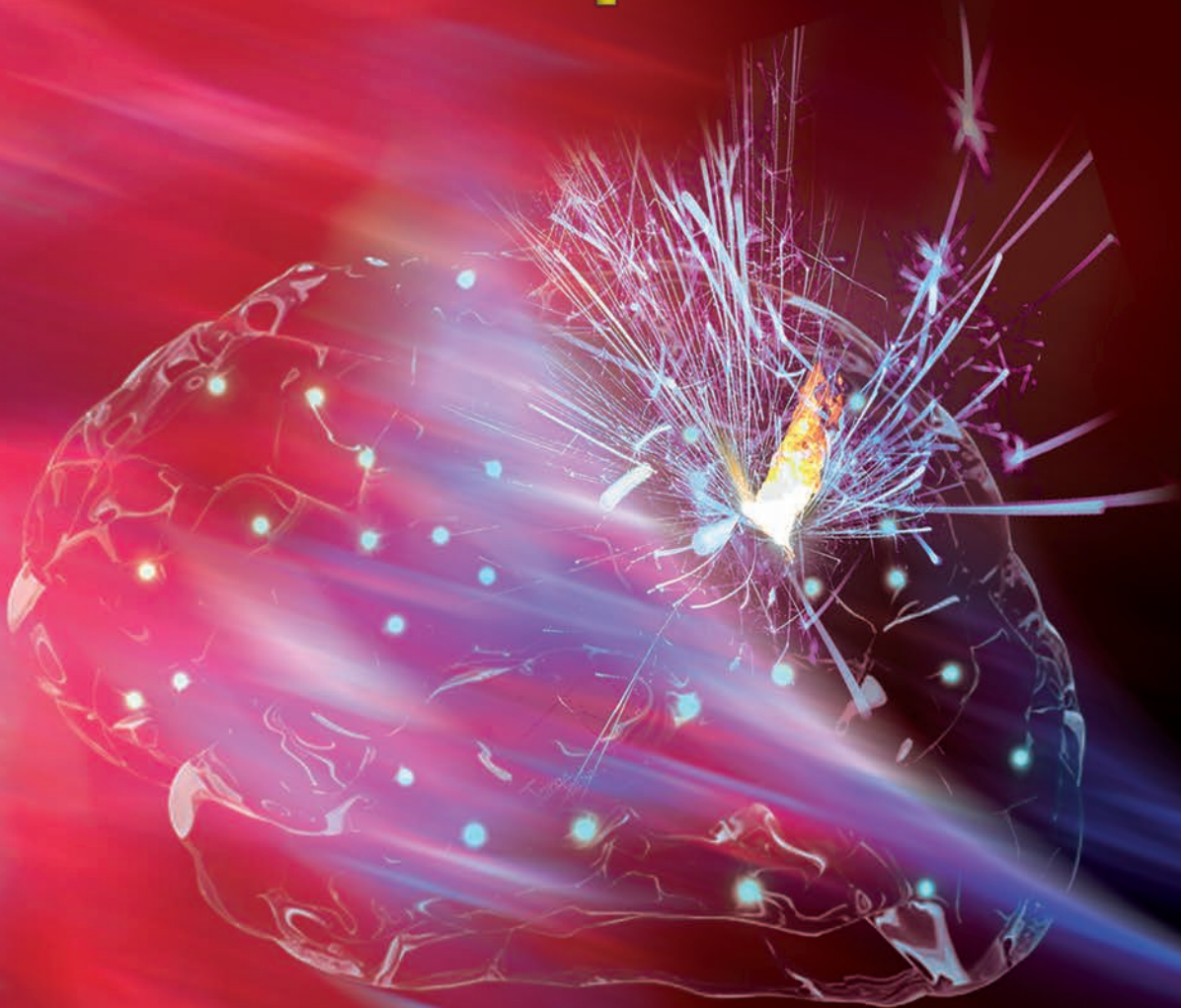


Actualidades en el manejo del dolor y cuidados paliativos



Editorial Alfíl

Sara Bistre Cohén

ACTUALIDADES EN EL MANEJO DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS

Actualidades en el manejo del dolor y cuidados paliativos

Sara Bistre Cohén

Médica Cirujana egresada de la Universidad La Salle, México, D. F.
Expresidenta de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor, A. C.
Miembro del Centro Médico ABC. Miembro Fundador del Consejo Mexicano de Algología.
Diplomado en Cuidados Paliativos. Académica en Ciencias de la Salud en la Universidad Anáhuac del Norte.
Miembro del Comité Científico del *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*.
Miembro de la *International Association for the Study of Pain* (IASP).
Exsecretario de la Federación Latinoamericana de Dolor.
Expresidenta de Academias y Profesora de la UVM.
Excoordinadora de la Clínica del Dolor del Centro Médico ABC y
expresidenta de Dolor de los Internos de Pregrado y Escuela de Fisioterapia.



**Editorial
Alfil**

Actualidades en el manejo del dolor y cuidados paliativos

Todos los derechos reservados por:

© 2015 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978–607–741–129–1

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Dibujos:

Alejandro Rentería

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 México, D. F.

Noviembre de 2014

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Colaboradores

LA AUTORA

Dra. Sara Bistre Cohén

Médica Cirujana egresada de la Universidad La Salle, México, D. F. Expresidenta de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor, A. C. Miembro del Centro Médico ABC. Miembro Fundador del Consejo Mexicano de Algología. Diplomado en Cuidados Paliativos. Académica en Ciencias de la Salud en la Universidad Anáhuac del Norte. Miembro del Comité Científico del *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. Médico de ejercicio privado. Miembro de la *International Association for the Study of Pain* (IASP). Nominada para *Council* de la IASP. Exmiembro del Comité de la Página Web de la IASP y del Comité del Grupo de Interés de Dolor Neuropático de la IASP. Exsecretario de la Federación Latinoamericana de Dolor. Expresidenta de Academias y Profesora de la UVM. Excoordinadora de la Clínica del Dolor del Centro Médico ABC y exprofesora de Dolor de los Internos de Pregrado y Escuela de Fisioterapia. Autora y coautora de varios libros de texto y revistas a nivel nacional e internacional. Conferencista a nivel nacional e internacional. Colaboradora en el Proyecto de Ley de Dolor y Cuidados Paliativos en la LIX y la LX Legislaturas (2003–2009). Participación en diferentes medios de comunicación. Organizadora de congresos y eventos nacionales e internacionales en el ámbito del dolor y los cuidados paliativos.

Capítulos 3, 5, 8, 9, 11, 22, 24, 35

COLABORADORES

Dr. Juan Alfaro Ceja

Algólogo diplomado en Tanatología, Sexualidad, Psicoterapia Breve en Intervención en Crisis, Adicciones y Psicoanálisis Contemporáneo. Máster en Seguridad Social.
Capítulo 40

Dra. Silvia R. Allende Pérez

Anestesióloga, Algóloga, Paliativista. Servicio de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.
Capítulo 42

Dr. Arvin Arévalo Aguilar

Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Regional “Dr. Rafael Pascasio Gamboa”, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.
Capítulo 17

Dra. Leticia Ascencio Huertas

Servicio de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.
Capítulo 42

Dra. Karla I. Baca Morales

Médico Residente del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Algología (Clínica del Dolor) de la Universidad Nacional Autónoma de México con sede en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D. F.

Capítulo 26

Dr. Moisés Bistre Hafif

Médico Cirujano, UNAM. Médico en ejercicio privado, México, D. F.

Capítulo 5

Dr. Ignacio Carranza Ortiz

Reumatólogo. Hospital “Ángeles de las Lomas”. Secretaría de Salud, Departamento del Distrito Federal.

Capítulo 10

Dr. Florencio Carrera Delgado

Anestesiólogo–Algólogo Intervencionista. Instituto Regional del Tratamiento del Cáncer. Ciudad Juárez, Chihuahua.

Capítulo 12

Dra. Celina Castañeda De la Lanza

Anestesióloga, Algóloga, Paliativista. Servicio de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.

Capítulo 42

Dr. Faride Chejne Gómez

Médico Anestesiólogo–Algólogo. México.

Capítulo 25

Dr. Alfredo Covarrubias Gómez

Médico Adscrito al Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Secretario de la Federación Latinoamericana de Capítulos Miembros de la *International Association for the Study of Pain*. Presidente, Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor.

Capítulo 26

Mauricio del Portillo Sánchez

Anestesiólogo–Algólogo Intervencionista. Jefe del Servicio de Anestesiología y Quirófanos del Hospital General de Tlalnepantla “Valle Ceylán”. Profesor Titular de Posgrado de la especialidad de Anestesiología en el Hospital General de Tlalnepantla “Valle Ceylán”. Catedrático de la Universidad Autónoma del Estado de México. Médico Adscrito de Anestesiología de la Se-

cretaría de Salud del Distrito Federal. Algólogo en la Clínica del Dolor, Hospital Diomed.

Capítulo 6

Dr. Benjamín Domínguez Trejo

Facultad de Psicología, UNAM. Grupo de Investigación Clínica “Mente–Cuerpo”. Asesor Clínica del Dolor, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Capítulo 32

Dr. José Alberto Flores Cantisani

Anestesiólogo, Algólogo, Paliativista. Monterrey, N. L.

Capítulo 7

Dr. Ismael García Ramírez

Médico Residente del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Algología (Clínica del Dolor) de la Universidad Nacional Autónoma de México con sede en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D. F.

Capítulo 26

Dr. Miguel Ángel Genis Rondero

Jefe de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital General de Tlalnepantla “Valle Ceylán”, Instituto de Salud en el Estado de México. Anestesiólogo, Hospital de Ortopedia “Magdalena de las Salinas”, IMSS. Expresidente de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. Tesorero de la Federación Latinoamericana de Capítulos de Dolor.

Capítulos 4, 35

Dr. Carlos Gershenson García

Doctorado en Inteligencia Artificial y Computación, Instituto de Matemáticas, UNAM.

Capítulo 36

Dra. Maricarmen González Maraña

Directora de la Comisión Psicosocial de la Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos. Psicoterapeuta en *Home and Hospice Health Care*, Hospital “Ángeles del Pedregal”, México, D. F. Psicoterapeuta en el Centro Oncológico DLRC, Hospital “Médica Sur”, México, D. F.

Capítulo 37

Dr. Jorge Guajardo Rosas

Médico Anestesiólogo, Algólogo. Adscrito a la Clínica del Dolor, Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.

Capítulo 25

Dr. Emmanuel Hernández Ruiz

Médico Cirujano. Anestesiología. Algólogo egresado del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Capítulo 28

Dr. Jorge Rafael Hernández Santos

Médico Cirujano por la UNAM. Especialidad en Anestesiología. Egresado del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, UNAM. Jefe de Servicio de Clínica del Dolor del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. Académico de la UNAM como Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Posgrado en Algología y Algología Intervencionista.

Capítulos 27, 28

Lic. Agustín Antonio Herrera Fragoso

Licenciado en Derecho, Maestro en Derecho. Especialista en Derechos Humanos. Candidato a Doctor en Bioética y Biojurídica por la Cátedra UNESCO de Madrid, España. Asesor Jurídico en la Coordinación General de Asuntos Jurídicos y Derechos Humanos de la Secretaría de Salud Federal, México.

Capítulo 41

Dra. Penélope Infante Vargas

Terapeuta especialista en Clínica del Dolor.

Capítulo 31

Dra. María Carolina Kamel Escalante

Médico Cirujano egresado de la Facultad de Medicina, UCV. Especialista en Pediatría y Puericultura. Posgrado Universitario, UCV. Hospital “Miguel Pérez Carreño”, IVSS. Curso de Ampliación de Bioética, auspiciado por la Comisión de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UCV y el Centro Nacional de Bioética. Posgrado de Medicina Paliativa. Hospital Oncológico “Luis Razzetti”. Entrenamiento en Cuidados Paliativos y Dolor Pediátrico, *Children’s Hospital* de Minneapolis, Minnesota, 2011. Expresidente de la Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor, AVED. Presidente de la Comisión de Cuidados Paliativos y Dolor de la SVPP. Tesorera de la Sociedad Venezolana de Medicina Paliativa. Coordinadora del Comité de Ética para la Investigación del CMDLT. Especialista de la Clínica del Dolor del Centro Médico Docente “La Trinidad”. Adjunto Docente de la Residencia de Medicina Hospitalaria del Centro Médico Docente “La Trinidad”.

Capítulo 18

Dra. Alejandra Landín Alaniz

Médico Residente del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Algología (Clínica del Dolor) de la Universidad Nacional Autónoma de México con sede en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México.

Capítulo 26

Dr. Roberto Lara de la Fuente

Egresado del Hospital Central Militar de la ciudad de México como Traumatólogo y Ortopedista. Ha realizado múltiples cursos en México y en el extranjero; conferencista, ha publicado varios artículos, pertenece a las principales sociedades y asociaciones de Traumatología y Ortopedia. Certificación vigente por el Consejo Mexicano de Ortopedia y Traumatología. Actualmente labora en forma particular en la ciudad de México y en Puerto Vallarta.

Capítulo 15

Dr. Marcelino Lecona de Paz

Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Regional “Dr. Rafael Pascasio Gamboa”, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

Capítulo 17

Dra. Gloria Llamosa G. Velázquez

Neuróloga del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX. Investigadora afiliada al CIF Biotec de Hospital de Médica Sur.

Capítulo 13

Dr. Tulio H. Makkozzay Pichardo

Especialista en Ortopedia y Traumatología. Exjefe del Servicio de Tobillo y Pie del Hospital de Traumatología y Ortopedia “Magdalena de las Salinas” del IMSS en México, D. F. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Medicina y Cirugía del Pie. Miembro de la *American Orthopaedic Foot and Ankle Society*.

Capítulo 21

Dr. Sergio Martínez Loya

Médico Ortopedista Adscrito al Hospital CIMA (Centro Internacional de Medicina) de Chihuahua, Chih., México.

Capítulo 15

Dr. Francisco Javier Mayer Rivera

Anestesiólogo Algólogo. Director Médico del Hospital Bicentenario del ISSSTE.

Capítulo 13

Dr. Andrés Alejandro Medina Gutiérrez

Médico Cirujano. Anestesiología. Algólogo egresado del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Capítulo 27

Lic. Psic. Luis Fernando Méndez Castruita

Departamento de Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 39

Dr. Delfino Méndez Hernández

Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Regional “Dr. Rafael Pascasio Gamboa”, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

Capítulo 17

Dr. José Méndez Venegas

Departamento de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 39

Dr. Jonathan J. Mendoza Reyes

Médico Residente del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Algología (Clínica del Dolor) de la Universidad Nacional Autónoma de México con sede en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D. F.

Capítulo 26

Dra. María Sonia Meza Vargas

Internista, Neumóloga, Omnóloga. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Manitoba, Canadá. Centro de Enfermedades del Sueño, Hospital Misericordia.

Capítulo 23

Beatriz Montes de Oca Pérez

Miembro de la Asociación Internacional de Hospices y Cuidados Paliativos. Presidenta de la Comisión de Enfermería de la Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP). Fundadora y Directora de Hospice Cristina, A. C. Publicaciones en libros, artículos y revistas. Ponente nacional e internacional.

Capítulo 38

Dra. Ana Niembro Zúñiga

Departamento de Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.

Capítulo 39

M. en C. Yolanda Olvera López

Psicóloga, Clínica del Dolor, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. Escuela Superior de Medicina del IPN.

Capítulo 32

Dr. Pedro Alberto Pimentel Ortega

Anestesiólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 4

Dr. Ricardo Plancarte Sánchez

Anestesiólogo, Algólogo, Paliativista. Expresidente de la AMETD. Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía. Centro Médico ABC.

Capítulo 25

Dr. Santiago Iñiqui Ramos Sánchez

Terapeuta Físico certificado en MTD (Método McKenzie) y método Vodita. Director de CEKIN, S. A. de C. V. Representante oficial de *The McKenzie Institute International* en México.

Capítulo 33

Dr. Juan José Ríos Girard

Anestesiólogo, Algólogo. Posgraduado del Hospital General de México. Expresidente de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. Fundador y Director de la Clínica del Dolor del Hospital Comunitario Regional de Coatzacoalcos, Veracruz

Capítulo 16

Dra. Claudia Romero Guzmán

Cirujana Acupunturóloga. Universidad de Medicina Tradicional China de Shanghai, República Popular de China.

Capítulo 29

Dr. Javier Rosado Muñoz

Médico Cirujano, UNAM. Centro de Ciencias de la Complejidad, UNAM.

Capítulo 36

Dra. Noemí Rosenfeld

Médica Anestesióloga. Especialista en Medicina de Dolor y Cuidados Paliativos. Miembro y Expresidenta de la Sociedad Argentina del Dolor.

Capítulo 19

Lic. Viviana San Martín

Licenciada Kinesióloga–Fisiatra. Universidad de Buenos Aires, Argentina. Jefa de Trabajos Prácticos Técnicas Kinesiólogas II (UBA). Exmiembro CD, Asociación

Argentina del Dolor. Exdirectora del Primer Programa de Actualización en Dolor UBA–AAED. Miembro local *Arrangements Committee 15th World Congress on Pain*, Buenos Aires, Argentina, 2014, IASP. Miembro de Fundación Centit.

Capítulo 30

Dra. Bertha Sañudo Maury

Médico Cirujano egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad “La Salle”. *Master on Business Administration* por el Instituto Panamericano de Alta Dirección Empresarial, México. Diplomado en Cuidados Paliativos, INCAN.

Capítulo 25

Mtro. José Tenopala Villegas

Odontopediatra. Profesor Titular en la Clínica Integral Niños y Adolescentes de la UNAM. Facultad de Odontología.

Capítulo 20

Dra. Rocío Torres Méndez

Anestesiología, Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos. Jefe de la Clínica del Dolor, Hospital “Ángeles Lomas”, México, D. F.

Capítulo 34

Dr. Víctor Tortorici, Ph. D.

Expresidente de la Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED). Investigador Asociado del Laboratorio de Neurofisiología del Centro de Biofísica y Bioquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (FVIC). Laboratorio de Fisiopatología del Sistema Nervioso. Centro de Medicina Experimental, Venezuela.

Capítulo 1

Dra. Celina Trujillo Esteves

Anestesióloga, Algóloga, Paliativista. Profesora Adjunta del Curso de Especialización de Anestesia de la UNAM. Servicio de Anestesia, de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Regional “1° de Octubre”, ISSSTE, México, D. F.

Capítulo 14

Dr. Horacio Vanegas Fischbach

Investigador Titular Emérito, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Profesor Titular Emérito, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. *Associate Editor*, revista *Pain*.

Capítulo 2

Dra. Emma Verástegui Avilés

Servicio de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional de Cancerología. México, D. F.

Capítulo 42

Contenido

Prólogo	XV
<i>Alberto Lifshitz, Guinzberg</i>	

SECCIÓN I. FUNDAMENTOS DEL DOLOR

Capítulo 1. Fisiopatología del dolor	3
<i>Víctor Tortorici</i>	
Capítulo 2. Papel de la neuroglía en el dolor	7
<i>Horacio Vanegas</i>	
Capítulo 3. Evaluación integral del paciente con dolor	15
<i>Sara Bistre Cohén</i>	
Capítulo 4. Dolor agudo	21
<i>Miguel Ángel Genis Rondero, Pedro Alberto Pimentel Ortega</i>	

SECCIÓN II. PADECIMIENTOS Y SÍNDROMES DOLOROSOS

Capítulo 5. Migraña	35
<i>Sara Bistre Cohén, Moisés Bistre Hafif</i>	
Capítulo 6. Artritis reumatoide	47
<i>Mauricio del Portillo Sánchez</i>	
Capítulo 7. Neuralgia del trigémino	57
<i>José Alberto Flores Cantisani</i>	
Capítulo 8. Fibromialgia	65
<i>Sara Bistre Cohén</i>	
Capítulo 9. Síndrome miofascial	73
<i>Sara Bistre Cohén</i>	
Capítulo 10. Osteoartritis	79
<i>Ignacio Carranza Ortiz</i>	
Capítulo 11. Dolor lumbar	85
<i>Sara Bistre Cohén</i>	
Capítulo 12. Polineuropatía diabética	91
<i>Florencio Carrera Delgado</i>	

Capítulo 13. Dolor en la esclerosis múltiple	111
<i>Gloria Llamasa G. Velázquez, Francisco Javier Mayer Rivera</i>	
Capítulo 14. Dolor perioperatorio	121
<i>Celina Trujillo Esteves</i>	
Capítulo 15. Tratamiento del dolor en el paciente politraumatizado	131
<i>Roberto Lara de la Fuente, Sergio Martínez Loya</i>	
Capítulo 16. Herpes zoster y neuralgia posherpética	137
<i>Juan José Ríos Girard</i>	

SECCIÓN III. DOLOR POR GRUPOS ESPECÍFICOS

Capítulo 17. Dolor por cáncer	159
<i>Delfino Méndez Hernández, Marcelino Lecona de Paz, Arvin Arévalo Aguilar</i>	
Capítulo 18. Dolor en el paciente pediátrico	167
<i>María Carolina Kamel Escalante</i>	
Capítulo 19. Dolor en geriatría	179
<i>Noemí Rosenfeld</i>	
Capítulo 20. Dolor en odontología	189
<i>José Tenopala Villegas</i>	
Capítulo 21. Dolor en el pie	205
<i>Tulio H. Makkozzay Pichardo</i>	
Capítulo 22. Dolor en el paciente con depresión	213
<i>Sara Bistre Cohén</i>	
Capítulo 23. Dolor y sueño	219
<i>María Sonia Meza Vargas</i>	

SECCIÓN IV. TRATAMIENTO DEL DOLOR

Capítulo 24. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	227
<i>Sara Bistre Cohén</i>	
Capítulo 25. Analgésicos de acción central (opioides)	237
<i>Jorge Guajardo Rosas, Faride Chejne Gómez, Bertha Sañudo Maury, Ricardo Plancarte Sánchez</i>	
Capítulo 26. Adyuvantes	247
<i>Alfredo Covarrubias Gómez, Alejandra Landín Alaniz, Ismael García Ramírez, Jonathan J. Mendoza Reyes, Karla I. Baca Morales</i>	
Capítulo 27. Neuroestimuladores espinales percutáneos	257
<i>Jorge Rafael Hernández Santos, Andrés Alejandro Medina Gutiérrez</i>	
Capítulo 28. Bombas externas e implantables	269
<i>Jorge Rafael Hernández Santos, Emmanuel Hernández Ruiz</i>	
Capítulo 29. La acupuntura en el dolor	279
<i>Claudia Romero Guzmán</i>	
Capítulo 30. La importancia de la terapia física en el tratamiento del dolor	293
<i>Viviana San Martín</i>	
Capítulo 31. Tratamiento psicológico del dolor crónico	303
<i>Penélope Infante Vargas</i>	
Capítulo 32. Psicología del dolor en México	315
<i>Benjamín Domínguez Trejo, Yolanda Olvera López</i>	

Capítulo 33. Técnica Mackenzie para el tratamiento del dolor	321
<i>Santiago Iñiqui Ramos Sánchez</i>	
Capítulo 34. Analgesia multimodal	329
<i>Rocío Torres Méndez</i>	
Capítulo 35. Errores en el manejo del dolor	343
<i>Sara Bistre Cohén, Miguel Ángel Genis Rondero</i>	
Capítulo 36. Dolor, placebos y complejidad	349
<i>Carlos Gershenson García, Javier Rosado Muñoz</i>	

SECCIÓN V. CUIDADOS PALIATIVOS

Capítulo 37. Aspectos psicosociales y espirituales en cuidados paliativos	355
<i>Maricarmen González Maraña</i>	
Capítulo 38. Enfermería en cuidados paliativos	365
<i>Beatriz Montes de Oca</i>	
Capítulo 39. Cuidados paliativos en pediatría	379
<i>José Méndez Venegas, Ana Niembro Zúñiga, Luis Fernando Méndez Castruita</i>	
Capítulo 40. La sexualidad en el paciente terminal	389
<i>Juan Alfaro Ceja</i>	
Capítulo 41. Consideraciones éticas en los cuidados paliativos	399
<i>Agustín Antonio Herrera Frago</i>	
Capítulo 42. Manejo de las malas noticias en cuidados paliativos en oncología	405
<i>Leticia Ascencio Huertas, Silvia R. Allende Pérez, Celina Castañeda De la Lanza, Emma Verástegui Avilés</i>	
Índice alfabético	409

Prólogo

Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Secretario de Enseñanza Clínica de la Facultad de Medicina de la UNAM

La comprensión del dolor abarca también todas las esferas de la percepción y de la emoción: en tanto sensación puede ser modulado y hasta sublimado; en tanto grito de alarma, reconocido y ponderado; en tanto sufrimiento, consolado y menguado; en tanto expresión de vitalidad, reconocido y justipreciado.

La palabra misma tiene su atractivo sensorial, derivado tal vez de su simetría, con la vocal reiterada que ilustra un grito simultáneo y el asombro de unos ojos bien abiertos a ambos lados de la “L”.

El dolor remite al sufrimiento, pero también a la rendición, al abatimiento y al estoicismo. Casi no tiene sinónimos, al menos en español, pues en inglés admite *pain, sore, ache* y *throe*. El dolor clama, grita, reclama, exige, limita, aprisiona, lastima, daña, revela, traduce. Su connotación se extiende hasta el dolo, al injurio de mala fe. Es recurso e invalidez, excusa y disculpa, razón y pretexto, expiación y castigo.

Hoy entendemos mejor a los dolientes, atendemos sus implícitos y profundizamos en sus mecanismos. Ya no se trata sólo de anularlo sino de enfrentarlo y comprenderlo. La misión de los médicos para con quienes sufren por dolor no es sólo la búsqueda antiálgica o

analgésica, sino la comprensión plena de la persona doliente. No se trata de atender el dolor, sino de hacerlo con quienes lo sufren. Por eso este libro hace énfasis en la evaluación integral del paciente con dolor. No se trata de cancelarlo sino de profundizar en él, aunque a veces lo más que se logra es borrarlo, alejarlo, ocultarlo.

Un mundo sin dolor no es solo azaroso, sino que de ello derivan la indolencia, la insensibilidad, la pereza, la incapacidad para conmovirse. El dolor —y su amenaza— es motor que mueve al universo.

Nuevamente se nos presenta un texto consolador. La generosidad de los autores y la coordinadora—compiladora—autora—editora—guía—emblema, la Dra. Sara Bistre, nos permiten un nuevo acercamiento, más próximo a la vanguardia de la ciencia. Con la profundización teórica y su sustento experimental la fisiopatología devela sus secretos y, con ello, el abordaje alcanza mejores niveles de lógica y racionalidad.

Bastante sería neutralizar el dolor, pero hoy podemos entenderlo, encontrar sus referentes y sus relaciones, conducirlo y apropiadamente interpretarlo. Este nuevo libro es una aportación en ese camino.

Agradecimiento

A mis hijos, Moy y Víctor, por su amor y apoyo incondicional.

A mi familia y amigos, por ser y estar.

A mis alumnos, pacientes y colegas, por ser mi inspiración.

A mis colaboradores, que contribuyeron a la realización de este libro.

*En especial dedico este libro a mi querido amigo y colega,
Dr. Germán Ochoa Amaya (q. e. p. d.), que ya no está con nosotros,
por todas sus enseñanzas y por ser un ejemplo de vida.*

Sección I

Fundamentos del dolor

Fisiopatología del dolor

Víctor Tortorici

Este capítulo debería comenzar explicando qué se entiende por dolor. Bien se podría decir que el dolor es lo que uno siente cuando algo, o alguien, nos hace daño, pero quizá esta definición es demasiado sencilla, hasta coloquial. Podríamos añadir que el dolor es una sensación no placentera que procura advertirnos de una situación que requiere atención para evitarnos males mayores. Así podríamos continuar perfeccionando nuestra definición hasta llegar posiblemente a algo muy semejante a lo que nos plantea la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain*, IASP): el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que está asociada a la ocurrencia de un daño tisular, que puede ser real o potencial, y que se describe en términos de dicho daño.

Uno de los mayores desafíos planteados en la clínica y en el laboratorio es cómo medir el dolor. Para ello se han creado una serie de instrumentos que van desde escalas sencillas, como la escala analógica visual (EVA), hasta cuestionarios de mayor complejidad, como el cuestionario de McGill, por mencionar algunos. Todos ellos pretenden convertir en algo objetivo, medible y calificable a una sensación tremendamente subjetiva que incluso puede variar a lo largo del día en el mismo individuo, o corresponderse con cambios propios de la edad, que afectan los sistemas de depuración de analgésicos o que terminan por enlentecer la funcionalidad de las redes neurales por el simple hecho de envejecer.

Para entender de una manera sencilla el funcionamiento de la vía del dolor se puede comenzar partiendo de una serie de premisas. La primera es considerar que si hay una vía algo debe transitar a través de ella. Algo debe ser enviado desde un punto inicial hasta lo que se califica como un destino. Se debe considerar, además,

que el tráfico de aquello que circule por la vía puede variar en un momento dado y que el tráfico, además, puede complicarse si la vía forma parte de una compleja red de cruces, desvíos y atajos. Esto es lo que ocurre con la vía del dolor, compuesta por complejas redes neuronales que interactúan de manera diversa y que pueden alterarse cuando aparece una condición de enfermedad.

Lo primero que hay que imaginar es que la energía que está contenida en el estímulo nocivo, al ser aplicada contra nuestra humanidad, activa una serie de receptores —los llamados nociceptores— cuyas terminales libres se imbrican en la mayoría de los tejidos. Otro aspecto a considerar es que una sola neurona no es suficiente para llevar la información desde la zona de daño hasta la corteza cerebral. Se requiere que se establezcan conexiones sinápticas para relevar la información, para que así pueda llegar con fidelidad a su destino. Lo interesante es que en cada una de estas conexiones sinápticas existe la oportunidad terapéutica de interrumpir el mensaje en condiciones patológicas y de lograr, en consecuencia, un estado de analgesia deseable.

Pero, ¿qué sucede en el momento de aplicar un estímulo nocivo? Si el estímulo es de suficiente intensidad logrará activar los nociceptores, que constituyen la porción más distal de los llamados aferentes primarios de tipo A-delta (ligeramente mielinizados) y de tipo C (amielínicos). Allí, gracias a un proceso de transducción y codificación sensorial, se iniciará el tráfico del mensaje nociceptivo, que procurará alcanzar diferentes zonas corticales hasta que pueda ser integrado y resulte de ello la correspondiente noción del dolor. El aferente primario establece un relevo sináptico en el asta dorsal de la médula espinal, o en los núcleos del trigémino en el tallo cerebral (es equivalente lo que ocurre en ambas

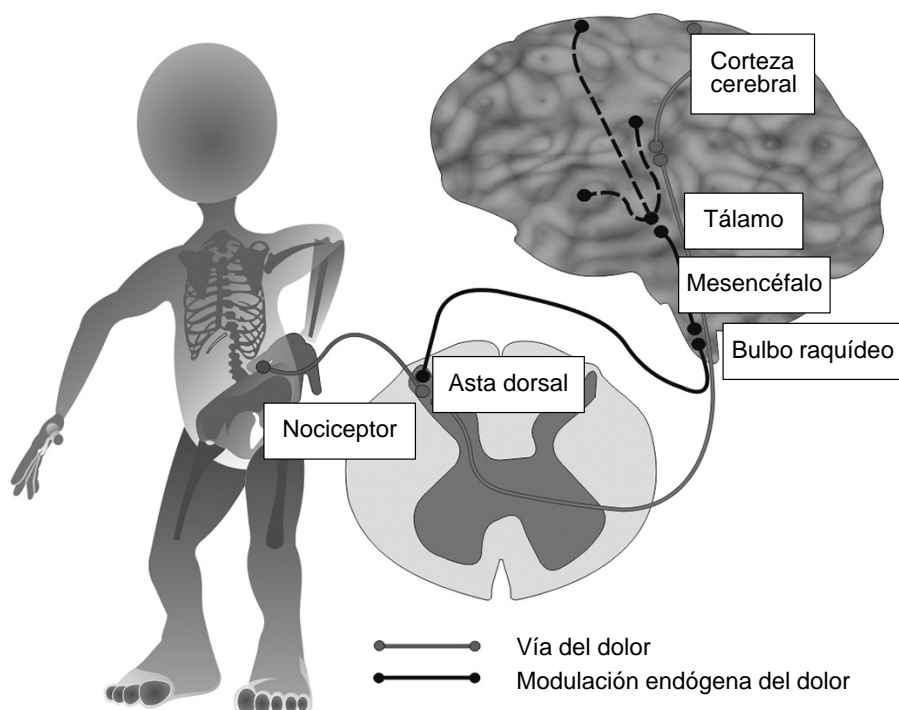


Figura 1-1.

localizaciones). La siguiente neurona enviará su axón al lado contralateral de la médula espinal (o del tallo cerebral) y de allí proseguirá el mensaje de manera más o menos directa hasta alcanzar al tálamo. Finalmente, una tercera neurona proyectará la información hasta la corteza cerebral. Se debe entender que esta es una descripción minimalista que trata de considerar el menor número de neuronas necesarias para describir la vía del dolor. Por efectos de espacio, no se mencionan aquí las complejas redes de interneuronas que tienen la capacidad de modificar el contenido y la cuantía del mensaje nociceptivo. De nuevo, en cada una de estas estaciones existe la posibilidad de intervención terapéutica.

Uno de los aspectos más interesantes del dolor es su gran variabilidad. El dolor puede ser influido por cambios en la manera en que funcionan las neuronas que transmiten la información nociceptiva y por factores psicológicos, creencias, mitos e incluso religiones. Pese a lo complejo de esta interpretación, hoy en día se conoce la existencia de mecanismos endógenos que pueden modificar el grado de percepción del dolor. De hecho, la mayoría de los recursos terapéuticos que existen actualmente para aliviar el dolor basan su acción precisamente en la existencia de estos mecanismos endógenos. Es por ello que el conocimiento adecuado de todas las estructuras involucradas tanto en la producción como en el control endógeno del dolor resultan indispensables para poder tomar las mejores decisiones terapéuticas.

El sistema de modulación endógena del dolor tiene su asiento en estructuras del tallo cerebral, de ubicación mesencefálica y bulbar, en las que convergen comandos y proyecciones de origen más rostral que luego relevan en los puntos de entrada de los núcleos del trigémino o del asta dorsal de la médula espinal, y desde allí son capaces de regular el nivel de excitabilidad de las neuronas de proyección de la vía del dolor. Dicho de otro modo, gracias a esta regulación endógena se define cuánto del mensaje nociceptivo tendrá la oportunidad de llegar a ser interpretado en la corteza cerebral.

¿Por qué es importante percibir el dolor? La respuesta es sencilla. El dolor actúa normalmente como un sistema de alarma que advierte acerca de situaciones que ponen en riesgo nuestra integridad. Visto de esa manera, se puede considerar que el dolor tiene una función biológica importante (al menos el dolor nociceptivo, producido por la activación de los nociceptores). De hecho, las personas que nacen sin la capacidad de percibir el dolor tienen una expectativa de vida muy limitada y rara vez alcanzan la segunda década de vida, ya que se lesionan y muchas veces no se dan cuenta del nivel de daño que sufrieron.

Sin embargo, no siempre la señal de alarma funciona de manera adecuada. En ocasiones puede quedar fuera de control y activarse aun en ausencia de alguna amenaza real. En ese momento el dolor pierde su valor biológico y se convierte en sí mismo en una enfermedad. Tal

es el caso del dolor neuropático, que se produce por alteraciones en el sistema somatosensorial.

Afortunadamente, en la actualidad podemos contar con toda una gama de recursos farmacológicos que permiten controlar el dolor, atacando la causa desde distintos ángulos y procurando un grado de analgesia adaptado a las necesidades de cada paciente y a la causa que genera su dolor. Este nivel de éxito se ha alcanzado gracias a la actividad mancomunada de investigadores y clínicos que trabajan por un objetivo común: garantizar a cada paciente que el alivio del dolor es un derecho. Es por esto que el dolor debe ser considerado como el quinto signo vital; es decir, en el paciente que acude a consulta (principalmente porque padece dolor) se deben determinar, de entrada, no sólo el pulso, la presión arterial, la temperatura y la frecuencia respiratoria, sino que también debe ser valorada en su justa medida la intensidad del dolor.

El conocimiento de los mecanismos responsables de producir el dolor resulta fundamental para establecer un

buen diagnóstico e indicar correctamente el mejor tratamiento terapéutico. No cualquier analgésico sirve para tratar cualquier dolor. Cada dolor tiene sus propias implicaciones y consecuencias. Como ya se mencionó, el dolor nociceptivo tiene sentido biológico y procura nuestro bienestar al tratar de alejarnos del estímulo nocivo que nos agrede. Los dolores inflamatorios producidos por daños tisulares pueden modificar el umbral de respuesta, generando incluso dolor ante la aplicación de estímulos inocuos (alodinia) o incremento de respuestas ante la aplicación de estímulos nocivos (hiperalgesia), pero también pueden tener una función adaptativa o recuperadora, lo cual, como ya se explicó, no ocurre con los dolores de índole completamente disfuncional, como el dolor neuropático. De lo anterior se deduce que resulta fundamental considerar los mecanismos que subyacen en la producción del dolor. Si dichos mecanismos no se identifican y atacan de manera apropiada sólo se estará procurando un alivio temporal de los síntomas, pero inevitablemente el dolor volverá a aparecer.

REFERENCIAS

1. **Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D:** Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139(2):267–284.
2. **Clark JD:** The pitfalls of profoundly effective analgesic therapies. *Clin J Pain* 2008;24(9):825–831.
3. **Denk F, McMahon SB:** Chronic pain: emerging evidence for the involvement of epigenetics. *Neuron* 2012;9(73–3):435–444.
4. **Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F:** Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120(11):3779–3787.
5. **Van Wilgen CP, Keizer D:** The sensitization model to explain how chronic pain exists without tissue damage. *Pain Manag Nurs* 2012;13(1):60–65.
6. **Woolf C:** What is that thing called pain? *J Clin Invest* 2010;120(11):3742–3744.

Papel de la neuroglía en el dolor

Horacio Vanegas

Dolor es lo que se siente cuando algo nos hace daño. Los estudios sistemáticos realizados durante el último siglo y medio han venido revelando los mecanismos (figura 2-1) mediante los cuales las neuronas aferentes primarias detectan los daños que ocurren en los tejidos, para luego enviar esa información al sistema nervioso central (SNC). También se han dilucidado los mecanismos a través de los cuales las neuronas del SNC, principalmente las de la médula espinal y el bulbo raquídeo, reciben y procesan la información que traen los aferentes primarios, para luego enviar mensajes a la vía de los reflejos defensivos, por una parte, y a la vía ascendente hasta el tálamo y de allí a la corteza cerebral, por otra.

Los estudios más recientes sugieren cómo las neuronas de la corteza procesan la información recibida y cómo de esta manera se genera finalmente la experiencia subjetiva del dolor. En los últimos 40 años se ha estudiado, además, el sistema descendente de control del dolor, que está constituido por neuronas del tallo cerebral cuya función es regular la transmisión de mensajes dolorosos de la médula hacia el tálamo y la corteza, y así aumentar o disminuir la sensibilidad al dolor según la situación y las necesidades del individuo. Todos estos estudios asignan un papel protagónico a las neuronas; hasta hace poco se pensaba que las otras células del sistema nervioso, llamadas genéricamente neuroglía, tenían solamente una función de sostén y mantenimiento, pero no participaban activamente en los mecanismos del dolor. En los últimos 10 años, sin embargo, se ha hecho cada vez más obvio que las células neurogliales afectan marcadamente el funcionamiento de las neuronas nociceptivas, tanto periféricas como centrales, contribuyendo así a los mecanismos del dolor agudo y crónico. Más aún, la contribución de la neuroglía al dolor se ha venido

revelando simultáneamente con el descubrimiento de un conjunto de relaciones entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso, ya que las células gliales funcionan en gran medida como células inmunocompetentes.^{1,4,5,8,10,24,25}

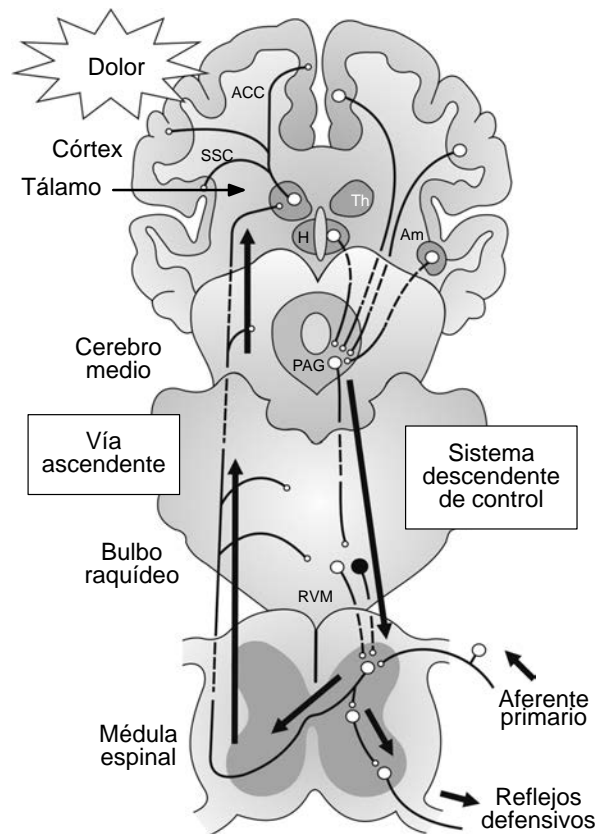


Figura 2-1.

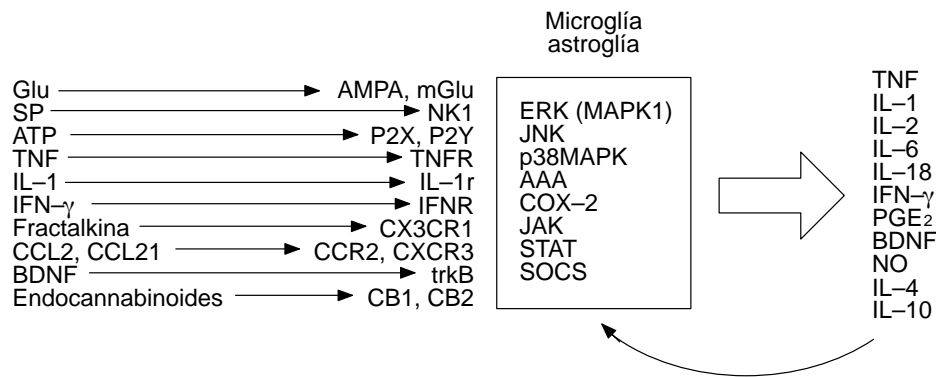


Figura 2-2.

En el SNC hay dos tipos principales de neuroglía que tienen el mismo origen embrionario que las neuronas: los astrocitos y los oligodendrocitos. A los astrocitos se les reconocen funciones de nutrición y mantenimiento de las neuronas y de las sinapsis, y son un importante vínculo entre los vasos sanguíneos y el parénquima neural. Los oligodendrocitos, por otra parte, son los que forman la vaina de mielina alrededor de los axones y, por tanto, son equivalentes a las células de Schwann del sistema nervioso periférico. Hay un tercer tipo de neuroglía, las células microgliales, que no son de origen neural, pero se han establecido en el sistema nervioso y tienen una función principalmente inmunitaria.

En la membrana de las células gliales se encuentran expuestos al medio extracelular receptores para una gran variedad de mediadores intercelulares (figura 2-2), tales como neurotransmisores (glutamato o Glu), adenosín trifosfato (ATP), neuropéptidos (sustancia P o SP), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), cannabinoides endógenos (anandamida, 2-araquidonoil glicerol) y mediadores inmunitarios, como interleucinas proinflamatorias (IL-1, factor de necrosis tumoral o TNF), interleucinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y quimiocinas, que atraen a las células inmunitarias, y muchos otros. La unión de estos mediadores a sus receptores en la membrana neuroglial desencadena varios procesos en dicha membrana y dentro de la neuroglía, los cuales dan lugar a la síntesis y liberación de TNF y otras interleucinas, interferón gamma (IFN- γ), óxido nítrico (ON), prostaglandina (PG) E₂, BDNF, etc.

Muchos de estos mediadores actúan de nuevo sobre las células neurogliales en una especie de reacción en cadena.

Igualmente, las interleucinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6) y el IFN- γ actúan sobre las neuronas, y de

esta manera la neuroglía facilita los mecanismos del dolor y contribuye a la hiperalgesia y a la alodinia.

El papel del sistema inmunitario en los mecanismos del dolor se pone en evidencia, por ejemplo, en estudios realizados en pacientes con diversos síndromes dolorosos (cuadro 2-1). En estos estudios^{15,18} se ha encontrado que la presencia de dolor se acompaña de niveles elevados de ARNm y proteína de interleucinas proinflamatorias (TNF, IL-1), así como niveles bajos de interleucinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, factor de crecimiento transformante (TGF β 1). Los niveles elevados de IL-4 e IL-10 parecen proteger contra el dolor en casos neuropáticos.

En el presente capítulo se describen algunos hallazgos que vinculan a la neuroglía y el sistema inmunitario con las neuronas aferentes primarias y las neuronas de la médula y el tálamo. Al final se describen experimentos que relacionan a la neuroglía con el sistema descendente de control del dolor.

VÍA ASCENDENTE

Aferentes primarios

Cuando se produce daño a un nervio periférico (figura 2-3) las células de Schwann se desdiferencian y comienzan a liberar mediadores (péptido relacionado con el gen de la calcitonina, o CGRP, por sus siglas en inglés; bradicinina, SP, ON) que actúan sobre los vasos sanguíneos y facilitan la invasión del tejido por linfocitos, mastocitos y macrófagos. Éstos liberan, entonces, PG, interleucinas (IL-1, IL-6, TNF), quimiocinas y neurotrofinas.^{10,19} El resultado es un cuadro de gran com-

Cuadro 2–1. Citocinas relacionadas con enfermedades específicas

Eritema nodoso leproso	Dolor neuropático severo. Niveles elevados de TNF e IL–1. La talidomida, que atenúa la producción de TNF por parte de células mononucleares y aumenta la degradación del ARNm de TNF, elimina el dolor rápidamente
Neuropatías dolorosas vs. indoloras	Los pacientes con neuropatías de etiologías muy diversas presentan niveles sanguíneos de citocinas proinflamatorias IL–2 y TNF más altos que los pacientes con neuropatías de etiologías muy diversas pero indoloras, que las personas sanas. Los pacientes con neuropatías indoloras de etiologías muy diversas tienen niveles sanguíneos de citocinas antiinflamatorias IL–4 e IL–10 veces más altos que aquellos con neuropatías de etiologías muy diversas pero dolorosas, que las personas sanas
Síndrome doloroso regional complejo	Los pacientes con CRPS presentan niveles sanguíneos elevados de ARNm y proteína de TNF e IL–2, y niveles disminuidos de IL–4, IL–10 y TGFβ1
Disfunción temporomandibular	Los niveles de TNF en el líquido articular se correlacionan con el grado de sensibilización, mientras que niveles altos se asocian con un peor pronóstico. Los pacientes con TMD muestran niveles deficientes de citocinas antiinflamatorias IL–1, IL–10 y TGFβ1
Fibromialgia y otros tipos de dolor crónico generalizado	Niveles séricos disminuidos de proteína de IL–4 e IL–10, y de ARNm de IL–10 en sangre. Niveles normales de ARNm de IL–2, IL–8, TNF y TGFβ1

TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; TGFβ1: factor de crecimiento transformante beta 1; CRPS: síndrome de dolor regional complejo; TMD: disfunción temporomandibular; RNAm: RNA mensajero. Tomado de las referencias 15, 16 y 17.

plejidad neurobiológica en el cual aumenta la excitabilidad de los aferentes dañados y éstos comienzan a disparar potenciales de acción espontáneamente, causando dolor espontáneo o exagerado cuando sus terminales son excitadas por agentes mecánicos, térmicos (tanto frío como calor) o químicos, que a su vez causan hiperalgesia y alodinia.

Al mismo tiempo, los aferentes primarios comienzan a expresar TNF (lo cual no hacen normalmente) y quimiocinas, como la llamada CCL2 (o MCP1), de la cual se hablará más adelante. De esta especie de hecatombe no se salvan los aferentes primarios que han quedado sanos, porque sobre ellos también actúan las PG y las citocinas, generando un cuadro de hipersensibilidad a fac-

tores mecánicos, térmicos y químicos que contribuye a la hiperalgesia y la alodinia.

Médula espinal

Normalmente la llegada de potenciales de acción por los aferentes primarios que informan sobre el daño tisular trae como consecuencia una excitación de las neuronas nociceptivas medulares (figura 2–4; ver también la figura 2–1). Simultáneamente, los aferentes primarios que no se encargan del dolor (sino, por ejemplo, del tacto, la presión, etc.) excitan interneuronas que inhiben a las neuronas nociceptivas. Cuando la excitación nociceptiva sea mayor que la inhibición las neuronas noci-

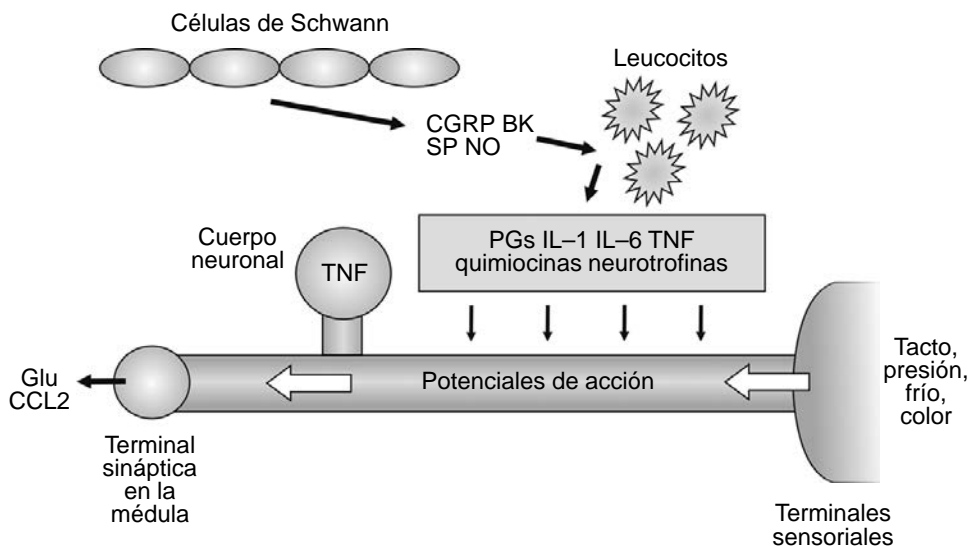


Figura 2–3.

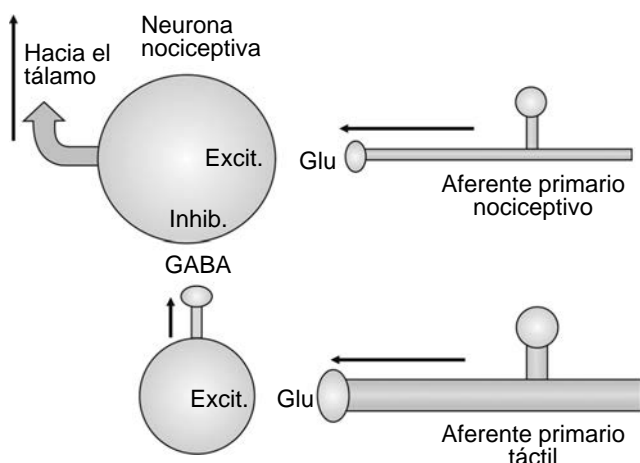


Figura 2-4.

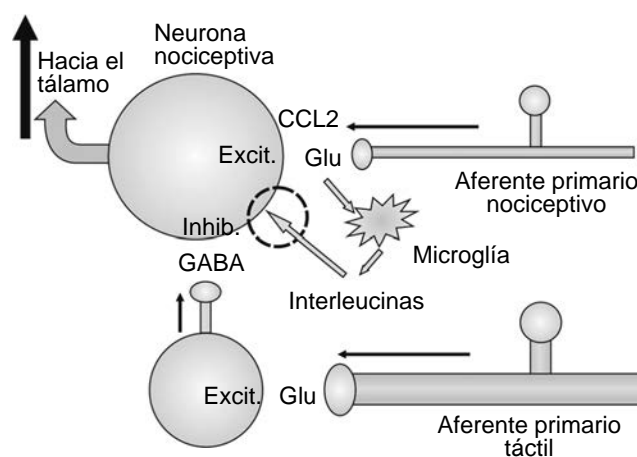


Figura 2-5.

ceptivas descargarán impulsos hacia el tálamo en mayor o menor grado y producirán, por tanto, una sensación dolorosa de mayor o menor intensidad.

Esta relativa armonía se altera cuando, como consecuencia de un daño periférico de tipo inflamatorio o neuropático, o de un daño en la propia médula espinal, se activa la neuroglía en la médula y entonces se liberan en el asta dorsal mediadores, tales como PG, interleucinas y quimiocinas. Las interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) y el IFN- γ inducen un aumento de la expresión de receptores tipo AMPA y NMDA en la membrana neuronal, con lo cual aumenta la excitación producida por el Glu.^{16,19}

Por otra parte, las PG aumentan la liberación de Glu y otros mediadores excitatorios por las terminales axonales y además facilitan el disparo de potenciales de acción por parte de las neuronas nociceptivas.²⁰ Al mismo tiempo, las interleucinas proinflamatorias hacen que disminuya la expresión de receptores al GABA en la membrana neuronal, así como las corrientes sinápticas GABAérgicas y glicinérgicas, con lo cual disminuye la inhibición. Por eso las neuronas nociceptivas de la médula envían ahora al tálamo aún más potenciales de acción ante la llegada de impulsos por los aferentes primarios. Esto se llama sensibilización central; es una de las causas de la exageración del dolor.

Pero, ¿cómo hace la neuroglía de la médula espinal para enterarse de que hay una inflamación en algún tejido o un daño en un nervio periférico? Según algunos experimentos, al menos los propios aferentes primarios se encargan de liberar mediadores que activan a la microglía de la médula. A continuación se da un ejemplo.

McMahon y col.¹² demostraron en animales que si se hace una ligadura en un nervio espinal la quimiocina CCL2 es expresada por los aferentes primarios que for-

man parte de ese nervio, siendo transportada hasta las terminales sinápticas de esos aferentes en la médula espinal, y liberada allí cuando el aferente dispara potenciales de acción (figura 2-5).

Entonces se produce una activación de la microglía en el asta dorsal de la médula y, simultáneamente, el animal presenta alodinia o dolor neuropático, es decir, respuestas conductuales tipo dolor (reflejos de retiro) ante estímulos mecánicos que son demasiado débiles para producir estas respuestas en animales sanos.

Si se administra en la médula un anticuerpo contra CCL2 por vía intratecal, cuando se liga el nervio no se presentan la activación de la microglía ni la alodinia. Estos resultados se interpretan como evidencia de que, ante un daño neuropático, los aferentes primarios liberan CCL2 en la médula; esta quimiocina activa la microglía y ésta, a su vez, hace que aumente la excitabilidad de las neuronas nociceptivas, contribuyendo al dolor neuropático.

Según experimentos de Inoue y col.,¹⁴ el IFN- γ también contribuye al dolor neuropático porque activa la microglía espinal. En primer lugar, la aplicación intratecal de IFN- γ en animales intactos induce una activación de la microglía del asta dorsal medular y de manera simultánea una marcada "alodinia", es decir, respuestas tipo dolor ante estímulos mecánicos normalmente inocuos. A fin de impedir la activación de la microglía, se puede administrar minociclina por vía intratecal. De esta manera, el IFN- γ no puede activar la microglía y entonces tampoco se produce la alodinia.

Por último, en animales genéticamente modificados (*knock out*) que carecen del receptor a IFN- γ , la lesión de un nervio periférico no produce activación de la microglía ni alodinia. Estos experimentos demuestran que el IFN- γ es importante para la activación de la micro-

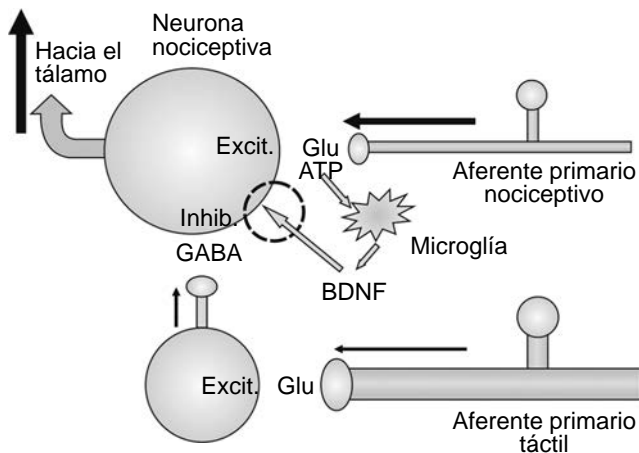


Figura 2-6.

glía y el dolor neuropático, pero no indican si el IFN- γ proviene de los aferentes primarios o de otras fuentes.

Los estudios realizados en los laboratorios de Inoue y de Y. de Koninck^{2,3,13} brindaron (inesperada) evidencia de que el dolor que se produce cuando hay daño en un nervio periférico se debe, en cierta medida, a que las sinapsis inhibitoras en las neuronas espinales se vuelven excitatorias (figura 2-6). Lo que ocurre es que el daño en el nervio induce una activación de la microglía en el asta dorsal de la médula, con lo cual la microglía se hace más sensible al ATP liberado por los aferentes primarios y comienza, por su parte, a liberar BDNF. Entonces el BDNF produce una alteración del gradiente del ion cloro en la membrana de las neuronas nociceptivas espinales y, como consecuencia, cuando el GABA de las interneuronas inhibitoras actúa sobre ellas, en lugar de inhibirse se excitan. Esta excitación, sumada a la excitación (usual) producida por los aferentes primarios nociceptivos, hace que las neuronas disparen más potenciales de acción hacia el tálamo y se sienta más dolor.

Además, como ahora la excitación táctil de los aferentes primarios gruesos puede excitar a las neuronas nociceptivas a través de las interneuronas gabaérgicas, esto podría constituir uno de los mecanismos de la alodinia mecánica (dolor inducido por tacto, roce, etc.).

En los casos en los que el daño no se ubica en los nervios periféricos, sino en la propia médula espinal, existe evidencia de que el TNF contribuye a la activación de la neuroglía.⁷ Si se hace una hemisección medular en animales se activa la microglía local y se produce alodinia. Ambas manifestaciones dejan de producirse si durante la semana siguiente a la hemisección por vía intratecal se administra etanercept, un compuesto que impide la acción del TNF. Esto indica que el TNF, probablemente producido por la microglía, genera el cuadro de

alodinia. Por otra parte, si se esperan dos semanas para administrar el etanercept no se reduce la alodinia, lo cual demuestra que el TNF participa en la instalación de la alodinia, pero no es el responsable de mantenerla una vez que se presenta.

A pesar de su ya larga historia, las PG no han perdido vigencia como uno de los mediadores más importantes en el dolor producido por daño tisular,²⁰ como lo demuestra, entre otros, un estudio realizado por Zhao, Waxman y Hains.²⁷ Estos autores produjeron un daño por contusión en la médula espinal de animales, lo cual dio lugar a una activación de la microglía en el asta dorsal. Simultáneamente se produjo un aumento de las descargas de potenciales de acción por parte de las neuronas nociceptivas espinales, tanto de manera espontánea como cuando se aplicaban estímulos nocivos o inocuos en una de las patas traseras, así como hiperalgesia y alodinia en pruebas conductuales.

La exageración de las descargas neuronales y de las respuestas conductuales:

1. Desapareció cuando se administró por vía intratecal un antagonista del receptor EP2, lo cual impidió la acción de la PGE₂.
2. No se presentó cuando la microglía del asta dorsal fue destruida con una toxina selectiva antes de la lesión.

En vista de que en este mismo trabajo se demuestra que el receptor EP2 está en las neuronas y no en la microglía, probablemente lo que está ocurriendo es que la microglía sintetiza y libera PG, la cual actúa sobre el receptor EP2 de las neuronas nociceptivas, produciendo hiperexcitabilidad y, por tanto, hiperalgesia y alodinia.

Tálamo

No solamente participa en los mecanismos del dolor la neuroglía de los aferentes primarios y de la médula espinal. Precisamente Zhao, Waxman y Hains demostraron que también la neuroglía del tálamo está involucrada en la hiperalgesia y la alodinia que se producen como consecuencia de una lesión de la médula espinal en ratas.²⁸

En las semanas siguientes a la lesión se van activando progresivamente las células microgliales del núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL), que es una estructura muy importante para la sensibilidad somática; esto se correlaciona positivamente con un aumento en la expresión de la quimiocina CCL21 en el VPL, una exageración de las descargas de las neuronas del VPL ante la estimulación mecánica o térmica de una de las patas traseras, y un aumento progresivo de la hiperalgesia y la alodinia (figura 2-7).