activación fisiológica del sistema nervioso simpático. El estado denominado de dolor crónico es usado por algunos clínicos para describir a los pacientes que refieren dolor en forma prolongada, incluso si no existe un componente de daño tisular asociado. El dolor crónico se caracteriza por adaptación de la actividad simpática y desarrollo de síntomas vegetativos crónicos, incluyendo disminución en el apetito, malestar, alteraciones del sueño e irritabilidad. El estado de dolor crónico suele asociarse con depresión, enojo y otros estados afectivos.⁷

Epidemiología

El dolor es el motivo más común por el que los pacientes acuden al médico. Las molestias por un dolor reciente causan 40 millones de consultas anuales. Casi 64 millones de personas sufren dolor relacionado a traumatismos cada año. El dolor crónico es responsable de pérdidas por \$4 billones de dólares por días laborales perdidos por año, y se pierden hasta \$65 millones por año como resultado de menor productividad laboral.⁸

El dolor que complica a las enfermedades agudas, crónicas o procedimientos médicos también es común. En Estados Unidos se realizan más de 20 millones de cirugías por año,⁹ y hasta 29 millones de personas

presentan dolor posoperatorio no controlado. Alrededor de 35 millones de personas sufren cefalea crónica, y otros 16 millones tienen lumbalgia crónica. Las quemaduras causan secuelas muy dolorosas en hasta dos millones de personas cada año. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes con cáncer tienen dolor de severidad por lo menos moderada, y el 46 por ciento de los pacientes con cáncer refieren un dolor que no puede controlarse solo con analgésicos.¹⁰ Casi todos los pacientes con cáncer avanzado tienen dolor severo.^{11,12} El SIDA se asocia con dolor en el 83 por ciento de los pacientes.⁵

El dolor agudo y crónico puede considerarse como un problema de salud pública. Por fortuna se ha aprendido mucho sobre los mecanismos fundamentales del dolor. Este capítulo revisa los adelantos en la neurobiología de la nocicepción y los lineamientos clínicos actuales para evaluar y tratar el dolor agudo y crónico, incluyendo el llamado dolor neuropático, que es el que complica a la lesión o enfermedad neurológica.¹³

Clasificación del dolor

Tradicionalmente, el dolor asociado con enfermedades como cáncer o esclerosis múltiple ha servido como modelo del dolor agudo y crónico. Se han definido varios tipos fisiológicos de dolor: somático, visceral, neuropático y síndrome de dolor regional complejo, antes conocido como dolor simpático [ver *tabla 1*].^{13,14}

Tabla 1 Categorías fisiológicas del dolor		
Tipo de dolor	Ejemplos	Mecanismos posibles
Nociceptivo	Artritis, fractura, metástasis ósea, celulitis	Activación de nociceptores
Visceral	Pancreatitis, úlcera péptica, infarto del miocardio	Activación de nociceptores
Neuropático	Herpes zoster, neuropatía diabética, dolor posevento cerebrovascular, neuralgia del trigémino	Descargas ectópicas dentro del sistema nervioso central, actividad espontánea en los nervios, formación de neuromas, otros
Síndromes de dolor regional complejo ¹⁴	Dolor focal persistente después de un traumatismo con o sin evidencia de afección simpática	Sensibilización de las neuronas espinales, transmisión efáptica, otros

El dolor somático o nociceptivo ocurre como resultado de activación de nociceptores en los tejidos cutáneo y musculoesquelético profundo. Por lo general, el paciente puede localizar el dolor en forma exacta en el sitio del daño, puede sentirlo en la piel o más profundo en estructuras musculoesqueléticas.

DOLOR VISCERAL

El dolor visceral se debe a isquemia, infiltración, compresión, distensión y torsión o estiramiento de las vísceras torácicas, abdominales o pélvicas. Típicamente está mal localizado y con frecuencia se asocia con náusea, vómito y diaforesis; en especial cuando es agudo. El dolor visceral con frecuencia se refiere a sitios cutáneos distantes al sitio de la lesión (v.gr., dolor en la mandíbula asociado con presión subesternal profunda durante el infarto agudo del miocardio o dolor en el hombro con la irritación diafragmática. Puede ocurrir dolor en el sitio cutáneo referido.¹⁵ El dolor visceral es mediado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Se han identificado los llamados nociceptores silenciosos en los tejidos viscerales.¹⁶ Los nociceptores silenciosos no son activos hasta que son sensibilizados por estímulos inflamatorios y otros estímulos químicos. Una vez sensibilizados, estos receptores responden con muchas de las mismas características neurofisiológicas que los nociceptores en los nervios somáticos. La sensibilización de los nociceptores viscerales silenciosos ha sido implicada en el desarrollo de dolor abdominal crónico asociado con síndromes como enfermedad inflamatoria intestinal.

DOLOR NEUROPATICO

El dolor neuropático es causado por lesión en el sistema nervioso central o periférico y puede ocurrir sin lesión persistente al tejido.¹⁷ El dolor ocasionado por lesiones de los nervios periféricos (en especial lesiones de origen traumático y que interrumpen en forma parcial o completa la transmisión sensorial aferente entre los sistemas periférico y del sistema nervioso central) se ha denominado en ocasiones dolor por desaferenciación. El dolor debido a lesión a la médula espinal o cerebro, en especial cuando complica a padecimientos vasculares, desmielinizantes o traumáticos del SNC, suele denominarse dolor central. El dolor ocasionado por lesión nerviosa suele ser severo y su calidad es diferente de la del dolor somático o visceral. El dolor neuropático se describe como sordo y constante, con frecuencia con sensación de presión, exacerbado por paroxismos de sensación quemante o eléctrica. Estos paroxismos de dolor pueden asociarse con actividad espontánea y ectópica en los sistemas nervioso central y periférico.^{18,19}

Rara vez es posible comprender del todo la fisiopatología del dolor en un paciente específico, y con frecuencia varios mecanismos fisiológicos diferentes originan dolor en el mismo paciente. Sin embargo, las inferencias clínicas respecto a los mecanismos de dolor en circunstancias específicas suelen permitir implicaciones diagnósticas y terapéuticas.¹³ Por ejemplo, la presencia de un dolor paroxístico o lancinante origina la sospecha de etiología neuropática, incluso en ausencia de alteraciones sensoriales, motoras o de cambio en los reflejos. Los antidepresivos tricíclicos o los anticonvulsivantes pueden ser útiles para manejar el dolor lancinante cuando los analgésicos tradicionales, como los opioides o los

antiinflamatorios no esteroides (AINE) han fracasado.^{20,21}

SINDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

Un nuevo término, síndrome de dolor regional complejo (SDRC), es el preferido en lugar del término de distrofia simpática refleja o dolor simpático, para evitar inferencias respecto a la presencia o ausencia de afección simpática en el estado asociado de dolor.¹⁴ El SDRC se clasifica en dos tipos: el tipo I es el reconocido en forma tradicional y no incluye lesión a los nervios; el tipo II se asocia con el término histórico de causalgia, para distinguir a los pacientes con lesión nerviosa. Cualquiera de los tipos de SDRC puede presentar datos de hiperactividad simpática regional y responder a la interrupción simpática, siendo por tanto mediado por la vía simpática. Sin embargo, cualquiera puede también responder a tratamiento analgésico más convencional sin intervención sobre el sistema nervioso simpático. Los signos y síntomas de lesión nerviosa o distrofia (v.gr., atrofia muscular, osteoporosis y signos neurofisiológicos y electrofisiológicos de lesión neurológica) no son predictivos en la respuesta definitiva al tratamiento en el SDRC.²²

Neurobiología de la nocicepción y el dolor

El dolor es una experiencia subjetiva que tiene componentes tanto sensoriales como afectivos. La percepción del dolor incluye una serie de procesos neurofisiológicos complejos²³ que tienen cuatro componentes distintos: trasducción, transmisión, modulación y percepción.²⁴ La trasducción es el proceso por el que un estímulo nocivo es convertido a un impulso eléctrico en las terminales nerviosas sensoriales apropiadas.²⁵ La transmisión es la conducción de los impulsos que se originan desde el estímulo doloroso a través de los nervios hacia el SNC, con conexiones importantes en el tálamo y proyecciones a la corteza del cíngulo, de la ínsula y somatosensorial. La modulación altera la transmisión del dolor. Existen evidencias de que existen mecanismos tanto inhibitorios como excitatorios que modulan la transmisión del impulso nociceptivo tanto en los sistemas nervioso periférico como central.^{23,26} La percepción del dolor probablemente se localiza a nivel del tálamo, siendo la corteza esencial para la discriminación de experiencias sensoriales específicas.^{27,28} No es necesario que ocurran todos los pasos para que una persona sufra dolor. Por ejemplo, se piensa que la neuralgia del trigémino es causada por descargas medioaxonales iniciadas en el sitio de un nervio comprimido o desmielinizado. Este proceso ocurre en ausencia de trasducción de un estímulo químico a un nociceptor. Como otro ejemplo, puede no ocurrir modulación de un impulso doloroso si se lesionan trayectos específicos del sistema nervioso.

NOCICEPTORES Y FISILOGIA DEL NERVIIO PERIFERICO

Los nociceptores aferentes primarios (NAP) son terminales nerviosas libres no especializadas que se encuentran prácticamente en todos los tejidos y que convierten los estímulos mecánicos, químicos y térmicos nocivos en un impulso eléctrico dentro del nervio [ver figura 1]. Los nociceptores normalmente no son activos en forma espontánea, pero pueden mostrar sensibilización y activarse, en especial cuando

existe lesión térmica a la piel.³⁰ Los nociceptores pueden activarse o sensibilizarse por químicos endógenos que se originan de los tejidos dañados y de las células del sistema inmune. Por ejemplo, la bradicinina, la serotonina, la histamina y los iones de potasio pueden activar nociceptores,³¹ y la interleucina-1, la prostaglandina E₂, el leucotrieno B₄ y el factor de crecimiento de los nervios pueden sensibilizar a los nociceptores.³² Los impulsos dolorosos son transmitidos por fibras no mielinizadas (fibras C) y fibras con mielina muy delgada (A-delta). Alrededor del 10 por ciento de todas las fibras nerviosas periféricas cutáneas mielinizadas llevan información nociceptiva, y más del 90 por ciento de las fibras no mielinizadas son nociceptivas.³¹ La activación de una sola fibra A-delta es suficiente para causar dolor y la estimulación eléctrica directa de los nociceptores no mielinizados (C) se asocia con un dolor sordo o quemante.³³ Los síntomas y signos positivos de enfermedad nerviosa periférica (v.gr., signo de Tinel o prueba de Lasegue positiva cuando existe compresión de la raíz S1) se asocian con actividad espontánea en el nervio periférico. Las parestesias son representadas por actividad paroxística ectópica y descargas de alta frecuencia (>220Hz) en el nervio periférico.³⁴

Figura 1
Mecanismos básicos del dolor

La estimulación repetitiva del nociceptor puede causar daño tisular, disminuir el umbral de activación y producir hiperalgesia primaria (mayor dolor). El dolor causado por estímulos que normalmente no producen dolor, como presión o movimientos simples, puede ser resultado de nociceptores o un sistema nervioso sensibilizados.

La hiperalgesia secundaria se refiere a la expansión de la zona de hiperalgesia cutánea fuera del área de lesión [*ver figura 1*]. Es causada por cambios en el SNC por la lesión inicial.³⁵ Es posible que la hiperalgesia secundaria se deba al llamado dolor diseminado que ocurre en ausencia de lesión o enfermedad activa o recurrente.

Inflamación

Una de las causas más comunes del dolor es la inflamación. Entre los mediadores inmunológicos, el leucotrieno B₄, actuando a través de vías intracelulares recién descritas, puede tener un papel crucial en la inflamación, incluyendo la determinación de la magnitud y duración de la respuesta inflamatoria.³⁶ Es probable que los nervios contribuyan al proceso de inflamación activa (i.e., inflamación neurogénica).³⁷ Las neuronas sensoriales pueden liberar sustancia P y péptido relacionado al gen de la calcitonina, y las neuronas simpáticas aferentes pueden liberar prostaglandina E₂.³⁸ Estos procesos pueden perpetuar la inflamación, y podrían explicar los padecimientos inflamatorios crónicos de la piel, las articulaciones, el tubo digestivo y el cerebro.

Una cascada de eventos es responsable en gran parte del dolor asociado con padecimientos inflamatorios como la artritis, el cáncer, la infección y el dolor posquirúrgico. Los pasos de la cascada que incluye la conversión del ácido araquidónico a través de la ciclooxigenasa a prostaglandinas son terapéuticamente importantes porque son inhibidos por varios AINE. La administración espinal de AINE bloquea la hiperalgesia producida por la inyección de formalina en las patas traseras de los animales, lo que indica que las prostaglandinas son importantes en la acción antiinflamatoria tanto central como periférica de los AINE.³⁹ Los esteroides pueden bloquear el proceso inflamatorio en otros pasos en la cascada de la inflamación.

Los opioides pueden tener un sitio periférico de acción cuando existe inflamación.⁴⁰ Los estudios han demostrado que los opioides administrados tópicamente a los tejidos periféricos en sitios de inflamación reducen la excitabilidad de la fibra aferente y son antinociceptivos. La inflamación puede alterar el perineurio y exponer los receptores a opioides preexistentes al ambiente externo.⁴⁷ También existen receptores de opioides en células que migran al tejido inflamado.⁴² Consistentes con estas observaciones hechas en animales, la inyección intrarticular de morfina es eficaz en el tratamiento del dolor posoperatorio en humanos.⁴³ Por lo tanto, la aplicación local de opioides que son polares y que no cruzan la barrera hemato-encefálica puede proporcionar analgesia potente en sitios periféricos de inflamación sin efectos adversos en el SNC, como sedación, náusea, depresión respiratoria y obnubilación mental.

EL ASTA DORSAL Y LAS VIAS NOCICEPTIVAS ASCENDENTES DE DOLOR

Las fibras aferentes primarias, cuyos cuerpos celulares se localizan en el ganglión de la raíz dorsal, conectan con una segunda célula neuronal, localizada dentro del asta dorsal de la médula espinal. Las fibras aferentes de los nociceptores entran a la médula espinal lateralmente en la raíz dorsal y ascienden o descienden varios segmentos en el trayecto de Lissauer antes de hacer sinapsis en el asta dorsal.

El asta dorsal consiste de seis láminas. Las láminas I y II son los sitios de terminación de las fibras primarias aferentes C. Juntas constituyen la sustancia gelatinosa, que es importante para la integración y modulación de la información nociceptiva que llega.⁴⁴ La lámina V es el sitio en que se localizan neuronas de segundo orden y rango dinámico amplio (RDA) y nociceptivas específicas (NE), que reciben señales de neuronas primarias nociceptivas y no nociceptivas. Las neuronas NE responden solo a estímulos nocivos intensos en el campo receptivo periférico, las neuronas de RDA responden a estímulos inocuos y nocivos de muchos tipos. Ambos tipos de neuronas parecen ser importantes para codificar información nociceptiva: la respuesta de neuronas NE indica la presencia o ausencia de estímulos que dañan el tejido, mientras que la respuesta de neuronas de RDA proporciona información sobre la calidad y quizá la localización del estímulo.²³ La variedad de los estados de dolor crónico puede explicarse en términos de los impulsos a estas células y sus conexiones supraespinales.

El primer sitio de modulación de la información nociceptiva en el SNC ocurre en el asta dorsal de la médula espinal. La sensibilización central es dependiente de la activación del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) por aminoácidos excitatorios como el glutamato.⁴⁵ El glutamato y los receptores

NMDA se encuentran en alta concentración en el asta dorsal. El bloqueo de receptores NMDA por medicamentos como la ketamina, el dextrometorfán, la fenciclidina y el MK-801 reduce el aumento progresivo en el número de despolarizaciones evocadas por un solo estímulo en respuesta a la estimulación repetida de fibras periféricas C y puede también prevenir o terminar la sensibilización central una vez que esta haya comenzado.

El óxido nítrico (NO) es un neurotransmisor excitador. Debido a que es un gas, puede difundir a través de la hendidura sináptica para inducir efectos retrógrados, como la liberación de glutamato y otros neurotransmisores. También parece interactuar con neuronas adyacentes y la glía. Por lo tanto, la interferencia con la síntesis de NO tiene implicaciones importantes y diversas, incluyendo la reversión de la tolerancia a la morfina.⁴⁶ La síntesis de NO incluye la activación de la enzima NO sintetasa, que es un proceso dependiente de NMDA [ver figura 2]. Esta enzima es activada por Ca^{2+} , que ingresa a la célula por activación del receptor NMDA, un canal de calcio ionóforo.

Figura 2
Acciones del receptor de NMDA

TRAYECTOS ESPINOTALÁMICOS Y OTROS SISTEMAS NOCICEPTIVOS ASCENDENTES

Los axones de las neuronas de RDA y NE en las láminas I y V se decusan en la sustancia gris central de la médula espinal y se convierten en proyecciones ascendentes de las vías neoespinotalámicas y paleoespinotalámicas. La vía neoespinotalámica se proyecta en forma monosináptica hasta el núcleo ventroposterolateral (VPL) del tálamo y quizá codifica la localización e intensidad del estímulo. La vía paleoespinotalámica envía múltiples proyecciones a la formación reticular del tallo cerebral y a las regiones mediales del tálamo antes de la terminación en el núcleo VPL. Se han identificado varios otros trayectos espinales ascendentes, incluyendo la vía espinohipotalámica, la vía espinorreticular, la vía espinopontoamígdala y el trayecto de la columna dorsal.⁴⁷ Los trayectos espinorreticular y espinocervicotalámicos ascienden en el cuadrante dorsolateral ipsilateral (separado de las vías espinotalámicas en el cuadrante anterolateral) pero se unen con la vía espinotalámica en el lemnisco medial en el tallo cerebral. Las fibras de la columna dorsal transmiten información propioceptiva y nociceptiva⁴⁸ y ascienden en el lemnisco medial ipsilateral hasta el tálamo, la estimulación de estas fibras es uno de los objetivos en el alivio del dolor.⁴⁸ Las vías de la columna dorsal pueden ser responsables de la recurrencia de los síntomas dolorosos después de los procedimientos ablativos selectivos en las vías espinotalámicas (v.gr., cordotomía).

El dolor de estructuras de cabeza y cuello es procesado a través de los nervios craneales V, VII, IX y los tres primeros nervios espinales cervicales. El núcleo espinal del trigémino y la formación reticular adyacente son el equivalente al asta dorsal espinal. Este núcleo tiene estructura laminar y conexiones sinápticas aferentes semejantes a las del asta espinal dorsal. Neuronas de segundo orden envían

proyecciones axonales al otro lado del tallo cerebral y ascienden en el lemnismo medio contralateral, terminando eventualmente en el núcleo talámico ventroposteromedial (VPM).²³ Los axones del complejo vertebrobasilar (VPL, VPM) se proyectan a la corteza somatosensorial parietal y el núcleo talámico medial lo hace al cuerpo estriado y a la corteza cerebral.

CORTEZA CEREBRAL Y DOLOR

Head y Holms postularon que el tálamo y la corteza eran esenciales para la percepción y discriminación del dolor.²⁸ Las lesiones extensas de la corteza cerebral que destruyen el área somatosensorial pueden producir dolor mínimo o nulo, mientras que las lesiones corticales pequeñas y muy localizadas fuera de esta área pueden asociarse con dolor espontáneo y aumento en la percepción del dolor.¹⁷ Los estudios clásicos de mapeo cortical de Penfield demostraron que la estimulación cortical produce dolor, aunque con poca frecuencia.⁵⁰ Los pacientes con lesiones de la corteza insular pueden manifestar un síndrome llamado asimbolia del dolor. Estos pacientes no general respuestas emocionales al dolor a pesar de umbrales normales en los estímulos dolorosos cutáneos contralaterales a la lesión insular.⁵¹ Un mayor apoyo del papel específico de la corteza en la percepción y procesamiento de los estímulos dolorosos proviene de estudios en animales que demuestran respuestas neuronales NE idénticas a las encontradas en el asta dorsal de la médula espinal.²³

Una lesión en cualquier lugar de la vía espinotalámica y las proyecciones tálamocorticales puede causar dolor central.¹⁷ La hipoalgesia, o apreciación disminuida del estímulo doloroso, como un piquete o sensación térmica (en especial frío), suele acompañar en forma casi invariable a los trastornos de dolor de tipo central.¹⁷ Los mecanismos postulados para la hipoalgesia incluyen pérdida de las influencias inhibitorias en las vías excitadoras,¹⁷ así como la aparición de actividad talámica espontánea (principalmente VPL y VPM) en pacientes con síndromes de dolor central después del evento cerebrovascular.¹⁷

La imagen cerebral con tomografía de emisión de positrones (TEP) y las imágenes funcionales de resonancia magnética permiten la visualización de estructuras corticales y talámicas asociadas con el procesamiento de estímulos dolorosos experimentales y naturales. Las áreas cortical y subcortical que se activan dependen del tipo de estímulo doloroso. En general, los estudios de imagen cerebral demuestran activación constante del tálamo, la circunvolución anterior del cíngulo y la corteza de la ínsula.^{52,53} Las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias se activan en forma menos constante.⁵⁴ Sin embargo, los estudios de TEP indican que las áreas de activación cortical observadas en dolor inducido en forma experimental no necesariamente equivale a los datos en pacientes con dolor neuropático crónico.⁵⁵

Las imágenes de TEP de personas normales sometidas a dolor inducido en forma experimental han demostrado que el flujo cerebral regional en el tálamo posterior contralateral está muy disminuido. Por el contrario, se observa mayor flujo sanguíneo cerebral regional en la ínsula anterior bilateral, la corteza parietal posterior, la corteza frontal lateral inferior bilateral y el vermis cerebeloso.⁵²

La corteza cingular anterior ha sido reconocida por mucho tiempo como una región de percepción de dolor, y las lesiones dentro de esta región causan menor dolor. Esta área de corteza recibe mayor estímulo del tálamo medial. Evidencias recientes de los estudios de TEP han confirmado el papel crucial de la corteza anterior del cíngulo en los componentes afectivos de la experiencia dolorosa.⁵⁶ La corteza anterior del cíngulo se activa en forma selectiva por estímulos térmicos dolorosos.^{53,55} La actividad metabólica es atenuada en la corteza anterior del cíngulo cuando los pacientes son sometidos a técnicas psicológicas que producen analgesia, como la hipnosis y la distracción activa.⁵⁶ El interés en la corteza del cíngulo como blanco de neuroablación para el dolor intratable se basa en parte en las observaciones que sugieren que la corteza del cíngulo puede tener un papel clave en el procesamiento de la información nociceptiva.⁵⁷

VIAS DE SUPRESION DEL DOLOR ENDOGENO

Las vías neuroanatómicas inhibitorias y excitatorias se originan en el núcleo ventrorreticular medio del tallo cerebral y descienden en el fascículo longitudinal dorsal para modular la percepción y nocicepción del dolor.⁵⁸ Varios neurotransmisores importantes han sido identificados en estas vías descendentes, incluyendo norepinefrina, serotonina y compuestos opioides endógenos (v.gr., metionina-enkefalina, leucina-enkefalina y β -endorfina).²⁶ Las vías inhibitorias incluyen a las células de 'apagado', que son activadas por opioides, y las vías excitatorias a las de 'encendido', que son inhibidas por morfina. La actividad relativa de estas células determina el grado de inhibición que ocurre en esta vía de supresión de dolor.⁵⁸ Se piensa que este mecanismo proporciona las bases fisiológicas para la acción de la morfina (y otros opioides), así como otros medicamentos analgésicos, como los antidepresivos tricíclicos y los agonistas adrenérgicos alfa.

Los compuestos antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la desipramina, bloquean la recaptura presináptica de serotonina y norepinefrina, aumentando sus acciones posinápticas en las vías descendentes de supresión del dolor.⁵⁹ También se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos tienen actividad analgésica independientemente de sus efectos antidepresivos, en especial en estados de dolor neuropático como la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética.⁶⁰

Los medicamentos que son agonistas α_2 en los receptores adrenérgicos de la médula espinal (v.gr., clonidina) producen analgesia al administrarse en el espacio epidural.⁶¹ La fentolamina, un antagonista del receptor adrenérgico α_2 , se ha usado también para manejar el dolor en síndromes de dolor regional, en especial cuando se sospecha dolor mediado por vía simpática. El efecto de la fentolamina puede predecir la respuesta al bloqueo simpático anestésico.⁶²

La activación de esta vía descendente por acción de los opioides endógenos puede ser responsable del fenómeno de placebo y analgesia por acupuntura.²⁶ Sin embargo, la reversibilidad no constante del placebo y la analgesia causada por acupuntura al emplear antagonistas de opioides (v.gr., naloxona) pone

en duda esta teoría.

Principios en la evaluación y tratamiento del dolor

EVALUACION DEL DOLOR

En un estudio prospectivo de manejo del dolor por cáncer, el 63 por ciento de 1,170 médicos evaluados indicó que las técnicas inadecuadas para evaluar el dolor eran la principal razón para la evolución subóptima y el manejo incompleto del dolor en la práctica clínica.⁶³

El manejo exitoso del dolor inicia con una evaluación cuidadosa y exacta de la molestia [*ver tabla 2*]. La historia debe considerar la localización, calidad, duración, intensidad, patrón temporal y factores que aumentan o alivian el dolor. El clínico debe obtener información sobre la magnitud de la patología o daño tisular asociado con la enfermedad o padecimiento específico. En muchas enfermedades (v.gr., cáncer, SIDA y anemia de células falciformes), existe una relación burda entre el mayor dolor y la progresión de la enfermedad. Debe evaluarse el estado psicológico del paciente, así como el grado de adaptación y de apoyo familiar o social, ya que estos factores pueden influir en el significado y percepción del dolor y en la capacidad para cumplir con las recomendaciones terapéuticas. Para los pacientes con enfermedades potencialmente graves suele ser muy valioso que el médico hable con el paciente y la familia para evaluar el significado que el dolor tiene para el paciente.

Tabla 2 Principios de evaluación del dolor

- Proporcionar un ambiente de apoyo al paciente y a la familia, para analizar el problema del dolor y los posibles temores al respecto
- Preguntar sobre el dolor, medir y demostrar sus características con instrumentos simples
- Confiar en el reporte del paciente sobre el dolor
- Medir la intensidad del dolor con una escala numérica del 0 al 10 o una escala análoga visual de 10 cm
- Medir el alivio del dolor con una escala numérica del 0 al 10 o una escala análoga visual de 10 cm
- Evaluar los factores de exacerbación y alivio, en especial el impacto sobre el movimiento
- Evaluar el impacto psicológico y funcional del dolor en el paciente y la familia
- Evaluar signos de depresión, ansiedad y estrés que puedan requerir tratamiento específico
- Evaluar el estilo de adaptación del paciente y su familia durante periodos previos de estrés
- Evaluar la historia actual o previa de trastorno de abuso de sustancias en el paciente y la familia
- Determinar la causa del dolor siempre que sea posible
- Realizar un examen físico y neurológico cuidadoso
- Realizar evaluaciones de laboratorio y radiológicas cuando sean necesarias
- Ordenar radiografías, TC o IRM y estudios de medicina nuclear para determinar la presencia y magnitud de la patología somática, visceral o neurológica
- Evaluar la actividad de la enfermedad que podría asociarse con lesión tisular progresiva y mayor dolor (v.gr., marcadores tumorales en pacientes con cáncer, cuentas CD4 en pacientes con SIDA y niveles de hemoglobina y presencia de hemólisis en pacientes con anemia de células falciformes)
- Descartar otras causas de dolor (v.gr., infección, ocurrencia de otra enfermedad no relacionada)
- Iniciar tratamiento analgésico para facilitar la evaluación diagnóstica
- Tratar las causas del dolor siempre que sea posible con tratamientos específicos de la enfermedad
- Revalorar la respuesta al tratamiento y todas las nuevas molestias

Un examen detallado, incluyendo un examen neurológico dirigido, siempre es importante, en especial cuando se sospecha dolor de tipo neuropático. El estado mental del paciente debe valorarse para determinar la confiabilidad de su reporte de dolor.

Por lo general se requieren pruebas diagnósticas para determinar la etiología de la molestia. Es importante revisar los estudios radiológicos para asegurarse que se ha estudiado el área adecuada y valorar la importancia de los hallazgos anormales. Por ejemplo, un estudio de lumbalgia mostró que

muchos datos anormales de la IRM que se pensaba se relacionaban con dolor no se asociaron con las molestias de los pacientes.⁶⁴ Las alteraciones en parámetros de laboratorio específicos de enfermedad (v.gr., marcadores tumorales en pacientes con cáncer, niveles de hemoglobina y presencia de hemólisis en pacientes con anemia de células falciformes en crisis vaso-oclusivas, y cuentas de CD4 en pacientes con SIDA) son indicadores sensibles de progresión de la enfermedad y pueden relacionarse con dolor antes de que se desarrollen signos físicos objetivos o hallazgos radiográficos. Es útil realizar inferencias clínicas sobre los mecanismos fisiopatológicos del dolor, ya que estos pueden guiar las evaluaciones diagnósticas e incluso ayudar en la selección de analgésicos y otros tratamientos para el dolor. El clínico tiene el compromiso de analizar en forma crítica el éxito del tratamiento evaluando en forma periódica a los pacientes en intervalos específicos, en especial cuando el dolor no se ha resuelto.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DEL DOLOR

La evaluación cuidadosa de los factores médicos y psicológicos relevantes para el paciente con dolor debe permitir un tratamiento adecuado. Existen varias estrategias básicas para el manejo del dolor [*ver tabla 3*]. Aunque la farmacoterapia constituye la base del tratamiento para la mayoría de los casos de dolor, los médicos con experiencia en el tratamiento del dolor individualizan e integran con éxito las modalidades terapéuticas para cada paciente. Los medicamentos analgésicos deben prescribirse solo después de una evaluación para lograr el mejor equilibrio entre el alivio del dolor y la maximización de la función, de acuerdo con los objetivos señalados para ese paciente.⁶⁵

Tabla 3 Modalidades de manejo del dolor		
Modalidad	Ejemplos clínicos en las que se emplean	Ejemplos específicos de modalidad
Farmacoterapia	Base del tratamiento para la mayoría (o todos) los síndromes dolorosos	Ver tablas 4, 5 y 6
Tratamiento de comportamiento y psicológico	Util en casi todos los síndromes doloroso para tratar la ansiedad coexistente y mejorar las estrategias de adaptación del paciente y la familia	Ejercicios de respiración profunda y relajación Tratamiento cognitivo y de comportamiento
Tratamiento anestésico	Dolor localizado al nervio periférico o raíces espinales Dolor en la línea media o bilateral en o por debajo del tórax	Bloqueo del plexo celiaco para el cáncer de páncreas Administración de analgesia epidural o intratecal
Tratamiento neuroquirúrgico	Dolor refractario a intervenciones analgésicas o anestésicas	Cordotomía o mielotomía
Tratamiento psiquiátrico	Dolor musculoesquelético y espasmo	Hipofisectomía para el dolor metastásico difuso del hueso, aplicación local de calor, frío o ultrasonido

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una escala analgésica de tres etapas para el uso de analgésicos en el tratamiento del dolor por cáncer. El algoritmo se ha ampliado a otros padecimientos.⁶⁶ Por ejemplo, los clínicos con experiencia apoyan el uso de opioides para el dolor crónico de origen no maligno (v.gr., artritis, anemia de células falciformes, dolor lumbar asociado con osteoartritis y osteoporosis) en pacientes cuidadosamente seleccionados.⁶⁷ En general, debe considerarse el tratamiento opioide a largo plazo para el dolor no maligno cuando el tratamiento analgésico proporciona un alivio constante del dolor y mejora la función del paciente.

La escala de analgésicos de la OMS equipara el reporte del paciente de la intensidad del dolor con los tipos específicos de analgésicos. Los pacientes con dolor leve pueden tratarse con un analgésico no opioide, como acetaminofén, aspirina o un AINE [ver tabla 4]. Para el dolor moderado que no puede manejarse en forma eficaz por medicamentos no opioides, el paso II de la escala de la OMS recomienda la prescripción de los llamados opioides débiles (v.gr., codeína, hidrocodona u oxicodona) [ver tabla 5]. En teoría, los opioides no tienen un tope en relación con su eficacia analgésica. Estos medicamentos se clasifican como débiles, sin embargo, por sus efectos adversos como náusea y sedación, con frecuencia se presentan en combinaciones fijas con acetaminofén o aspirina, que limitan la dosis. Para el dolor severo

que no se alivia con opioides débiles debe usarse un opioide fuerte (v.gr., morfina, hidromorfona, metadona o fentanil), ya sea solo o en combinación con un no opioide (paso III) [ver tabla 5]. En cualquier momento de la escala pueden usarse ciertos adyuvantes analgésicos para tratar síndromes específicos de dolor o contrarrestar los efectos adversos de los analgésicos opioides [ver tabla 6]. Los pacientes que presentan dolor severo deben iniciar en la fase tres de la escala y no pasar por las dos fases previas. Este enfoque terapéutico fue validado en estudios de tratamiento del dolor por cáncer. Un estudio incluyó a 2,118 pacientes con más de 140,000 días de tratamiento,⁶⁸ y se observó un resultado positivo en el 88 por ciento de los pacientes.

Tabla 4 Analgésicos no opioides que se usan para el dolor

<i>Nombre genérico</i>	<i>Dosis típica de inicio</i>
Acetaminofén	650 mg c 4 h v.o.
Aspirina	650 mg c 4 h v.o.
Ibuprofén	200-800 mg c 6 h v.o.
Tisalicilato de colina-magnesio	1,000-1,500 mg t.i.d. v.o.
Diclofenaco sódico	50-75 mg c 8-12 h v.o.
Diflunisal	500 mg c 12 h v.o.
Etodolaco	200-400 mg c 8-12 h v.o.
Flurbiprofen	200-300 mg c 4-8 h v.o.
Naproxen	250-750 mg c 12 h v.o.
Naproxen sódico	275 mg c 12 h v.o.
Oxaprozina	600-1,200 mg c 12 h v.o.
Sulindaco	150-200 mg c 12 h v.o.
Piroxicam	10-20 mg diario v.o.
Nabumetone	1,000-2,000 mg diario v.o. 50 mg c 6 h v.o.
Ketoprofeno	Oral: 10 mg c 4-6 h v.o. no más de 10 días
Ketorolaco	Parenteral: 60 mg (inicial), después 30 mg c h 6 h, I.V. o I.M., no más de 5 días
Bromfenaco sódico	25 mg c 4-6 h p.r.n. (para el tratamiento a corto plazo), aumentar la dosis a 50 mg t.i.d. si se toma con alimentos

Tabla 5 Opioides de uso común para el dolor por cáncer

Opioides	Dosis habituales	Comentarios
<i>Opioides de la fase II de la OMS</i>		
Codeína (con acetam o AAS) • Tylenol #2 con 15 mg de codeína • Tylenol # 3 con 30 mg de codeína • Tylenol #4 con 60 mg de codeína	60 mg c 3-4 h v.o.	Las combinaciones fijas con AAS y acetam se clasifican como DEA III, la sustancia aislada como DEA II. Por lo general contienen 250 mg de acetam o AAS por tableta, debe evitarse exceder las dosis tóxicas de acetam o AAS
Hidrocodona (con acetam o AAS) • Lorcet, Lortab, Vicodin, otros	10 mg c 3-4 h v.o.	Mismos que para codeína
Oxycodona • Roxicodona (aislada) • Percocet, Percodan, Tylox, otros	10 mg c 3-4 h v.o.	Disponible en fórmulas de liberación controlada (como sustancia aislada)
Tramadol	50 mg q.i.d., v.o.	Autorizado recientemente en los Estados Unidos, aunque es un agonista opioide u, no está clasificado como tal. Bloquea la recaptura de catecolaminas, la náusea es un efecto común y pueden ocurrir crisis convulsivas en dosis >400 mg/día
<i>Opioides de la fase II/III de la OMS</i>		
Morfina • De liberación inmediata (MSIR)	30 mg c 3-4 h v.o. 10 mg c 3-4 h IV de trisalicilato	Estándar al compararlo con otros opioides, algunos clínicos no consideran que el MS Contin y el Oramorph sean terapéuticamente intercambiables
• De liberación sostenida • MS Contin, Oramorph	30 mg c 12 h v.o.	El MS Contin está disponible en tabletas de 15, 30, 60, 100 y 200 mg, el Oramorph en tabletas de 15, 30, 60 y 100 mg, también se dispone de morfina en supositorios. La MSIR se prefiere para analgesia de rescate usando preparaciones de liberación controlada

Oxicontina	20 mg c 12 h v.o.	Doble potencia que la morfina, disponible en tabletas de 10, 20 y 40 mg, la oxycodona de liberación prolongada se considera un opioide de fase II/III y se recomienda como medicina de rescate para el Oxicontin
Hidromorfona • Dilaudid, otros	Dilaudid, otros	Fórmula de liberación sostenida, disponible en tabletas de 2, 4 y 8 mg, disponible como supositorios (4 mg)
Fentanil • Duragesic (transdérmico)	50 µg/h c 72 h	El único opioide disponible para administración transdérmica, su potencia relativa a la morfina es cercana a 100:1, muchos pacientes requieren dosis de rescate oral
• Sublimace, otros	50 µg/h por infusión continua	
Metadona	20 mg c 6-8 h v.o.	Estigmatizada por su uso para tratar la adicción a la heroína
Dolofina, otros	10 mg c 6-8 h IV	
Levorfanol • Levo-Dromoran	4 mg c 6-8 h v.o.	Acción relativamente prolongada, puede tener mayor incidencia de efectos psicotomiméticos que otros opioides

acetam-acetaminofén AAS-ácido acetilsalicílico OMS-organización mundial de la salud

Analgésicos no opioides

La clase no opioide de analgésicos incluye acetaminofén, aspirina y AINE. A diferencia de los analgésicos opioides, estos medicamentos no producen dependencia física o tolerancia, pero tienen un límite intrínseco a su eficacia analgésica. Tanto la dosis eficaz mínima como la máxima pueden variar entre las personas. En algunos pacientes puede ser necesario ajustar la dosis dentro de un margen angosto.⁶⁹

Tabla 6 Medicamentos analgésicos adyuvantes usados para tratar el dolor relacionado con el cáncer

Clave y categoría del fármaco	Dosis habitual	Indicaciones
<i>Generales, inespecíficos</i>		
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, 10-25 mg c día v.o. > 150 mg/día Nortriptilina, 25 mg c día, > 100-150 mg/día	Dolor neuropático y musculoesquelético
Esteroides	Dexametasona, 4-16 mg/día v.o. (2-4 dosis divididas)	Esencial para la compresión de la médula espinal y la herniación cerebral, también útil en el dolor maligno de hueso y nervios
	Prednisona, 60-80 mg/día v.o. (2-4 dosis divididas)	Util para ahorrar esteroides en los pacientes muy tolerantes e íleo inducido por opioides
Fenotiacinas	Metotrimeprazine, 10-15 mg I.M. c 6 h	
<i>Dolor neuropático</i>		
Anticonvulsivantes	Carbamacepina, 200-800 mg-día v.o. (dosis divididas)	Util para dolor lancinante disestésico y paroxístico
	Acido valproico, 15-60 mg/kg/día v.o. (dosis divididas)	
	Gabapentin, 300-400 mg t.i.d. v.o.	
	Clonacepam, 0.5-1.0 mg t.i.d. v.o.	
Antiarrítmicos y anestésicos locales	Lidocaína, 5 mg/kg en infusión continua I.V. en 30 min Mexiletine, 450-600 mg/dí en dosis divididas v.o.	Por lo general se reserva para el dolor neuropático refractario a anticonvulsivantes y opioides
Cremas y ungüentos tópicos	Capsaicina crema al 0.075%, aplicar en el sitio del dolor por lo menos 4 veces al día	La capsaicina se usa principalmente para neuralgia posherpética
	Mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA) en crema, aplicar en el sitio de dolor 60 a 90 min antes del procedimiento	Con frecuencia se emplea EMLA en niños
Baclofen	5 mg b.i.d. v.o. a 150 mg/día (dosis divididas)	Util como agente de segunda línea en el dolor neuropático en combinación con

		anticonvulsivantes, también se usa en la espasticidad espinal
Anestésicos disociativos	Ketamina, 0.1-0.5 mg/kg/h I.V. o S.C	Los efectos sobre los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) ocurren en dosis menores que los efectos anestésicos, pueden ocurrir también efectos psicotomiméticos
Dextrometorfán	Delsym, 15 mg b.i.d. a 1,000 mg/día	El detsym viene aislado en preparación de liberación lenta. Muchos jarabes para la tos contienen dextrometorfán
<i>Dolor óseo</i>		
Radiofármacos	Estroncio-89, 4 µC/dosis I.V.	La dosis puede repetirse si existe una respuesta analgésica positiva y adecuada reserva medular
Bifosfonatos Otros inhibidores de osteoclastos	Pamidronato, 90 mg I.V. durante 2 h,	Inhibe la resorción ósea y alivia el dolor óseo
	Calcitonina, 25 UI I.V. b.i.d. a 150 UI b.i.d.	También se usa en enfermedad de Paget, en el dolor fantasma y en los síndromes de dolor regional complejo (v.gr, distrofia simpática refleja)
<i>Dolor visceral</i>		
Ocreótid	Ocreótico, 100-600 µg/día S.C. en bolo o infusión	Útil para la diarrea secretoria y la obstrucción intestinal maligna
Bloqueadores de los canales del calcio	Diltiacem	
Escopolamina	Escopolamina transdérmica y v.o	
<i>Psicoestimulantes</i>		
Otras preparaciones no controladas	Cafeína, 100-200 mg/día v.o.	Una taza de café o 12 oz de una bebida descafeinada contienen 65 mg de cafeína
Sustancias controladas	Metilfenidato, 5-20 mg/día v.o. Sulfato de dextroanfetamina, 5-15 mg/día v.o.	Actúa en forma aditiva con opioides para lograr analgesia y mejorar el estado de alerta
<i>Marihuana y cannabinoides</i>	Dronabinol, 2.5-5.0 mg b.i.d. v.o.	No existe evidencia firme para sus efectos analgésicos en las dosis habituales, los efectos analgésicos de la marihuana fumada son solo anecdóticos, quizá útiles como estimulantes del apetito, antieméticos y antiglaucoma

Los AINE inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), inhibiendo así la síntesis de prostaglandinas.⁷⁰ Las prostaglandinas sensibilizan y activan nociceptores y tienen también un efecto sobre la biosíntesis de prostaglandinas en sitios del SNC.³⁹ Debido a que los AINE y los opioides tienen mecanismos diferentes de acción, los lineamientos de la OMS y otros han recomendado la administración concomitante de ambos tipos de fármacos para proporcionar analgesia aditiva.¹² Sin embargo, este efecto aditivo no se ha confirmado en meta-análisis más recientes de estudios con dosis repetidas.⁷¹

Los efectos adversos son más comunes con el uso de la mayoría de los analgésicos no opioides. Todos pueden asociarse con toxicidad gastrointestinal, y la complicación más seria son las úlceras y la hemorragia. Los riesgos de hemorragia gastrointestinal no son los mismos para todos los medicamentos.⁷² Esto puede deberse a que algunos AINE inhiben en forma selectiva la isoforma COX-2 que es inducida en presencia de inflamación y no es crucial para mantener el flujo sanguíneo renal y la integridad de la mucosa gastrointestinal. Los inhibidores selectivos de COX-2 (v.gr., etodolaco y nabumetone) tienen menos efectos adversos sobre la mucosa gastrointestinal y renales.⁷³

El uso regular y a largo plazo de acetaminofén o AINE confiere un riesgo significativamente mayor de enfermedad renal terminal.⁷⁴ El acetaminofén es equivalente a la aspirina en términos de eficacia analgésica, suele ser bien tolerado y no se asocia con los riesgos de hemorragia gastrointestinal que se asocian a los AINE. El acetaminofén es un inhibidor leve de COX, lo que al parecer explica su escasa potencia antiinflamatoria.

Analgésicos opioides

Los analgésicos opioides son la base del tratamiento del dolor severo agudo y crónico. Se clasifican como agonistas puros o agonistas-antagonistas con base en sus interacciones con receptores opioides y los efectos que producen [ver tabla 5]. Los medicamentos agonistas-antagonistas incluyen butorfanol, nalbufina, pentazoina y dezocina. Esta clase de opioides son agonistas parciales en los receptores opioides kappa y antagonistas en los receptores opioides mu. Debido a que son agonistas parciales, tienen un límite en su eficacia analgésica. Con frecuencia producen efectos psicomiméticos al interactuar con receptores opioides kappa. Por último, pueden precipitar supresión cuando se administran a pacientes físicamente dependientes de agonistas mu como la morfina. Por estos motivos, los opioides agonistas-antagonistas no se recomiendan para el tratamiento de los pacientes con dolor crónico.^{12,75} Son útiles para el tratamiento en dosis única o por corto plazo del dolor agudo en pacientes vírgenes a opioides.

Deben seguirse ciertos principios cuando se usan analgésicos opioides en el tratamiento del dolor por cáncer. Cuando el dolor es continuo los opioides deben administrarse con horario.^{12,75} La administración por razón necesaria suele causar que el paciente experimente múltiples periodos de dolor durante el día; este tipo de administración no se recomienda excepto para las primeras 24 a 48 horas del inicio del

tratamiento opioide para determinar la dosis requerida por día. Una vez que se ha determinado la dosis diaria óptima, el opioide debe prescribirse con horario, de preferencia en una fórmula de acción prolongada (i.e., liberación sostenida o transdérmica). Muchos pacientes presentan un incremento transitorio en el dolor sobre un nivel basal.⁷⁶ Para esto debe disponerse de una dosis de rescate de un opioide de acción corta, igual a alrededor del 10 a 20 porciento de la dosis programada para todo el día.⁷⁶

Existe variación importante entre los individuos en la dosis que se requiere para la analgesia adecuada, incluso en pacientes con síndromes de dolor semejantes.⁷⁷ La variabilidad en la respuesta a los opioides tiene componentes farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se ha demostrado que los factores genéticos son importantes para determinar la respuesta a los opioides.^{78,79} Alrededor del 15 porciento de los blancos no tienen la enzima de fosforilación oxidativa CPDY211, que se requiere para metabolizar la codeína a morfina y, por tanto, requieren de dosis más altas de codeína. En un análisis retrospectivo, Kaiko y colaboradores observaron que los negros y los orientales que participaron en estudios clínicos de una sola dosis para determinar la eficacia a opioides reportaron el doble del efecto analgésico que los blancos.⁷⁹ El sexo también es un factor en la respuesta a opioides. Las mujeres que recibieron el medicamento agonista kappa butorfanol reportaron mayor analgesia que los hombres.⁸⁰

La morfina es el agente más empleado para el dolor severo a moderado por su disponibilidad, farmacología bien definida y costo relativamente menor.^{12,66} Sin embargo, la selección de un opioide debe basarse en factores como la conveniencia de administración, el costo, el cumplimiento y el perfil de efectos adversos para cada paciente individual. El uso a largo plazo de meperidina no se recomienda porque puede ocurrir acúmulo del metabolito tóxico normeperidina, con inquietud y crisis convulsivas.⁸¹

Cuando un paciente desarrolla efectos adversos intolerables por un opioide puede ser útil cambiar a otro analgésico opioide para obtener un balance más favorable entre la analgesia y los efectos adversos.⁸² El conocimiento de las dosis equianalgésicas de los diferentes opioides facilita el cambio de uno a otro [*ver tabla 7*]. Debido a que la tolerancia cruzada entre los opioides no es completa, se recomienda iniciar con la mitad de la dosis equianalgésica del nuevo medicamento.⁸³

Tabla 7 Dosis equianalgésicas de los opioides

Medicamento	Dosis I.V.	Dosis oral
Morfina	10 mg	30 mg
Hidromorfona	1.5 mg	7.5 mg
Oxycodona	-	30 mg
Metadona	10 mg	20 mg
Fentanil	0.1 mg	25 mg/h

Ciertos medicamentos adversos son comunes a todos los analgésicos opioides. La constipación es casi universal, y todo paciente debe recibir un esquema profiláctico para evitarla. El programa típico incluye el uso de un laxante con base de senósidos, suplementado según se requiera por lactulosa o leche de magnesia. La sedación es común al inicio del tratamiento después de un aumento de dosis, pero suele resolverse en algunos días. La sedación persistente puede tratarse aumentando la dosis de cafeína en la dieta o usando un psicoestimulante, como metilfenidato o dextroanfetamina, en dosis bajas [ver tabla 6]. Ocurre náusea y vómito en hasta el 30 por ciento de los pacientes que toman opioides, pero ésta se resuelve en algunos días. Cuando no, puede requerirse el uso de un fármaco antiemético (v.gr., fenotiacina o metoclopramida).

La confusión y las alucinaciones son mucho menos comunes (< 15 por ciento de los pacientes) pero suelen requerir reducción de la dosis o cambio a otro analgésico opioide. La confusión y el delirio tienen muchas otras causas potenciales en los pacientes con enfermedad. Por lo tanto, cuando ocurre un cambio en el estado mental en un paciente con un esquema de opioides estable, debe considerarse la revaloración del estado de la enfermedad antes de atribuir la confusión al opioide.⁸⁴ Otros efectos adversos relativamente infrecuentes incluyen boca seca, obstrucción urinaria y prurito.

La depresión respiratoria es una complicación poco frecuente en los pacientes que reciben opioides por tiempo prolongado. El dolor actúa como un antagonista fisiológico de los efectos depresores de los opioides sobre el SNC. También se desarrolla tolerancia a estos efectos.⁸³ Los pacientes con riesgo de depresión respiratoria son los que tienen mayores incrementos en las dosis de opioides (típicamente > 50 por ciento), y el riesgo es mayor cuando se administran sedantes en forma conjunta o cuando un anestésico o procedimiento neuroquirúrgico elimina el efecto estimulante del dolor. Con frecuencia el opioide naloxona es inadecuado para revertir la depresión respiratoria y la sedación en pacientes con cáncer que toman opioides por tiempo prolongado.⁸⁵ Deben intentarse medidas simples, como la estimulación física vigorosa para despertar al paciente, y excluir otras causas de depresión respiratoria

antes de que el dolor regrese por la inyección de naloxona IV y que se inicie un síndrome iatrogénico de abstinencia a opioides. Cuando se requiere naloxona para los pacientes que han estado tomando opioides por tiempo prolongado, debe diluirse una ampolla de 0.4 mg en 10 ml de solución salina y administrarse en un bolo IV lento.⁸⁵

Los opioides pueden administrarse por infusión IV continua o subcutánea en los pacientes que no pueden recibirlos por vía oral, como los que tienen náusea y vómito intratable o que presentan tubos digestivos no funcionales.⁸⁶ La vía subcutánea se ha recomendado porque la farmacocinética de la morfina y la hidromorfona a través de la vía subcutánea es semejante a la vía IV y la administración subcutánea proporciona un grado de analgesia semejante y más conveniente a menor costo.

La tolerancia y la dependencia física, dos consecuencias farmacológicas predecibles de la administración con opioides a largo plazo, no deben confundirse con la dependencia psicológica o la adicción. La tolerancia se refiere a la necesidad de aumentar la dosis del medicamento para mantener el mismo efecto analgésico. En el área clínica, la tolerancia de los efectos analgésicos a los opioides rara vez constituye un problema importante en pacientes con síndromes de dolor estables.⁸³ Por lo general, la necesidad de aumentar la dosis de opioides para mantener la analgesia implica empeoramiento del dolor como resultado de enfermedad progresiva. Un requerimiento de mayor dosis no debe solo atribuirse a la tolerancia a los opioides, que está indicada por un acortamiento progresivo de la duración de la analgesia, lo que implica un cambio en la respuesta del receptor al opioide.⁸³ La dependencia física se refiere al desarrollo de un síndrome de supresión con suspensión súbita del tratamiento o reducción sustancial de la dosis. Este fenómeno puede ocurrir cuando se administran dosis repetidas de opioides por más de algunos días.⁸⁷

La tolerancia y la dependencia física no implican dependencia psicológica o adicción a fármacos, aunque con frecuencia éstas coexisten. La adicción es un síndrome psicológico y de comportamiento caracterizado por uso compulsivo del fármaco, pérdida del control y uso continuo a pesar del daño al paciente.⁸⁷ En el tratamiento del dolor por cáncer con opioides a largo plazo, la adicción se desarrolla muy rara vez, aunque la dependencia física es casi universal.⁸⁷ El temor exagerado a la adicción por parte del paciente, del médico y del público en general, así como el temor por parte del médico sobre el escrutinio de su práctica por comités reguladores de fármacos,⁸⁸ constituyen barreras para el tratamiento adecuado del dolor.⁶³

Analgésicos adyuvantes

Los analgésicos adyuvantes son un grupo diverso de medicamentos indicados para usarse en ciertas circunstancias y como medio para contrarrestar los efectos adversos de los opioides en otras [ver tabla 6].⁶⁵ Estos medicamentos pueden usarse solos o en combinación con analgésicos opioides y no opioides en cualquier fase de la escala analgésica de la OMS.

Con excepción de los antidepresivos tricíclicos y de los anticonvulsivantes, el uso de fármacos adyuvantes

en el dolor por cáncer es empírico. Existen pocos estudios aleatorios y controlados para definir las indicaciones para su uso en pacientes con dolor. Se ha comprobado que la amitriptilina, la imipramina, la nortriptilina y la desipramina tienen cierta eficacia analgésica en el dolor crónico, en especial de origen neuropático.²⁰ Los nuevos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, aunque con menos efectos adversos que los antidepresivos tricíclicos, tienen eficacia variable como analgésicos. Un estudio controlado y aleatorio en el que se usó fluoxetina en neuropatía diabética, no demostró efecto analgésico en los pacientes no deprimidos.⁸⁹ Sin embargo, la paroxetina pareció ser eficaz en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa.⁹⁰

Los medicamentos anticonvulsivantes pueden ser eficaces en el manejo del dolor neuropático, en especial de los síndromes asociados con dolor paroxístico o lancinante.⁹¹ El clonacepam puede ser útil para manejar las mioclonías que ocurren como efectos tóxicos del tratamiento con opioides en dosis altas.⁹²

La lidocaína IV suele proporcionar alivio rápido del dolor neuropático.⁹³ Aunque el efecto es por corto plazo, puede persistir por más tiempo que la duración de la infusión.⁹⁴ En un estudio aleatorio y controlado de dolor neuropático por cáncer, la lidocaína IV no fue más eficaz que el placebo.⁹⁵ La mexiletina, un análogo oral de la lidocaína, se ha usado para manejar el dolor neuropático crónico.⁹⁶

Los síndromes de dolor neuropático periférico responden en ocasiones a agentes tópicos.⁹⁷ La crema de capsaicina (a concentración del 0.075 por ciento) parece reducir la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética y el dolor posmastectomía.^{98,99}

Los esteroides pueden aliviar con rapidez el dolor óseo metastásico, la compresión nerviosa, la cefalea asociada con tumores cerebrales y la compresión de la médula espinal epidural.¹⁰⁰ Debido a que existe la posibilidad de efectos adversos serios con el uso prolongado, los esteroides deben mejor reservarse para el uso a corto plazo o para pacientes con enfermedad avanzada.

Los psicoestimulantes, como la cafeína,¹⁰¹ el metilfenidato, la pemolina y la dextroanfetamina, son también útiles en el tratamiento del dolor por cáncer. Se ha demostrado que el metilfenidato aumenta el efecto analgésico de los fármacos opioides y disminuye la sedación asociada con su uso.¹⁰² Estos estimulantes son más útiles en pacientes que están recibiendo analgesia adecuada por opioides pero cuya calidad de vida se compromete por la sedación excesiva.

INTERVENCIONES ANESTESICAS

Administración intraespinal de analgésicos

Los opioides analgésicos pueden introducirse en el espacio epidural o intratecal para el tratamiento de pacientes seleccionados con dolor por cáncer. Las dosis pequeñas de opioides administradas por estas

vías quedan colocadas muy cerca de sus receptores en el asta dorsal de la médula espinal, con lo que se logra una alta concentración local de opioides. Debido a la cantidad de fármaco administrada, se logra buena analgesia con menos efectos adversos.¹⁰³ Los opioides administrados por vía espinal pueden usarse en los pacientes cuyo dolor responde por lo menos en forma parcial a los opioides pero que no toleran los efectos adversos de los mismos por vía oral o parenteral.¹⁰⁴

Se piensa que los efectos adversos de los opioides espinales se deben en parte a la redistribución supraespinal del fármaco. Estos incluyen prurito, retención urinaria, náusea, vómito y depresión respiratoria.¹⁰⁵ La depresión respiratoria puede ocurrir pronto (en 1 a 2 horas) o ser más tardía (en 6 a 24 horas), pero el riesgo es muy bajo en pacientes que no son vírgenes a opioides. En algunos pacientes puede desarrollarse tolerancia a los efectos analgésicos de los opioides espinales con relativa rapidez.^{103,105}

La colocación del catéter se asocia con un riesgo bajo pero definido de infección epidural. Sin embargo, la analgesia epidural a largo plazo es segura y eficaz cuando los pacientes son vigilados con cuidado y reciben tratamiento pronto en cuanto se desarrollan signos de infección.^{106,107} En condiciones ideales, cuando se considera el uso de opioides espinales para el tratamiento del dolor lumbar en pacientes con cáncer, debe realizarse una IRM de la columna antes de la colocación del catéter epidural para evitar el deterioro neurológico inesperado por la inyección en presencia de un tumor epidural.¹⁰³

Pueden administrarse otros fármacos en el espacio epidural como adyuvantes a la analgesia opioide. La clonidina epidural puede ser eficaz en pacientes seleccionados con dolor por cáncer, en especial dolor neuropático, que suele responder poco a los opioides espinales.¹⁰⁸ La coadministración de anestésicos locales, como bupivacaína (en concentración del 0.025 porciento) y los opioides en el espacio epidural pueden aumentar también la analgesia en casos seleccionados, en especial cuando se desarrolla tolerancia a los opioides.¹⁰⁹

Anestesia regional local o bloqueo nervioso neurolítico

Los bloqueos de los nervios periféricos son muy útiles para el tratamiento del dolor somático bien localizado. Ejemplos incluyen el bloqueo de nervios intercostales para el dolor de la pared torácica, el bloqueo del ganglio de Gasser para el dolor craneofacial y el bloqueo paravertebral para el dolor radicular.¹¹⁰ Con frecuencia se usa como escrutinio el bloqueo temporal de los nervios periféricos por inyección de un anestésico local de acción corta. En los pacientes que responden bien al bloqueo temporal, el bloqueo neurolítico con alcohol absoluto o fenol puede proporcionar alivio importante. El bloque neurolítico subaracnoideo puede ser eficaz en pacientes con enfermedad avanzada y dolor limitado a algunos segmentos espinales. Los procedimientos neurolíticos son más apropiados para los pacientes con expectancia de vida limitada. Los bloqueos neurolíticos retrasan el desarrollo del dolor por desaferenciación en 6 a 12 meses.

El bloqueo del sistema nervioso simpático puede proporcionar alivio eficaz del dolor en casos

seleccionados. Un meta análisis reciente mostró que el bloqueo del plexo celiaco constituye una técnica muy eficaz para manejar el dolor relacionado con neoplasias intrapancreáticas y otros cánceres abdominales.¹¹¹ El bloqueo del plexo hipogástrico superior es eficaz en algunos pacientes con dolor pélvico intratable de origen maligno.¹¹² El bloqueo del ganglio estrellado puede ser útil para tratar el dolor de la extremidad superior o de las neoplasias de cabeza y cuello, mientras que el bloqueo simpático lumbar en ocasiones es eficaz para el dolor asociado con tumores pélvicos o infiltración del plexo lumbosacro. Sin embargo, faltan estudios de eficacia comparativa entre estos procedimientos y la farmacoterapia agresiva.

PROCEDIMIENTOS NEUROABLATIVOS

Los procedimientos neuroablativos proporcionan alivio del dolor al modificar las vías del mismo. Deben considerarse para los pacientes con dolor por cáncer cuando la farmacoterapia es inadecuada o se asocia con efectos adversos no aceptables. También puede beneficiar a los pacientes incapacitados con dolor relacionado al movimiento, que es difícil de manejar por medios farmacológicos. En general, los procedimientos neuroablativos son más adecuados para pacientes con expectativa de vida corta, porque puede ocurrir recurrencia tardía del dolor, que en ocasiones es más severo que el inicial, después de la desaferenciación.¹¹³

La cordotomía cervical interrumpe la vía espinotalámica lateral ascendente. Este procedimiento neuroablativo muy empleado suele realizarse por vía percutánea al crear una lesión de radiofrecuencia. La cordotomía está indicada para los pacientes con dolor unilateral en la extremidad inferior de origen maligno.¹¹³ Es menos útil para tratar el dolor en la línea media o bilateral. En general el dolor nociceptivo responde mejor a la cordotomía, mientras que el dolor neuropático o de desaferenciación se alivia en forma menos confiable. Las cordotomías bilaterales pueden causar disfunción vesical y sexual o compromiso respiratorio, y no se recomiendan.¹¹⁴

La mielotomía comisural interrumpe las fibras de las vías espinotalámicas porque éstas se decusan en la línea media. Puede ser eficaz para pacientes seleccionados con dolor en la extremidad inferior en la línea media o bilateral de origen maligno. La mielotomía se asocia con un riesgo relativamente bajo de producir alteraciones en la función intestinal, vesical o motora. Sin embargo, requiere de un procedimiento quirúrgico, que suele incluir una laminectomía de varios niveles. Se ha sugerido la realización de una mielotomía más limitada, en la que se realizan lesiones en la columna dorsal en forma selectiva para el alivio del dolor visceral pélvico intratable.¹¹⁵ Este procedimiento se basa en datos recientes de una vía anatómica nociceptiva específica que se origina en las vísceras pélvicas y asciende a las columnas dorsales.¹¹⁶

Se han usado las rizotomías selectivas de la zona de entrada de la raíz dorsal (RZERD) para tratar síndromes de dolor específico. La rizotomía dorsal interrumpe las raíces de los nervios sensoriales posteriores, por sección quirúrgica del nervio o neurolisis química. Puede ser eficaz para el dolor intratable de la pared torácica causado por invasión tumoral o para el dolor intratable en la región de la

cabeza y cuello relacionado con tumores invasores. La ablación por RZRD es útil para tratar la avulsión dolorosa del plexo braquial; esta condición se ha asociado con focos de células hiperexcitables en las capas superficiales de la RZRD que se piensa son responsables del dolor lancinante tan importante en este padecimiento.¹¹⁷ Sin embargo, hasta el 30 por ciento de las fibras aferentes entran a la médula espinal a través de la raíz ventral,¹¹⁸ y esta puede ser la razón por la que estos procedimientos neuroablativos, así como las lesiones de RZRD y las rizotomías dorsales fallan con frecuencia para producir alivio permanente del dolor. Como cualquier procedimiento neuroablativo, la rizotomía dorsal es más adecuada para pacientes con una expectativa de vida limitada, pero puede beneficiar a algunos pacientes con síndromes de dolor no maligno, especialmente postraumático.

La cingulotomía se ha usado para manejar el dolor difuso y de la línea media de origen óseo y visceral.¹¹⁹ El mecanismo de alivio del dolor se desconoce.

La ablación de la glándula hipófisis por medios químicos, de radiofrecuencia o radioquirúrgicos pueden producir efectos analgésicos diseminados en pacientes con dolor óseo metastásico refractario a la quimioterapia primaria, radioterapia o intervenciones analgésicas agresivas.¹²⁰ El mecanismo de la analgesia se desconoce, pero puede lograrse alivio del dolor en tumores tanto dependientes como independientes de hormonas.

TRATAMIENTOS FISICOS Y PSICOLOGICOS

Los enfoques no farmacológicos casi siempre se usan como adyuvantes al manejo farmacológico del dolor, pero pueden ser útiles en todos los pacientes. La aplicación de calor o frío puede aliviar el dolor por espasmo muscular. Los masajes son útiles en el manejo del dolor miofascial. Las técnicas de contrastestimulación, incluyendo la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), parecen modificar la transmisión de los impulsos dolorosos y reducir la intensidad del dolor en algunos pacientes.¹²¹ Sin embargo, un estudio controlado y aleatorio de TENS en la lumbalgia crónica no fue eficaz.¹²²

El apoyo psicológico es importante para los pacientes con cáncer y dolor. La educación respecto a la causa del dolor, la relación del dolor con el cáncer subyacente y la evolución esperada del dolor son aspectos cruciales. El paciente debe comprender las razones por las que se ofrece un determinado tratamiento analgésico. Tranquilizar al paciente en relación con el miedo al uso de narcóticos mejora el cumplimiento. El estrés emocional o psicológico modifica la actitud del paciente hacia el dolor. Algunos pacientes pueden requerir psicoterapia de apoyo o evaluación psiquiátrica para la valoración y tratamiento de la depresión u otros padecimientos. Las técnicas de relajación, la imagen mental y la hipnosis, pueden introducirse como un adyuvante en cualquier fase del manejo farmacológico del dolor. Estas intervenciones psicológicas y farmacológicas pueden aumentar los efectos de los analgésicos y disminuir la ansiedad y el estrés emocional al aumentar la sensación de autonomía y control del paciente sobre su dolor.

Tratamiento del dolor en padecimientos seleccionados

Muchos procesos crónicos, incapacitantes o terminales pueden asociarse con dolor severo. Ejemplos incluyen el dolor asociado con SIDA, artritis y esclerosis múltiple, el dolor central después de un evento cerebrovascular, y el dolor musculoesquelético secundario a inmovilidad articular que complica enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer. Los defectos al nacimiento relacionados con prematuridad y los traumatismos durante el nacimiento que causan deficiencias neurológicas catastróficas pueden asociarse con dolor en el neonato que es especialmente problemático de evaluar y tratar. La investigación de la fisiología de la nocicepción en el sistema nervioso en vías de desarrollo apenas comienza, y la evaluación del dolor en los niños que aún no hablan es difícil.¹²³

TRASTORNOS DOLOROSOS QUE COMPLICAN LA INFECCION POR VIH Y EL SIDA

El dolor es un problema significativo en el SIDA.⁵ Alrededor del 50 por ciento de los síndromes dolorosos en los pacientes con SIDA se relacionan en forma directa con la infección por VIH y el 30 por ciento se relaciona con el tratamiento para la infección por VIH. Los síntomas neuropáticos en los pacientes con SIDA y neuropatía periférica son frecuentes. Son comunes la polineuropatía aguda y crónica, la neuropatía sensorial distal simétrica, la plexopatía braquial, la neuralgia posherpética, la neuropatía craneal y las cefaleas por meningitis aguda y crónica. También se ha reportado un síndrome de dolor central que se asocia con abscesos de toxoplasma en el tálamo.¹²⁴ Otras complicaciones del SIDA incluyen la enfermedad gastrointestinal infecciosa que causa esofagitis y dolor abdominal, el dolor torácico por neumonía por neumocistis y las mialgias generalizadas.

DOLOR Y ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES

Las hemoglobinopatías secundarias al fenotipo de células falciformes producen episodios de dolor agudo y crónico.⁴ El dolor es un indicador de severidad de la enfermedad, los pacientes que sufren más de tres episodios vasoclusivos por año tienen mayor mortalidad que los que tienen estos episodios con menos frecuencia.¹²⁵ Los episodios de vasoclusión con isquemia e infarto provocan dolor focal agudo y severo en el hueso, músculo y visceral que caracteriza a la forma recesiva homocigota de la enfermedad.

SINDROMES DE DOLOR EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Entre el 55 y el 82 por ciento de los pacientes con esclerosis múltiple se quejan de dolor.⁶ Las descargas espontáneas y ectópicas en axones desmielinizados parecen ser la causa del dolor paroxístico, como la neuralgia del trigémino, que con frecuencia complica a la esclerosis múltiple. El dolor periorbitario con movimiento ocular de neuritis óptica puede deberse a tracción de las meninges que envuelven el nervio óptico edematizado. El dolor en las extremidades, en especial con un componente disestésico y sensaciones dolorosas como de descarga eléctrica (v.gr., signo de Lhermitte asociado con flexión del cuello) parece ser resultado de desmielinización de la columna posterior y conducción de impulsos

efápticos. Otras causas de dolor en las extremidades y columna en la esclerosis múltiple se atribuyen a alteraciones musculoesqueléticas secundarias a la marcha anormal y postura típica de los pacientes con afección más severa.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Se desarrolla dolor central posevento cerebrovascular en el 1 a 2 porciento de los pacientes. La menor sensación a la temperatura en el lado afectado casi siempre acompaña al dolor central.¹²⁶ El síndrome de dolor central puede retrasarse durante varios años después del evento cerebrovascular. El dolor puede ser superficial o profundo, casi siempre es severo y puede asociarse con hiperalgesia y alodinia. Pueden ocurrir paroxismos de dolor severo, en ocasiones originados por estrés emocional o movimiento. Otra causa común de dolor en el paciente hemipléxico es el dolor mecánico del hombro no relacionado a la lesión central.¹²⁶

LESION DE LA MEDULA ESPINAL

Puede ocurrir dolor central por una lesión traumática en cualquier nivel de la médula espinal, por lo general en el área del déficit en la médula o en las raíces somatosensoriales. Si la raíz nerviosa está lesionada, puede agregarse dolor neuropático en una distribución radicular al dolor central de origen medular. La fisiopatología del dolor central causado por una lesión de la médula espinal no es común, y no todas las personas con lesiones semejantes desarrollan dolor. Las lesiones traumáticas de la médula que se han reportado causan dolor central incluyen hemisección de la médula, hematomielia cervical, lesiones vasculares y siringomielia. Los esteroides en dosis altas administrados horas después de la lesión pueden aliviar el dolor agudo y ayudar a la recuperación de la función neurológica.¹²⁷

Tratamiento del dolor en circunstancias especiales

DOLOR EN EL LACTANTE O NIÑO QUE NO HABLA

Aunque no es un problema común en la medicina paliativa, la evaluación y el tratamiento del dolor en el niño muy pequeño se asocia con riesgos importantes. En el feto humano están ya desarrolladas las vías neuroanatómicas necesarias para la percepción del dolor, y el análisis de las respuestas de comportamiento y fisiológicas a estímulos aparentemente dolorosos sugiere que el neonato humano percibe el dolor.¹²⁸ Deben usarse agentes analgésicos y anestésicos en los procedimientos y cirugías que se sabe son dolorosos en personas mayores, o cuando el lactante responda en forma que muestre molestia. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas a los agentes analgésicos y anestésicos en este grupo de edad son únicas.

DOLOR EN EL ANCIANO Y EN EL PACIENTE CON DEMENCIA

Ocurre dolor crónico en el 20 porciento de los pacientes mayores de 65 años.¹²⁹ Los ancianos tienen

mayor sensibilidad a los medicamentos con efectos sedantes (v.gr., opioides, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsiantes y benzodiacepinas). El volumen de líquido corporal disminuye con la edad, y esto puede afectar la distribución y concentración de medicamentos como la morfina.¹³⁰

Muchos medicamentos pueden inducir estados confusionales agudos en los ancianos y en especial en los pacientes con demencia. En los ancianos los mayores efectos adversos de los opioides incluyen constipación e hipotensión. Con ciertos opioides, como la meperidina, se acumulan metabolitos tóxicos, en especial en el caso de disfunción renal, que puede causar convulsiones, mioclonías, alucinaciones, inquietud y efectos psicomiméticos. Existe también mayor riesgo de interacciones farmacológicas. En general, los opioides y otros medicamentos que tienen vidas medias en plasma cortas (v.gr., la morfina, la hidromorfona y la oxycodona) son preferibles a los de vida media larga (v.gr., metadona o levorfanol). Cuando un medicamento tiene vida media corta existe menos probabilidad de que se acumule con las dosis repetidas y, por lo tanto, de que cause confusión.

Bibliografía

1. Mersky H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed. IASP Press, Seattle, 1994, p 212
2. Woolf CJ, Thompson SWN: The induction and maintenance of central sensitization is dependent on *N*-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 44:293, 1991 [PMID 1828878]
3. Foley KM: Pain syndromes in patients with cancer. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner R, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1996, p 191
4. Payne R: Pain management in sickle cell anemia. *Anesthesiol Clin North Am* 15:2, 1997
5. Hewitt DJ, McDonald M, Portenoy RK, et al: Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain* 70:117, 1997 [PMID 9150284]
6. Stenager E, Knudsen L, Jensen K: Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 16:629, 1995 [PMID 8838789]
7. Romano JM, Turner JA: Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 97:18, 1985

8. Bonica JJ: Pain research and therapy: past and current status and future needs. Pain, Discomfort and Humanitarian Care. Ng LKY, Bonica JJ, Eds. Elsevier, New York, 1980, p 1
9. Jacox AK, Carr DB, Payne R, et al: Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR Publication No. 92-0032), Rockville, Maryland, 1992 [see *Web link*]
10. Cleeland CS, Gonin R, Harfield AK, et al: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 330:592, 1994 [PMID 7508092]
11. Jacox AK, Carr DB, Payne R et al: Management of cancer pain (Clinical Practice guideline No. 9). Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR Publication No. 94-0592), Rockville, Maryland, 1994
12. Jacox A, Carr DB, Payne R: Special report: new clinical practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. N Engl J Med 330:651, 1994 [PMID 7508094]
13. Payne R, Gonzales G: Pathophysiology of cancer pain and other terminal diseases. Textbook of Palliative Medicine, 2nd ed. Doyle D, Hanks GWC, McDonald N, Eds. Oxford University Press, Oxford, England, 1997, p 299
14. Stanton-Hicks M, Janis W, Hassenbusch S, et al: Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. Pain 63:127, 1995 [PMID 8577483]
15. Cervero F: Visceral pain: proceedings of the fifth world congress on pain. Pain Res Clin Manage 3:216, 1988
16. McMahon SB, Koltzenberg M: Silent afferents and visceral pain: pharmacological approaches to the treatment of chronic pain fields: new concepts and critical issues. Progress in Pain Research and Management, Vol 1. Fields HL, Liebeskind JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1994, p 11
17. Casey KL: Pain and Central Nervous System Disease: The Central Pain Syndromes. Raven Press, New York, 1991
18. Wall P, Gutnic M: Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. Exp Neurol 43:580, 1974 [PMID 4827166]
19. Albe-Fessard DG, Lombard MC: Use of an animal model to evaluate the origin of and protection against deafferentation pain. Advances in Pain Research and Therapy, Vol 5. Bonica JJ, Lindblom ULF, Iggo A, Eds. Raven Press, New York, 1983, p 691
20. Max M: Antidepressants as analgesics. Progress in Pain Research and Management, Vol 1. Fields HL, Liebeskind JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1994, p 229

21. Swerdlow M: Anticonvulsant drugs and chronic pain. Clin Neuropharmacol 7:51, 1984
22. Treede RD, Davis KD, Campbell JN, et al: The plasticity of cutaneous hyperalgesia during sympathetic ganglion blockade in patients with neuropathic pain. Brain 115:607, 1992 [PMID 1606484]
23. Willis WD: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System. S Karger, Basel, Switzerland, 1985
24. Fields HL: Pain. McGraw-Hill Book Co, New York, 1987, p 13
25. Martin JH: Coding and processing of sensory information. Principles of Neural Science, 3rd ed. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Eds. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1991, p 329
26. Fields HL, Besson JM, Eds: Pain modulation. Prog Brain Res 77:1, 1988
27. Stea RA: Pain and somatosensory activation. Trends Neurosci 7:250, 1992
28. Head H, Holmes G: Sensory disturbances
29. Anand KJS, Craig KD: New perspectives on the definition of pain. Pain 67:3, 1996
30. Raja S, Meyer RA, Campbell JN: Hyperalgesia and sensitization of primary afferent fibers. Pain Syndromes in Neurology. Fields HL, Ed. Butterworth, London, 1990, p 19
31. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI: Peptides and the primary afferent nociceptor. J Neurosci 13:2273, 1993 [PMID 8501507]
32. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE: Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain 63:289, 1995 [PMID 8719529]
33. Torebjork HE, Hallin RG: Identification of afferent C units in intact human skin nerves. Brain Res 67:387, 1974 [PMID 4470432]
34. Torebjork HE, Ochoa JL: Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man. Acta Physiol Scand 110:445, 1980 [PMID 7234450]
35. La Motte RH, Chain CN, Simone DA, et al: Neurogenic hyperalgesia. J Neurophysiol 66:190, 1991
36. Devchand PR, Keller H, Peters JM, et al: The PPAR α -leukotriene B $_4$ pathway to inflammation control. Nature 384:39, 1996 [PMID

37. Heller PH, Green PG, Tanner KD, et al: Peripheral neural contributions to inflammation. Pharmacologic Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues. Fields HL, Liebeskind JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1995, p 31
38. Gonzales RG, Goldyne ME, Taiwo YO, et al: Production of hyperalgesic prostaglandins by sympathetic postganglionic neurons. J Neurochem 53:1595, 1989
39. Malmberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. Science 257:1276, 1992 [PMID 1381521]
40. Stein C: The control of pain in peripheral tissues by opioids. N Engl J Med 332:1685, 1995
41. Antonijevic I, Mousa SA, Schafer M, et al: Perineural defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. J Neurosci 15:165, 1995 [PMID 7823127]
42. Sibinga NES, Goldstein A: Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. Annu Rev Immunol 6:219, 1988
43. Stein C, Comise K, Haimerl E, et al: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. N Engl J Med 325:1123, 1991 [PMID 1653901]
44. Cervero F, Iggo A: The substantia gelatinosa of the spinal cord: a critical review. Brain 103:717, 1980 [PMID 7437888]
45. Gordth T, Kaarlsten R, Kristensen J: Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation. Ann Med 27:229, 1995
46. Elliott K, Minami N, Kolesnikow, et al: The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthetase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to the kappa opioids. Pain 56:69, 1994 [PMID 7512709]
47. Giesler GJ, Kattern JT, Dado RJ: Direct spinal pathways to the limbic system for nociceptive information. Trends Neurosci 17:244, 1994 [PMID 7521085]
48. Besson JM, Chaouch A: Peripheral and spinal mechanisms of nociception. Physiol Rev 67:67, 1987 [PMID 3543978]
49. Marchand S, Bushnell MC, Molina-Negor P, et al: The effects of dorsal column stimulation on measures of clinical and experimental pain in man. Pain 45:249, 1991 [PMID 1876434]

50. Penfield W, Boldrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60:389, 1937
51. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R: Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 24:41, 1988 [PMID 3415199]
52. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, et al: Positron emission tomography analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 2:802, 1994
53. Craig AD, Reiman EM, Evans A, et al: Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 384:258, 1996 [PMID 8918874]
54. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, et al: Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 63:225, 1995 [PMID 8628589]
55. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, et al: Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 63:55, 1995 [PMID 8577491]
56. Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277:968, 1997 [PMID 9252330]
57. Hassenbusch SJ, Pillay P, Barnett GH: Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurg* 27:220, 1990
58. Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 4:451, 1978 [PMID 216303]
59. Taiwo YO, Fabian H, Pazoles CJ, et al: Potentiation of MS anti-nociception by monoamine reuptake inhibitors in rat spinal cord. *Pain* 21:329, 1985 [PMID 4000684]
60. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326:1250, 1992 [PMID 1560801]
61. Eisenach JC, DuPen SL, Dubois M, et al: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61:391, 1995 [PMID 7478682]
62. Raja SN, Turquist JL, Meleka S, et al: Monitoring adequacy of α -adrenoceptor blockade following systemic phentolamine administration. *Pain* 64:197, 1996 [PMID 8867263]

63. von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, et al: Physician attitudes and practice in cancer pain management: a survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 119:121, 1993
64. Deyo RA: Magnetic resonance imaging of the lumbar spine: terrific test or tar baby? *N Engl J Med* 331:115, 1994
65. Payne R: Pharmacologic management of pain. *Principles and Practice of Supportive Oncology*. Berger A, Portenoy RK, Weissman D, et al, Eds. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997 (in press)
66. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee, 3rd ed. World Health Organization, Geneva, 1996
67. Portenoy RK: Chronic opioid therapy for nonmalignant pain: from models to practice. *APS J* 1:285, 1992
68. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, et al: Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain* 63:55, 1995
69. Portenoy RK, Kanner RM: Nonopioid and adjuvant analgesics. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner RM, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1995, p 219
70. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 234:231, 1971
71. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *BMJ* 312:1563, 1996
72. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LAG, et al: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 312:1563, 1996 [PMID 8664664]
73. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al: Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11693, 1993 [PMID 8265610]
74. Pernerger TV, Whelton PK, Klag MJ: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 331:1675, 1994 [PMID 7969358]
75. Levy MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 335:1124, 1996
76. Portenoy RK, Hagen NA: Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41:273, 1990 [PMID 1697056]

77. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE: The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 43:273, 1990 [PMID 1705692]
78. Tseng C, Wang S, Lai M, et al: Formation of morphine from codeine in Chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 60:177, 1996 [PMID 8823235]
79. Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, et al: Sources of variation in analgesic responses in cancer patients with chronic pain receiving morphine *Pain* 15:191, 1996
80. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al: Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 2:1248, 1996 [PMID 8898754]
81. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al: Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 13:180, 1983 [PMID 6187275]
82. Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, et al: Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 49:87, 1992 [PMID 1375728]
83. Foley KM: Changing concepts of tolerance to opioids: what the cancer patient has taught us. *Current and Emerging Issues in Cancer Pain: Research and Practice*. Chapman CR, Foley KM, Eds. Raven Press, New York, 1993, p 331
84. Olofsson S, Weitzner MA, Valentine AD: A retrospective study of psychiatric management and outcome of delirium in the cancer patient. *Supportive Care Cancer* 4:351, 1996
85. Manfredi PL, Ribeiro S, Chandler SW, et al: Inappropriate use of naloxone in cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 11:131, 1996
86. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parson N, et al: Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusion for management of cancer pain. *Lancet* 337:465, 1991 [PMID 1704089]
87. Portenoy RK, Payne R: Acute and chronic pain. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 3rd ed. Lowinson JH, Ruiz P, Millman R, Eds. Williams & Williams Co, Philadelphia, 1997, p 563
88. Joranson DE, Cleeland CS, Weissman DE, et al: Opioids for chronic cancer and non-cancer pain: a survey of state medical board members. *Federation Bulletin* 1:15, 1992
89. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326:1250, 1992 [PMID 1560801]

90. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, et al: The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 42:135, 1990 [PMID 2147235]
91. Swerdlow M, Cundill JG: Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain: a comparison. *Anesthesia* 36:1129, 1981
92. Eisele JH, Grigsby EJ, Dea G: Clonazepam treatment of myoclonic contractions associated with high-dose opioids: case report. *Pain* 49:231, 1992 [PMID 1376887]
93. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL: Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 41:1024, 1991 [PMID 1712433]
94. Kastrup J, Peterson P, Dejgard A, et al: Treatment of painful diabetic neuropathy with intravenous lidocaine infusion. *BMJ* 292:173, 1986
95. Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, et al: A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 7:138, 1992
96. Dejgard A, Peterson P, Kastrup J: Mexiletine for the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1:9, 1988
97. Rowbotham MC: Topical analgesic agents. *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues*. Fields HL, Liebeskind JC, Eds. IASP Press, Seattle, 1994, p 211
98. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. The Capsaicin Study Group. *Arch Intern Med* 151:2225, 1991
99. Watson CP, Evans RJ: The post-mastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 38:177, 1989 [PMID 2780073]
100. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al: Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 252:1711, 1984
101. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al: Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 71:67, 1987 [PMID 3791269]
102. Payne R: Role of epidural and intrathecal narcotics and peptides in the management of cancer pain. *Med Clin North Am* 71:313, 1987
103. Gourlay GK, Plummer JL, Cherry DA, et al: Comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 47:135, 1991 [PMID 1762806]

104. Ferrer-Brechner T: Anesthetic techniques for the management of cancer pain. *Cancer* 63:2343, 1989
105. Nitescu P, Sjoberg M, Appelgren L, et al: Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of "refractory" cancer pain. *Clin J Pain* 11:45, 1995 [PMID 7540439]
106. DuPen SL, Peterson DG, Williams A, et al: Infection during chronic epidural catheterization: diagnosis and treatment. *Anesthesiology* 73:905, 1990
107. Eisenach JC, DuPen SL, Dubois M, et al: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61:391, 1995 [PMID 7478682]
108. DuPen SL, Kharasch ED, Williams A, et al: Chronic epidural bupivacaine-opioid infusion in intractable cancer pain. *Pain* 49:293, 1992
109. Sutton IR, Cousins MJ: Anesthetic techniques for pain control. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner RM, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1996, p 277
110. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 80:290, 1995 [PMID 7818115]
111. Plancarte R, Amescua C, Patt RB, et al: Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. *Anesthesiology* 73:236, 1990 [PMID 2382849]
112. North RB: Neurosurgical procedures for chronic pain: general neurosurgical practice. *Clin Neurosurg* 40:182, 1993
113. Sanders M, Zuurmond W: Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 13:1509, 1995 [PMID 7751899]
114. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, et al: Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 67:291, 1996
115. Nauta HJ, Hewitt E, Westlund KN, et al: Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway: case report and review of the literature. *J Neurosurgery* 86:538, 1997
116. Sindou M, Lapras C: Neurosurgical treatment for pain in the Pancoast-Tobias syndrome: selective posterior rhizotomy and open anterolateral C2 cordotomy. *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol 4. Bonica JJ, Ventafridda V, Pagni C, Eds. Raven Press, New York, 1982
117. Coggeshall RE: Afferent fibers in the ventral root. *Neurosurgery* 4:443, 1979

118. Hassenbusch SJ, Pillay P, Barnett GH: Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 27:220, 1990 [PMID 2200976]
119. Levin AB, Katz J, Benson RC: Treatment of pain of diffuse metastatic cancer by stereotactic chemical hypophysectomy: long term results and observations on mechanism of action. *Neurosurgery* 6:258, 1980 [PMID 6991970]
120. Brennan MJ: Psychiatric approaches to pain management. *Pain Management: Theory and Practice*. Portenoy RK, Kanner RM, Eds. FA Davis Co, Philadelphia, 1996, p 312
121. Deyo R, Walsh NE, Schoenfield LS, et al: Can trials of physical treatments be blinded? The example of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic pain. *Arch Phys Med Rehab* 69:174, 1988
122. Arnand KJS, Hickey PR: Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 317:1321, 1987
123. Gonzales GR, Herskovitz S, Rosenblum M, et al: Clinicopathologic correlation of Dejerine-Roussy Syndrome (DRS) caused by CNS toxoplasmosis in patients with AIDS. *Neurology* 40(suppl 1):1170, 1990
124. Platt OS, Branbilla DJ, Rosse WF: Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 330:1639, 1994 [PMID 7993409]
125. Tasker RR: Pain resulting from central nervous system pathology (central pain). *The Management of Pain*, 2nd ed. Bonica JJ, Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1990, p 267
126. Akdemir H, Pasaoglu A, Ozturk F, et al: Histopathology of experimental spinal cord trauma: comparison of treatment with TRH, naloxone, and dexamethasone. *Res Exp Med (Berl)* 192:177, 1992
127. Owen JA, Sitar DS, Berger L, et al: Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 34:364, 1983
128. Crook J, Rideout E, Brown G: The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain* 18:299, 1984 [PMID 6728496]
129. Ferrell B, Ferrell B: *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1997

Figuras

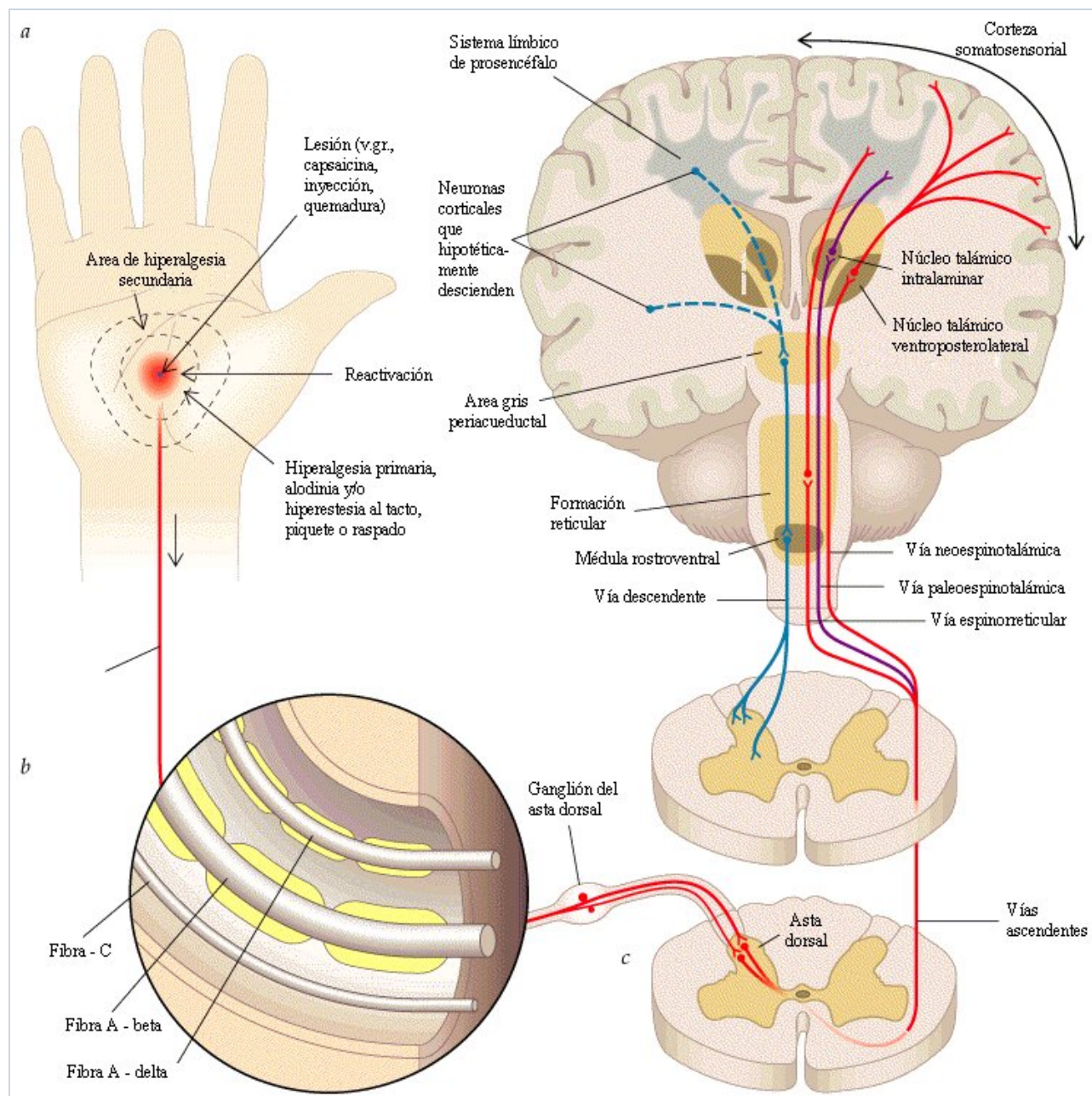


Figura 1 Mecanismos básicos del dolor (a) La estimulación de las fibras C por inyección intradérmica de capsaicina o lesión térmica produce dolor espontáneo y dolor evocado por el tacto ligero en el sitio de la lesión (hiperalgesia primaria). Además, se produce un área de alodinia (dolor después de un estímulo no inocuo) y de hiperalgesia secundaria (mayor dolor después de un estímulo nocivo) por la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central, lo que ocurre como consecuencia del impulso nociceptivo aferente. (b) Cuando son activados por estímulos mecánicos, térmicos y químicos, los nociceptores conducen impulsos aferentes hacia la médula espinal a través de fibras A-beta (poco mielinizadas) y C (no mielinizadas). Las fibras A-beta (de tacto ligero) pueden sensibilizarse por mecanismos del SNC para producir alodinia. (c) Cuando las áreas en el tálamo y la corteza cerebral se activan, proyecciones secundarias en las vías espinotalámicas, columna dorsal y otras vías nociceptivas, causan percepción consciente del dolor.

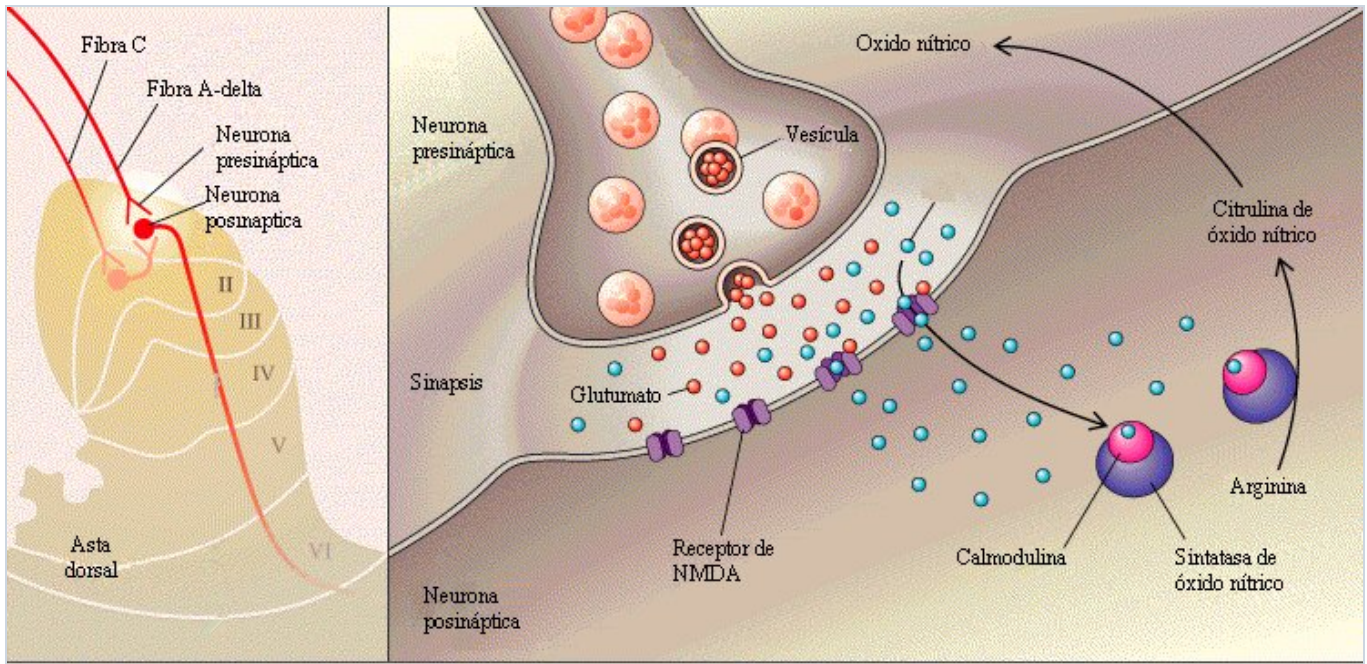


Figura 2 Acciones del receptor de NMDA La diseminación del dolor, la alodinia y la hiperalgesia se explican por receptores de NMDA activados en el asta dorsal de la médula espinal. La activación de estos receptores, que aumenta la conductancia al calcio, causa activación de las proteína cinasas y activación de la enzima sintetasa de óxido nítrico, que al final causa síntesis de óxido nítrico. Estas acciones dependen también de la activación del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) y de otros sistemas de mensajeros secundarios.