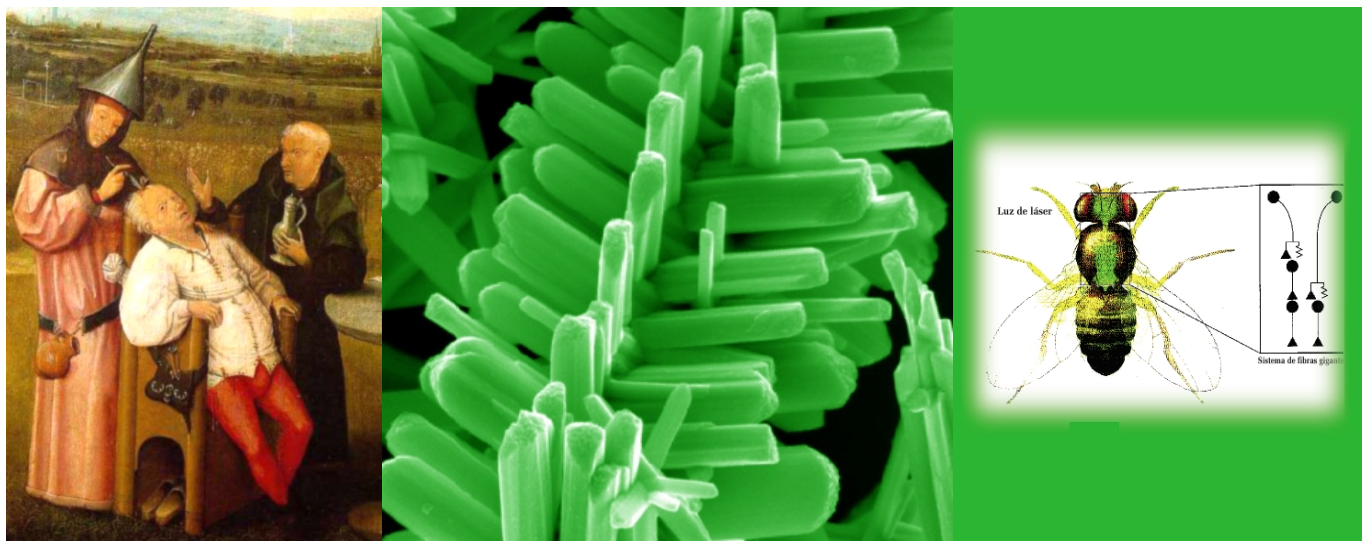


REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

DOLOR



Volumen 4 – Número 1 – 2009

ISSN 1692-9985

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

DOLOR

Volumen 4 – Número 1 – 2009



EDITOR

Juan Carlos Acevedo González

COMITÉ EDITORIAL

John Jairo Hernández

Carlos Moreno

Juan Miguel Griego

René Estupiñán

Sergio Ramírez

Adriana Cadavid

René Rodríguez

Jorge Gutiérrez

COORDINACIÓN COMERCIAL Y EDITORIAL

Elsa Bejarano

John Jairo Hernández

Juan Carlos Acevedo González

CONSULTORES NACIONALES

Germán Ochoa

Juan Miguel Griego

Carlos Francisco Fernández

CONSULTORES INTERNACIONALES

Fernando Cervero (Canadá)

Oscar de León Casasola (EUA)

Marc Sindou (Francia)

Pedro Bejarano (España)

Luz Hidela Patiño (Canadá)

María Soledad Cepeda (EUA)

Juan Vicente Gómez-Barrios (Venezuela)

Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los directores o los editores de la revista Dolor. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas, como elección de productos, dosificación y métodos de empleo corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.

La revista Dolor es una publicación trimestral de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.

Tarifa Postal Reducida N. de la Administración Postal Nacional – ISSN 1692-9985

Todos los textos incluidos en la revista Dolor están protegidos por derechos de autor. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida por cualquier medio, mecánico o electrónico, sin el permiso escrito del Editor.

Diagramación e impresión: Editora Guadalupe S.A. Bogotá-Colombia.



AUTORES

Juan Carlos Acevedo González

Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía del Hospital Universitario de San Ignacio, profesor de la Pontificia Universidad Javeriana.

Juan David Meza Alarcón, Mauricio Vaughan Jurado

Estudiantes de décimo semestre de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Ernesto Bustamante Zuleta

Neurocirujano. Profesor Emérito. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario de San Ignacio. Departamento de Neurociencias, Universidad Javeriana.

John Jairo Hernández Castro

Médico Neurocirujano, Algesiólogo y Paliativista. Director Centro de Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo, Investigador Grupo Neurológico, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, MEDERI. Director Médico, Fundación Proseguir, Entidad para Enfermos Terminales. Integrante Clínica de Dolor Crónico y Cuidado Paliativo, Clínica de Marly. Bogotá, Colombia.

Francisco Javier Calderón U.

Médico y Cirujano, Especialista en Epidemiología. Gerente Médico, Laboratorios Wyeth Inc. Bogotá, Colombia.

Álvaro de Jesús Bustillo

Odontólogo, Patólogo y Cirujano Bucal. Profesor del postgrado de Patología y Cirugía Bucal. Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

Farley Aguinaga Rodríguez

Odontólogo, residentes del posgrado de Patología y Cirugía Bucal. Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

Isabel Burbano Erazo

Odontólogo, residentes del posgrado de Patología y Cirugía Bucal. Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

Manuel Díaz Aponte

Odontólogo, residentes del posgrado de Patología y Cirugía Bucal. Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

Juan Vicente Gómez-Barrios

PharmD. Farmacólogo. Posgrado de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela (UCV). Miembro y Co-editor de las Guías para el Manejo y Tratamiento del Dolor Neuropático: Un Consenso Latinoamericano (FEDELAT, ACED, Grupo NEUROS, P.A.I.N.-Initiative). Miembro del Special Interest Group Neuropathic Pain (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). Correo electrónico: jvgomezbarrios@gmail.com

David Aristizábal Flórez

Estudiante X semestre, Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Medicina. Bogotá-Colombia.

Andrés Ardila Hani, Daniel Ávila Jaimes

Estudiantes X semestre, Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Medicina. Bogotá-Colombia.

Miguel Berbeo Calderón

Neurocirujano, Hospital Universitario de San Ignacio.

Roberto Carlos Díaz

Neurocirujano, Hospital Universitario de San Ignacio.

J. David Álvarez Villarraga

Interno de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio.

Pablo Arbeláez Echeverri

Interno de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio.

Oscar Feo Lee

Neurocirujano Unidad de Neurocirugía Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Jorge S. Daza Barriga

MD. Médico internista y neurólogo, Educador médico, profesor titular Universidad Libre, Presidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, Neurólogo, ESE CARI alta complejidad – Hospital Universitario de Barranquilla.

Dina Luz Pertuz

MD. RIII Medicina Interna, Universidad Libre, Barranquilla.

Germán Gustavo Escobar H.

Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina, Electiva en Dolor y Cuidados Paliativos, Semestre XI, 2008.

Ana Carolina Fernández D.

Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina, Electiva en Dolor y Cuidados Paliativos, Semestre XI, 2008.

Jorge Eduardo Gómez M.

Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina, Electiva en Dolor y Cuidados Paliativos, Semestre XI, 2008.

Ingrid Sofía Guerrero R.

Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina, Electiva en Dolor y Cuidados Paliativos, Semestre XI, 2008.

Deborah Rey O.

Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina, Electiva en Dolor y Cuidados Paliativos, Semestre XI, 2008.

Daniavad Torres M.

Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina, Electiva en Dolor y Cuidados Paliativos, Semestre XI, 2008.

María Paula Rubio Ramírez, Andrea del Pilar Sierra Ávila, Diego Guerrero, Lina Gutiérrez, Juliana Guzmán

Estudiante de X semestre de la Pontificia Universidad Javeriana.

Juan Daniel Gómez Rojas

Neuropsicólogo, Pontificia Universidad Javeriana.

Alejandro Avendaño Pimentel

Neuropsicólogo, Pontificia Universidad Javeriana.



Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor Capítulo Colombiano de la IASP

JUNTA DIRECTIVA

2008-2010

PRESIDENTE

Jorge Santiago Daza Barriga

VICEPRESIDENTE

Juan Carlos Acevedo González

SECRETARIO

María Patricia Gómez López

TESORERO

Ginna Rocío García Parra

FISCAL

Mario Granados

VOCAL

Sandra Patricia Flórez Rojas

Omar Gomezese

Polidoro Saavedra

CORRESPONDENCIA:

JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ, MD. (Editor)

Revista DOLOR

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.

Calle 134 No. 13-83 Of. 715, Bogotá, DC., Colombia.

Teléfono y fax: (571) 6271897

Correo electrónico: jacevedog@gmail.com



Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
Capítulo Colombiano de la IASP

**COORDINADORES
GRUPOS DE INTERÉS**

DOLOR NEUROPÁTICO
Carlos Moreno

INTERVENCIONISMO
Juan Miguel Griego

DOLOR EN NIÑOS
René Estupiñán

DOLOR CRANEOFACIAL
Sergio Ramírez

DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO
Adriana Cadavid

DOLOR POR CÁNCER
Y CUIDADO PALIATIVO
Ricardo Salazar

DOLOR DE ESPALDA
Jorge Gutiérrez

**COORDINADORES
REGIONALES**

BOGOTÁ
Doris Montealegre

COSTA NORTE
Juan Miguel Griego

ANTIOQUIA – CHOCÓ
John Jairo Vargas

ANDINA
Claudia Inés Correa

SUROCCIDENTAL
Régulo Vidal

EJE CAFETERO
José Fernando López

ORIENTE
Omar Gomezese

SURORIENTE
José Fernando Guerrero

La Revista Dolor publica artículos originales clínicos y experimentales sobre dolor, reportes sobre terapéuticas médicas y quirúrgicas, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales. La Revista Dolor es la publicación oficial de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). Si el manuscrito es aceptado para su publicación, el autor debe enviar una autorización escrita a la revista Dolor concediendo a esta los derechos de copia. Ninguna parte del material publicado puede ser reproducido sin permiso escrito del editor. La revisión de los artículos sigue las normas sobre publicaciones médicas en cuanto al concepto que expresen los árbitros al Comité Editorial.

EVALUACIÓN DE PARES

Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la Revista Dolor donde se someten a evaluación por pares por el Grupo de Árbitros, quienes presentan su evaluación al Comité Editorial para su aceptación y publicación. Su reproducción total o parcial debe de contar con la aprobación del Editor.

RECOMENDACIONES

1. El trabajo no debe haber sido previamente publicado, excepto en forma de resumen de memorias en eventos académicos nacionales o internacionales.
2. Los trabajos deben traer los nombres completos de los autores con sus respectivos créditos laborales y académicos, anotando sus correos electrónicos.
3. Si se hace alusión a gráficos, fotos, dibujos o tablas ya previamente publicados por el autor u otros autores, se debe acompañar del permiso escrito de la entidad editorial de la revista o libro donde fueron publicados, dándosele crédito a estas entidades.
4. Los artículos deben ser escritos en español, y se deben acompañar de un resumen en español y en inglés.
5. Las fotos y gráficos serán enviados en formato de JPG, JPEG, TIFF o GIF, con suficiente resolución.
6. Formato de texto Microsoft Word 98 o más recientes, o Word Perfect, tipo de letra "Times New Roman", tamaño de letra 12, a espacio simple o sencillo.

ORGANIZACIÓN

Los trabajos deben tener un título, autores, resumen en español e inglés, palabras claves, introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.

1. Tamaño del manuscrito. Si el trabajo excede el número de palabras los autores deben revisarlo nuevamente para evitar que les sea devuelto. Resumen en español e inglés: 250 palabras cada uno. Hasta seis palabras claves en español e inglés. Introducción: 500 palabras. Discusión: 1500 palabras. Material y métodos, y resultados: sin límite de palabras. Si se desea pasarse de estos límites se debe tener permiso escrito del editor principal de la revista.
2. Página de título. Esta debe incluir: a) título completo (preferiblemente sin fórmulas químicas y sin abreviaciones); b) Nombre y apellidos completos de todos los autores; c) Afiliaciones laborales y académicas completas de todos los autores; d) el número completo de páginas de texto que tiene el trabajo (incluyendo tablas y figuras) y el número de tablas y figuras; e) dirección postal y electrónica, y número de teléfono del autor principal.
3. Bibliografía. La citación de referencias bibliográficas en el texto se deberá realizar entre paréntesis colocando el autor o dos primeros autores (sus apellidos) y año de la publicación (metodología Vancouver). Nunca se hará colocando números referenciales. Cuando existan más de dos autores de una referencia, se citarán en el texto con el apellido del autor principal seguido de las palabras "y cols".

En la página final de bibliografía serán colocadas todas las referencias citadas en el texto, en orden alfabético por autor principal. Estas deben ser completas y deben incluir: a) apellidos seguidos por las iniciales de los nombres, hasta un máximo de tres (si hay más de tres se deben incluir las palabras y cols); b) nombre del artículo; c) nombre de la revista; d) año de publicación; e) volumen y número de páginas.

Para citación de libros se llevará a cabo la siguiente secuencia: a) autor o autores; b) título del capítulo; c) editor o editores del libro; d) título completo del libro; e) lugar de publicación; f) casa editora responsable de la publicación; g) año de publicación; h) número de las páginas.

Para citación de manuscritos en preparación o trabajos no admitidos o no publicados, se debe citar en el texto como comunicación personal, pero no deben aparecer en el listado final de bibliografía.

Ejemplos:

Adams CWM. Neurohistochemistry. Amsterdam: Elsevier, 1965.

Goldenberg DL. Psychiatric and psychological aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1989; 15: 105-115.

Goldenberg DL. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *J Rheumatol* 1989; 16: 91-93.

Turner JA. Coping and chronic pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ, editors. Pain research and clinical management. Proc. VIth World Congress on Pain, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier, 1991. pp. 219-227.

4. Ilustraciones. Las ilustraciones deben ser numeradas en números arábigos de acuerdo a la secuencia de aparición en el texto, referidas como Fig. 1, Fig. 2, etc. Por favor no enviar figuras en formato PDF.
5. No se aceptan fotos ni figuras a color. Si a juicio del editor principal de la revista se llegare a concluir que las imágenes a color de un determinado artículo son necesarias, el sobre-costo de esta publicación será cargado a los autores del artículo de referencia.
6. Leyendas de las figuras. Toda ilustración enviada para publicación debe traer su respectiva leyenda explicativa. Estas también deben ser numeradas con números arábigos, el mismo de su figura acompañante, que se enviarán en páginas separadas y al final del manuscrito. Todos los símbolos y abreviaturas usadas en la figura deben ser adecuadamente explicados.
7. Tablas. Todas deben traer su leyenda explicativa. Las tablas con datos numéricos deben ser escritas a doble espacio y en páginas separadas, numeradas en secuencia arábiga (Tabla 1, Tabla 2, etc.).
8. Agradecimientos. Siempre deben ser colocados al final del texto y antes de la bibliografía.

ASPECTOS ÉTICOS

1. Ética en investigación animal.

Los autores se deben remitir a las guías de experimentación animal dadas por el comité de investigación y asuntos éticos de la IASP, publicados en Pain, 1983; 16: 109-110. Los autores deben especificar si el trabajo experimental fue revisado por alguna institución de cuidado de animales o un comité equivalente.

2. Ética en investigación humana.

Los autores informarán sobre el trabajo de investigación en humanos y demostrarán que éste fue aprobado por un comité de ética debidamente constituido en la institución para la cual se trabaja, o su equivalente.

Cada uno de los autores de los artículos aceptados para publicación tendrá derecho a recibir tres ejemplares de la respectiva revista sin ningún costo. Si se requieren más se cobrará el precio correspondiente en el mercado al momento de la publicación.

ÍNDICE TEMÁTICO

Neuralgia esencial del nervio trigémino (Tic Douleureux o Neuralgia suicidante) Cuando no sabemos realizar algunos tratamientos invasivos no quiere decir que no sirvan...	
<i>Juan Carlos Acevedo González</i>	9
Charles Ernest Lasègue (1816 - 1883)	
<i>Juan Carlos Acevedo González, Juan David Meza Alarcón, Mauricio Vaughan Jurado</i>	11
Control de la conducta por medio de la fotoestimulación de neuronas marcadas genéticamente	
<i>Ernesto Bustamante Zuleta</i>	19
Estreñimiento en cuidado paliativo: puesta al día	
<i>John Jairo Hernández Castro, Francisco Javier Calderón</i>	31
Efecto anti-inflamatorio de la dexametasona aplicada intramuscularmente una hora antes o inmediatamente después del procedimiento quirúrgico en ampollas de 4 mg en pacientes entre 18 y 35 años, sometidos a exodoncia de terceros molares incluidos	
<i>Álvaro de Jesús Bustillo, Farley Aguinaga Rodríguez, Isabel Burbano Erazo, Manuel Díaz Aponte ..</i>	41
El ión magnesio: ¿un mito o una alternativa para el manejo del dolor?	
<i>Juan Vicente Gómez-Barrios</i>	49
Psiconeurocirugía: antecedentes históricos y actualidad	
<i>Juan Carlos Acevedo González, David Aristizábal Flórez, Andrés Ardila Hani, David Ávila Jaimes, Miguel Berbeo Calderón, Oscar Feo Lee, Roberto Carlos Díaz</i>	59
Nanotecnología	
<i>J. David Álvarez Villarraga, Pablo Arbeláez Echeverri, Juan Carlos Acevedo González, Oscar Feo Lee ..</i>	76
Canales de sodio voltaje dependientes y su participación en el estímulo nociceptivo	
<i>Jorge Daza Barriga, Dina Luz Pertuz</i>	93
Realidad y situación actual de la educación en dolor y cuidado paliativo en pregrado de facultades de medicina en Colombia	
<i>Germán Gustavo Escobar H., Ana Carolina Fernández D., Jorge Eduardo Gómez M., Ingrid Sofía Guerrero R., Deborah Rey O., Daniavá Torres M.</i>	106
Neuralgia del trigémino relacionada con aneurismas de la fosa posterior	
<i>Juan Carlos Acevedo González, María Paula Rubio Ramírez, Andrea del Pilar Sierra Ávila.</i>	115

DOLOR

Dolor de miembro fantasma. Enfoque sobre mecanismos y fisiopatología

*Juan Carlos Acevedo González, Diego Guerrero, Lina Gutiérrez,
Juliana Guzmán 127*

Neuropsicología y dolor no-orgánico

Juan Daniel Gómez Rojas, Alejandro Avendaño Pimentel, Juan Carlos Acevedo González 134

NEURALGIA ESENCIAL DEL NERVIOS TRIGÉMINO

(Tic Douleureux o Neuralgia suicidante)

Cuando no sabemos realizar algunos tratamientos invasivos no quiere decir que no sirvan...

Hace unos días recibí en mi consultorio al padre Hipólito, un reverendo católico perteneciente a una de las comunidades religiosas establecidas en la ciudad. La consulta comenzó señalando que recientemente había entrado a un almacén y la persona encargada de facturar su compra lo vio de manera súbita y espontánea tomarse con su mano la hemicara izquierda, haciendo una expresión de un dolor terrible que le impedía hablar. Inmediatamente el padre le señaló a la empleada que desgraciadamente sufría de una "enfermedad incurable" ya que llevaba 10 años consultando a todos los especialistas de diferentes áreas en varias ciudades del país y que sólo le formulaban medicamentos que permitían un alivio pasajero y muy incompleto, a pesar de los diversos efectos adversos que hacían en ocasiones intolerable la misma toma de estos tratamientos. La empleada del almacén resultó ser la esposa de un paciente que había tratado de una neuralgia esencial del nervio trigémino hace varios años, con muy buenos resultados, mejoría de la calidad de vida y, como lo señaló el sacerdote, "ella me dijo que usted lo había sacado del mismo infierno". Ella le indicó al sacerdote que su familiar había sido sometido a un "procedimiento nuevo" muy eficaz.

Después de confirmar con la historia clínica que efectivamente se trataba de una neuralgia esencial del nervio trigémino izquierdo, con dolor espontáneo paroxístico sobre los territorios V2 y V3, episódicos, con mejoría completa entre episodios y puntos gatillo en el ala de la nariz y en el carrillo izquierdo, le plantié las opciones de tratamiento. Le señalé que desde hace muchos años el tratamiento de la NT incluye tres opciones (farmacológica, invasiva percutánea y quirúrgica). En ese momento vino la primera interrupción del padre señalándome que él venía era para que se le hiciera el "procedimiento nuevo... aquel procedimiento del que nadie nunca antes le habló... porque muy seguramente no existía...". Le pude contar un poco la historia de las técnicas invasivas con su amplia trayectoria en Europa y Estados Unidos, así como en nuestros países de Latinoamérica. Apareció la segunda interrupción en un tono que dejaba entrever rabia y sobre todo mucha molestia: "Y por qué me han dejado sufrir durante tanto tiempo sin haberme ofrecido las demás opciones...". La respuesta no la tengo pero sí me genera mucha inquietud respecto al tratamiento que se le está realizando a nuestros pacientes.

En un número anterior pudimos analizar desde el punto de vista histórico pero ante todo crítico la evolución de los tratamientos invasivos para el dolor crónico. Entre ellos se presenta una amplia revisión del tratamiento de la NT. Pero no es solo esa patología la que se ve atropellada por la falta de objetividad en el momento de cambiar un esquema farmacológico que no brinda beneficio a un procedimiento invasivo. Recientemente presenté en un congreso internacional la revisión de 40 pacientes con dolor neuropático secundario a lesiones de cola de caballo y cono medular que fueron tratados con la realización de una DREZOTOMÍA. La gran constante entre ellos era que menos de 18 % de los pacientes habían sido remitidos por otro especialista; había sido de paciente a paciente que se habían transmitido la información. Si los resultados fueran malos, muy seguramente después del primero la información no se hubiera seguido transmitiendo. Pero este otro ejemplo me lleva a un punto común de análisis relacionado con la respuesta que debo darle a la pregunta del padre Hipólito sobre por qué nunca se le dio toda la información y nunca se le brindaron otras posibilidades. Desgraciadamente pienso que de manera prepotente tildamos aquellos tratamientos que no sabemos hacer como ineficaces simplemente porque no lo podemos hacer nosotros. Si yo

sólo sé formular medicamentos, sólo eso sirve, sin importar si los resultados son o no tan favorables. Nos apropiamos de los pacientes sin solicitar segundas opiniones o evaluar con especialistas capacitados en áreas específicas si existen otras posibilidades terapéuticas, nos lavamos las manos manteniendo dosis moderadas de opiodes con algún coadyuvante y dándole un control en 30 días, periodo de tiempo en que el médico no vuelve a ver el paciente ni al dolor, pero que para el paciente este periodo se hace eterno ya que viven con el temor de un nuevo paroxismo doloroso. Eso sin señalar aquellos que para seguir el mismo juego envían al paciente al odontólogo para una extracción dentaria o al maxilofacial para que le mire la ATM siendo que la clínica es lo suficientemente específica como para poder tener la certeza del diagnóstico.

No es sencillo responder al padre Hipólito... y si vuelve a hacer la pregunta creo que diré lo mismo: "no lo sé ". Sin embargo, guardo la esperanza de que este proceso cambie y podamos perder el miedo a que otro especialista sí pueda curar al paciente que desgraciadamente sólo con fármacos no ha podido encontrar la mejoría y "salir del infierno del dolor".

Juan Carlos Acevedo González

Charles Ernest Lasègue (1816 - 1883)

Juan Carlos Acevedo González*, Juan David Meza Alarcón**, Mauricio Vaughan Jurado**



"Cuando te encuentres con un individuo psicótico, ve atrás en la historia del mismo y si buscas encontrarás el "ictus" que de repente causó la destrucción del balance mental de esa persona. De ahí en adelante, el cerebro será un piano al cual le habrán sido removidas algunas piezas y por tanto producirá acordes imperfectos".

Charles Lasègue

En el contexto de la neurocirugía, así como de cualquier área que se estudia, resulta obligatorio el conocimiento general de los principales fundadores y expositores de los temas claves en su desarrollo diario. Ahondando en un tema específico, como lo es la radiculopatía, encontramos un signo diagnóstico de uso amplio que lleva por epónimo **"signo de Lasègue"**. Éste, al igual que muchos otros, despierta la curiosidad sobre lo que esconde toda una historia detrás del mismo.

Para esta revisión se intentará publicar una breve recopilación de los datos más relevantes de la vida del autor del signo anteriormente mencionado, de tal modo que se pretende poner al alcance del público un documento que relate los orígenes, estudios, publicaciones, premios y aportes de Charles Ernest Lasègue.

Nació en la ciudad de París, el día 5 de septiembre de 1816. Hijo de Antoine y Rosalie Charlotte Scholastique Lechéricy. Charles Ernest Lasègue realizó sus estudios básicos en Louis-le-Grand, liceo donde en el año 1838, adquiriera su licenciatura en letras. Con su motivación inicial de ser filósofo, se dedica por un tiem-

po a enseñar en tal escuela gracias a que contaba con el apoyo de uno de sus profesores, V. Cousin. Se destacan contemporáneos, figuras reconocidas como Charles Pierre Baudelaire (1821-1867) quien participaba en sus cátedras, Claude Bernard (1813-1878) (Figuras 5, 9 y 10) y Bénédic Morel. Este último marca una pauta importante en la vida de Lasègue. Morel se encontraba como interno en la Universidad de Salpêtrière, participando en el servicio de Jean Pierre Falret (1794-1870) quien fuese importante en el ámbito de la medicina por su demostración de que los accesos de manía y melancolía no hacían parte de enfermedades diferentes sino que eran simplemente dos fases opuestas de una misma enfermedad, la cual denominó *"Folie Circulaire"*. (Figura 1).

Es así como se despierta en Lasègue un interés por el campo de la psiquiatría, lo que sumado a su fascinación por las clases de Armand Trousseau, (Figuras 2, 3 y 4) lo conduce a iniciar sus estudios en medicina. Con estos finalizados (recibe su diploma en el año 1839), y un doctorado de más (1847), es nombrado en el año de 1848 inspector general adjunto de los establecimientos para alienados (proceso que se encontraba bajo la dirección de Guillaume-Marie-André Ferrus, fundador y primer presidente de la sociedad médico-psicológica, y de Jean Baptiste Maximilien Parchappe de Vinay). Por otro lado, es comisionado por el gobierno para realizar estudios a la epidemia de cólera que ocurría en Rusia. Dos años después, es nombrado médico oficial del "Depósito de alienados" de la comisaría de poli-

* Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía del Hospital Universitario de San Ignacio, profesor de la Pontificia Universidad Javeriana.

** Estudiante de décimo semestre de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.



Figura 1. Hospital de la Pitié Salpêtrière lugar donde Lasègue realizó su práctica de internado y donde conoció a Jean Falret.



Figura 2. Armand Trousseau, profesor de Lasègue, y quien lo motiva a realizar sus estudios de medicina.



Figura 3. Universidad de París, Sorbona lugar donde Lasègue realizó sus estudios de medicina; foto de la época.



Figura 4. Universidad de París donde Lasègue realizó sus estudios de medicina; foto reciente.



Figura 5. Claude Bernard, médico contemporáneo y que influenció la vida de Lasègue.

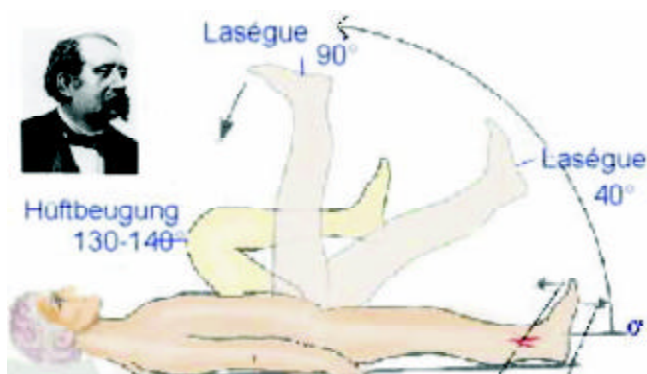


Figura 6. Signo de Lasègue.



Figura 7. Charles Lasègue en sus épocas de inicio de la actividad asistencial en el "depósito de alienados".



Figura 8. Busto conmemorativo a la vida y obra de Charles Lasègue en París.



Figura 9. Claude Bernard. Médico que influyó en la vida de Lasègue.



Figura 10. Claude Bernard en su laboratorio enseñando a sus alumnos. La práctica y las clases de Claude Bernard influyeron en la vida de Lasègue.

cía. En 1872 se independiza con personal administrativo y médico propios, convirtiendo el depósito en una "enfermería especial". Fue sucedido luego de morir por Henri Legrand.

De esta forma el llamado "depósito de alienados" constituye durante muchos años su principal campo de investigación en el medio de la psiquiatría. Su obra, así como la de Bénédicte y la de Delasiauve comienzan a desglosar el término "alienación" en una serie

de conceptos que fueran de más utilidad a la práctica clínica. Realiza varios aportes a los trabajos de Georget y Delasiauve sobre las formas agudas y crónicas de la demencia y sobre la llamada "confusión mental" (Figura 7).

Lasègue logra diferenciar un grupo de alteraciones de estructura delirante como "delirio de persecución sistematizada" que pasó a ser parte del grupo de delirios crónicos. Hacia 1852 aisla de la melancolía un cuadro de "delirio sistemático de persecución" que evoluciona progresivamente a partir de fenómenos interpretativos hacia una construcción alucinatoria esencialmente auditiva, "transmisión acomodada entre la idea de sí y la de otro" (ver Anexo 1).

Destaca también, en este período, la creación del término "personalidad anormal", el cual agrupaba una serie de rasgos conductuales anormales y síntomas heterogéneos que no podían incluirse en otras categorías. Incluyendo dentro del mismo a los "desequilibrados" o "degenerados" superiores que denominó Magnan.

Para el año 1852, es nombrado jefe clínico de Trousseau, en 1853 presenta el trabajo: "*La parálisis general progresiva*", en 1854 trabaja como médico del "*Bureaux Central*", en 1857 ejerce en Lourcine, en 1859 en la Salpêtrière y en Saint-Antoine, para 1861 trabaja en Necker y en la Pitié para el año 1869 (Figura 8).

Entre los años 1858 y 1860 suple las funciones del profesor Andral en la cátedra de patología general, sustituyéndolo por completo siete años después. Hacia 1862 se involucra con enfermedades mentales, sobre las cuales dicta un curso en el Hospital Necker. Después de sustituir a Behier en la cátedra de clínica médica, es nombrado profesor oficial hacia finales de 1869.

Otra figura contemporánea a Charles Lasègue fue el conocido patólogo alemán Rudolf Virchow, a quien critica fuertemente en su artículo "*De la théorie cellulaire dans ses rapports avec la pathologie générale*", como respuesta a la publicación que Virchow hace en el año 1858 titulada "*Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*", contemplando las alteraciones celulares como sólo un fragmento de la patología y acusando así a Virchow de sacar conclusiones sin las bases suficientes. Lo acusaba de

apartarse del método de la inducción baconiana, partiendo de interpretaciones a priori y señalaba que la práctica de laboratorio no aportaba a la medicina, postura que lo ubica dentro de una corriente surgida a partir del empirismo y de la postura antisistemática de la escuela anatomoclínica cuyo mayor exponente fue Trousseau. Fue con él, con quien Lasègue publicó numerosos trabajos.

Durante su trabajo en el anteriormente mencionado "Depósito de alienados", Charles Lasègue desarrolló numerosas obras que apreciaban y exponían sobre el tema del alcoholismo entre las que se encuentran: "*Alcoolisme chronique*" (1853), "*Alcoolisme aigu*" (1860), "*De l'alcoolisme subaigu*" (1868, 1969), "*Le délire alcoolique n'est pas un délire, mais un rêve*" (1881), "*Des manifestations cérébrales de l'alcoolisme*", y "*Dipsomanie et alcoolisme*" (1882).

"Anorexia Histérica" es el nombre que adjunta Lasègue a la anorexia nerviosa en el año de 1873, período en el cual otros autores aportaron al tema, como lo fue William Gull (1816-1890). Describían, estos dos autores, la anorexia nerviosa como una alteración psicógena que se presentaba principalmente en mujeres en su adolescencia y adultas jóvenes. Incluían en su revisión parámetros de esta enfermedad como pérdida importante de peso, amenorrea, constipación, y otros síntomas que actualmente se encuentran vigentes en las descripciones de este proceso.

En cuanto a su vida familiar, Charles Lasègue se casa con Marie Victoire Perrotin con quien tiene varios hijos. Finalmente muere el 20 de marzo de 1883 en la ciudad de París. No es sino hasta después de su muerte, que muchos de sus descubrimientos y trabajos son recopilados en escritos por parte de sus estudiantes y observadores. Es así, como por ejemplo, el "Signo de Lasègue" (Figura 6) nunca fue descrito por él mismo sino que aquellos que trabajaron con él dieron su nombre a aquella maniobra que en múltiples ocasiones utilizó para la evaluación de dolor por irritación radicular (ver Anexo 2).

Aparte de las contribuciones mencionadas, Charles Lasègue también escribió acerca de la epilepsia, de la parálisis general, las catalepsias, los vértigos, el onanismo, la migraña. Es por esto y por muchas otras contribuciones al campo de la medicina, sumados a su gran versatilidad en la misma,

que es considerado el “especialista universal” por numerosos autores.

Su gran carisma y comprensión por los pacientes psiquiátricos, sus penas, su dolor y sus historias lo convierten en un hombre, no sólo amigo de las artes, sino también libre de cualquier formalidad (Figuras 11A y 11B).

Charles Lasègue publicó 115 trabajos en total, de los cuales 18 fueron junto a Armand Trousseau.

“Los patólogos saben...que la fiebre reumática ‘lame las articulaciones, pero muerde el corazón’”.

Charles Lasègue



Figura 11A. Maniobra de Lasègue. Dibujo de la época.



Figura 11B. Verificación del signo de Lasègue.

Selección de obras

De Stahl et de sa doctrine médicale.	1846
Des altérations du sang dans les maladies inflammatoires et dans les affections dites typhoïdes.	1847
Alcoolisme chronique.	1853
La Paralyse générale progressive.	1853
De la théorie cellulaire dans ses rapports avec la pathologie générale.	1859
Alcoolisme aigu.	1860
De la responsabilité légale des aliénés.	1864
De l'alcoolisme subaigu.	1868
Les exhibitionnistes.	1877
Vol aux étalages.	1880
Le délire alcoolique n'est pas un délire, mais un rêve.	1881
Des manifestations cérébrales de l'alcoolisme.	1882
Dipsomanie et alcoolisme.	1882
La technique de la palpation et de la percussion con J. Grancher.	1882
Études médicales du Professeur Ch. Lasègue.	1884

Traducidas al castellano

Tratado de las enfermedades del estómago, Madrid, Imprenta de Santos Larxen, 1878, 492 p.
 Técnica de la auscultación pulmonar para el uso de los estudiantes en medicina, Barcelona, Tip.
 “La Academia” de Evaristo Ullastres, 1881, 71 p.

Anexo 1

Epónimos de importancia

Síndrome de Lasègue	Imposibilidad de ejecutar en el histerismo ningún movimiento del miembro anestesiado sin auxilio de la vista.
Gangrena de Lasègue	Gangrena curable del pulmón.
Enfermedad de Lasègue	Delirio de persecución de evolución sistemática.
Signo de Lasègue	En la ciática, la flexión del miembro inferior extendido sobre la cadera es dolorosa, pero si está doblada la rodilla, la flexión es fácil. Es también el signo que distingue la ciática de las afecciones articulares.

Anexo 2

Radiculopatía lumbar

Para entender la irritación radicular como manifiesto de la patología de columna es necesario recordar ciertos aspectos relevantes sobre una de las patologías que se originan a partir de alteraciones de su anatomía: la radiculopatía lumbo-sacra.

Como muchas otras enfermedades uno de sus síntomas cardinales es el dolor. El dolor lumbar afecta aproximadamente a un 70 a 80% de la población. La mayoría de estos dolores son difusos e inespecíficos y resuelven espontáneamente. La principal razón de ser de éste parece ser la enfermedad degenerativa del disco vertebral.

Los discos localizados entre la cuarta y quinta vértebra lumbar y entre esta última y la primera vértebra sacra son considerados los sitios anatómicos más frecuentemente comprometidos. En este caso, a diferencia de la radiculopatía cervical, la lesión puede ocurrir no sólo en el trayecto de salida del nervio en el canal vertebral sino también dentro del mismo. Por otro lado, es posible que exista compromiso radicular bilateral.

Es común atender en la consulta motivos que se describen como "ciática" por parte de los pacientes. El término ciática es utilizado para el síndrome doloroso que se localiza en el trayecto del nervio ciático. Con el paso del tiempo, este ha caído en desuso y se ha venido sustituyendo por el de radiculopatía.

El dolor que manifiestan los pacientes es de tipo neuropático, dado por irritación o compresión de una o mas raíces y se describe como urente; es decir, semejante a una corriente eléctrica por el recorrido del nervio, acompañado de entumecimiento que irradia a la extremidad inferior. La localización del dolor sigue la distribución del dermatoma de la raíz comprometida. El dolor mejora generalmente cuando el paciente está en posición supina con flexión de los miembros inferiores.

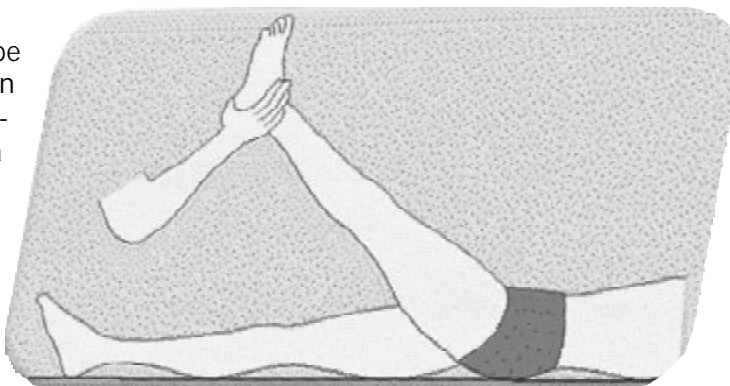
Para determinar un diagnóstico acertado es necesario, en primera instancia, descartar cualquier otro tipo de patología que se manifieste de manera similar. Se inicia, al igual que con cualquier otro caso, con un examen físico riguroso dentro de una historia clínica completa.

Desde la palpación, a la observación de la postura del paciente, sumado a una serie de signos que apuntan hacia una mayor probabilidad de presentar una radiculopatía, debe dirigirse la evaluación. Estos signos de irritación radicular permiten una aproximación más acertada. Entre estos se encuentran:

Continuación Anexo 2

Maniobra de Lasègue

La técnica implica que el paciente debe estar en posición de decúbito supino, con las dos extremidades extendidas y relajadas. A partir de esto el examinador fleja la cadera a 90 grados y comienza a elevar suave y lentamente la pierna del paciente, el cual debe informar el momento preciso en el que aparece el dolor y en dónde se localiza.



La prueba se considerará positiva si el paciente experimenta el dolor en la cara posterolateral del muslo y pierna con una extensión entre 35 y 45 grados. Dolores posteriores en ángulos sobre los 45 grados no son conclusivos, pues podría deberse a retracción de los músculos isquiotibiales. Un signo de Lasègue positivo es sugestivo de compresión del nervio ciático, de las raíces lumbares caudales o de las raíces proximales sacras.

Las variantes de la maniobra de Lasègue se conocen como:

a. Signo de Bragard

Consiste en la misma maniobra de Lasègue, pero finaliza ejerciendo dorsiflexión del pie. La maniobra es positiva cuando aparece dolor o se exagera uno ya existente.

b. Signo de Scardi

Consiste en la misma maniobra de Lasègue, finalizando con una dorsiflexión del grueso artejo. Esta maniobra resulta positiva cuando se exagera o provoca el dolor.

c. Signo de Fajerstan

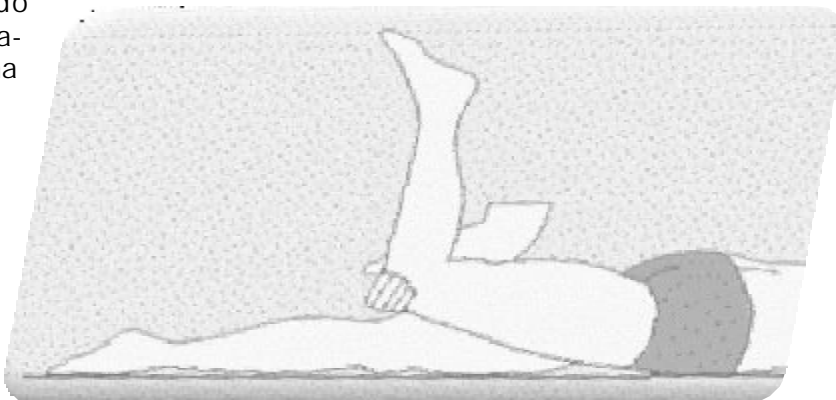
Se realiza la maniobra de Lasègue en la extremidad que no manifiesta síntomas. Si hay compromiso radicular, el paciente experimenta dolor en el lado contralateral.

Lasègue contralateral

Se produce dolor en el lado afectado al elevar la pierna contralateral. Lo que es sugestivo de una herniación central del disco.

Lasègue posterior

En posición de decúbito prono, se eleva la pierna con la rodilla flexionada. Ocasiona dolor, el cual se presenta en la cara anterior del muslo, si existe un compromiso de las raíces altas (L2-L4).



Bibliografía

- Astruc P, Charles Lasègue (1816-1883), en: Las Biografías Médicas. Los Maestros del Pasado. Paris, J.-B. Baillière e hijos, 1934.
- Chabrol H, Corraze J. Images in Psychiatry: Charles Lasègue, Am J Psychiatry 2001; 158: 28.
- Ernest Georges Lasègue, en: Who Named it? <http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/2159.html> (consultado en agosto 2008).
- Fresquet José L. Charles Ernest Lasègue, historia de la medicina. Mayo 2008 [<http://www.historiadelamedicina.org/lasegue.html>] (consultado en agosto de 2008).
- Huguet F. Los profesores de la facultad de medicina de París. Diccionario biográfico 1794-1939, Paris, Instituto Nacional de Investigación Pedagógica, Ediciones de CNRS, 1991.
- Rodríguez A, Herrero M, Pinto ML. Lumbalgias: historia y exploración física. 2001; 61 (1408): 75-80.
- Roversi M, Carreño J. Radiculopatía lumbar [http://www.aibarra.org/apuntes/criticos/Guias/Trauma-ojos-ori/Radiculopatia_lumbar.pdf] (consultado septiembre 2008).
- Toro J, Yepez M, Palacios E. Neurología. Tercera Edición. McGraw-Hill. Bogotá, 2001.
- Revue de Neurologie. 1982; 138: 1019-1025 [<http://www.sofmmoo.com/publications/histoire/deseze/deseze.htm>]

Control de la conducta por medio de la fotoestimulación de neuronas marcadas genéticamente

Ernesto Bustamante Zuleta*

Se ha escrito una primera descripción de una de las más importantes revoluciones en la biología y medicina actuales. El maravilloso futuro que las proteínas fluorescentes nos pueden brindar, no puede ser imaginado completamente todavía.
Robert M. Hoffman. President AntiCancer, Inc.

La fascinante historia acerca de cómo una curiosidad de la naturaleza, los animales que brillan en la noche, ha producido uno de los mayores avances tecnológicos en esta revolución de la biología molecular y revela cómo la curiosidad académica puede mejorar la calidad de nuestras vidas por las vías más sorprendentes.
Keith Word. Research Fellow. Promega Corporation.

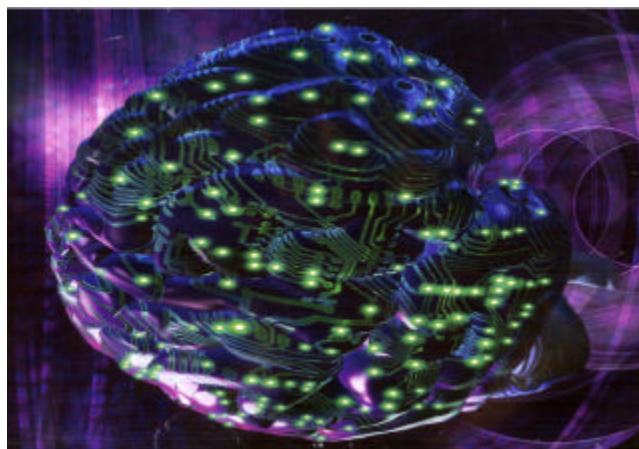
Este trabajo trae consigo una noticia que parece ser la de un futuro en el que puede haber cambios radicales insospechados, en una amplia zona de la biología y la patología. Además puede cambiar completamente el estudio del sistema nervioso y la terapéutica de muchas enfermedades del cerebro.

Ernesto Bustamante. Departamento de Neurociencias Universidad Javeriana.

La estimulación cerebral

José Manuel Rodríguez Delgado, profesor de fisiología de la Universidad de Yale, se encontraba hace unos años, entre los neurocientíficos más reconocidos del mundo y también entre los más controvertidos. En 1970, el New York Times Magazine lo presentaba, en la portada, como "el apasionado profeta de una nueva sociedad psicocivilizada cuyos miembros podrían alterar e influir en sus propias funciones mentales". Pero agregaba que algunos colegas suyos en Yale veían "potenciales amenazas" en su trabajo.

Rodríguez Delgado fue pionero en la utilización de una técnica entonces casi desconocida, la estimulación eléctrica cerebral, con un dispositivo electrónico capaz de manipular la actividad cerebral mediante la estimulación directa de las neuronas. Con



muchas posibles aplicaciones como una prolongación directa y racional de la práctica médica existente y no como una incursión alarmante, en la dudosa ética del "control mental".

* Neurocirujano. Profesor Emérito. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario de San Ignacio. Departamento de Neurociencias, Universidad Javeriana.

Parece arbitrario e hipócrita establecer una frontera definida entre los medios físicos para influir en la

función cerebral y las manipulaciones químicas, ya sean en forma de psicofármacos o de alguno de los "cócteles vigorizantes" que ayudan a recuperarse de una dura jornada (Rodríguez Delgado 1978).

De hecho, sigue diciendo Rodríguez, las intervenciones físicas pueden dirigirse y dosificarse con mayor precisión que los fármacos, con la consiguiente reducción de los efectos secundarios.

Una de sus experiencias más notables y demostrativas de estimulación cerebral en el mono es la que mostramos en la Figura 1. En primer lugar, a pesar de la implantación crónica no se observó ningún efecto anormal producido por los estimuladores en el cerebro. Por otra parte, es una demostración bien clara de cómo funciona el cerebro de estos animales, que demuestran tener juicio, inteligencia y memoria. Juicio para poder juzgar el estado de ánimo del macho dominante, memoria para recordar lo que se debía hacer para calmarlo e inteligencia para comprender la situación y el saber que la podían resolver y, finalmente, mostrar cómo la conducta depende directamente del cerebro y que es modificable obrando sobre el cerebro desde afuera.

Los estimuladores cerebrales, actualmente más manejables y precisos, se utilizan todavía para tratar algunas formas de epilepsia, la enfermedad de Parkinson, el dolor, los trastornos obsesivos-compulsivos, etc.



Figura 1. Arriba, Alí, el jefe de la colonia, (*forman colonias y tienen un jefe*) expresa su mal genio y hostilidad mordiendo su propia mano. Abajo, un mono sumiso, Elsa, ha aprendido a presionar la palanca que produce la estimulación de Alí, inhibiendo así su comportamiento agresivo (J.M Rodríguez Delgado, 1976).

Despolarización neuronal inducida por la luz

Después de muchos años de utilizar la estimulación eléctrica para producir potenciales de acción en las neuronas, en la década de los años noventa se introdujo un nuevo método: *la optogenética*. Ésta combina la ingeniería genética con la óptica, para el estudio de grupos neuronales que intervienen en la misma determinada función. La optogenética permite la visualiza-

ción de determinados grupos neuronales, con la misma función, marcados previamente, genéticamente, con ciertas proteínas que se "iluminan" al recibir una estimulación luminosa y que son un verdadero "gatillo luminoso" para las neuronas modificadas genéticamente. Los "gatillos luminosos" son proteínas fotorreceptivas naturales y otros compuestos procedentes de medusas, insectos y de algas, que abren canales iónicos y liberan neurotransmisores activos cuando las neuronas se estimulan con la luz (Figura 2).

Potencial de acción

Los potenciales de acción son señales polarizadas generadas por las neuronas que emiten iones positivos. La membrana tiene canales iónicos. Los canales iónicos se abren y fluyen iones positivos, se despolariza la membrana y los iones fluyen a través de la neurona (Figura 3).

El potencial de acción es la señal conductora de la neurona que provoca la liberación de un neurotransmisor que se une a receptores en la neurona postsináptica y abren los canales iónicos en la mem-

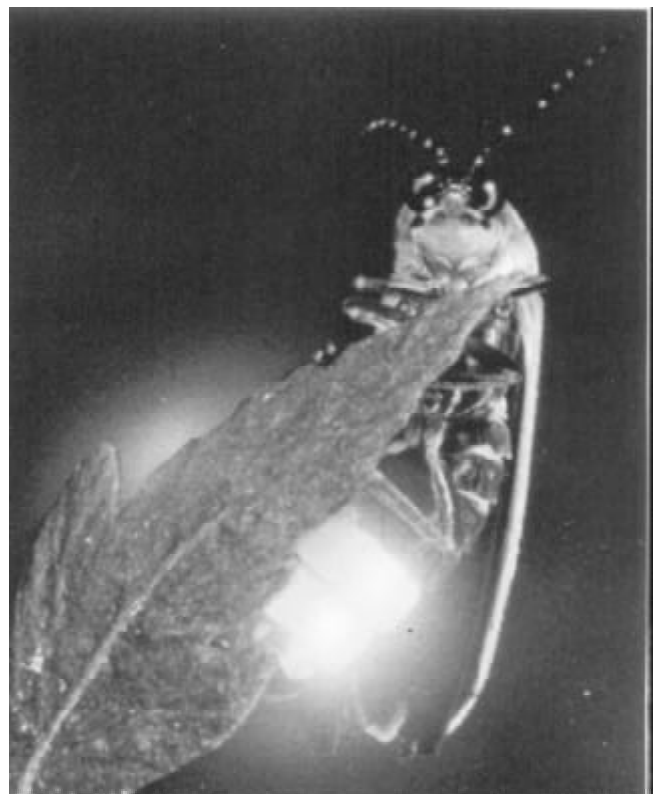


Figura 2. Luciérnaga o cocuyo.

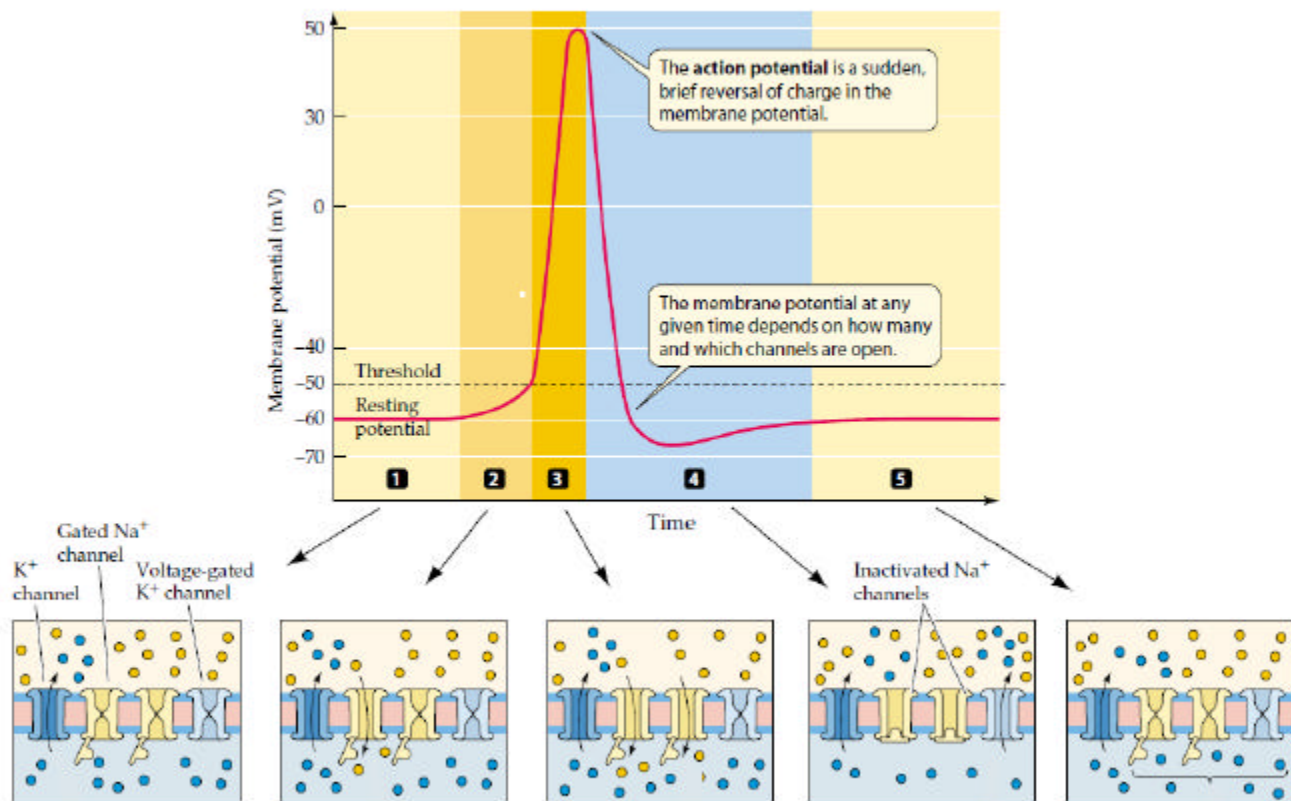


Figura 3.

brana postsináptica de la neurona en contacto provocando un estímulo excitador o inhibitor (Figura 4).

Proteína fluorescente verde

En el año pasado, Martin Chalfie, Osamu Shimomura y Roger Y. Tsien, recibieron el premio Nóbel del 2008 en química, por el descubrimiento y desarrollo de la proteína fluorescente verde (PFV). (Figura 5). Dicen los premiados.

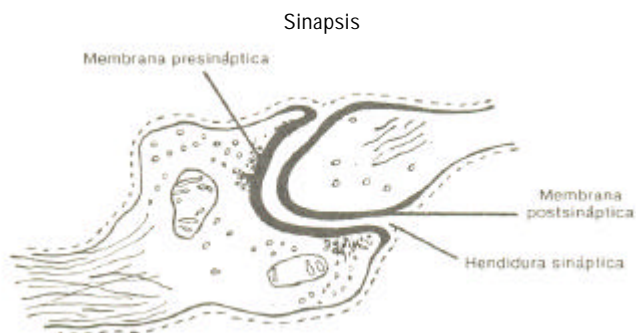


Figura 4. Sinapsis es la unión entre neuronas. En la figura se muestran las membranas pre y postsinápticas y la hendidura sináptica.



Figura 5. La PFV consta de 238 aminoácidos unidos en una larga cadena. Esta cadena tiene la figura de un vaso de cerveza. Dentro del vaso se encuentra una estructura de aminoácidos que forman un grupo químico que absorbe la luz y "fluoresce" verde (Imagen cortesía de la Nobel Foundation). Este es el pigmento de la fluorescencia verde PFV de varios animales marinos que ha desencadenado recientemente una verdadera revolución biotecnológica.

En biología molecular el gene de la Proteína Fluorescente Verde (PFV) se usa para hacer "biosensores". El gene de la PFV puede ser introducido en los organismos elegidos y mantenido en su genoma, por inyección local con un vector viral, el cual puede ser usado para introducir el gene al genoma elegido. Hasta la fecha muchos colorantes de levaduras, hongos y moluscos e insectos y especialmente la Proteína Fluorescente Verde, han sido utilizados como "biosensores" en genomas de mamíferos, inclusive en cultivos de células humanas.

La PFV es una proteína muy útil porque puede llevar otras proteínas dentro de un organismo vivo sin alterar ningún proceso molecular. Actualmente ya se ha llevado el gene de la PFV, unido a otros genes, a un amplio conjunto de organismos, desde insectos hasta ratones y monos. Cuando estos genes son iluminados la PFV se activa y las neuronas que la contienen comienzan a brillar. Por un mecanismo no muy claro todavía, los canales iónicos se abren y los neurotransmisores transmiten la actividad neuronal.

Los usos para diagnóstico de estas técnicas son importantes y variados. La PFV puede ayudar *al diagnóstico precoz del cáncer*, al marcar selectivamente las células cancerosas, (Figura 6) puede *acelerar la localización de bacterias patógenas*, además de otros usos importantes. La proteína fluorescente, además, ha ayudado a conocer mejor el desarrollo de determinados procesos en el organismo, lo que puede lle-

var al tratamiento efectivo de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson.

Optogenética

La luz provoca la apertura de los canales iónicos y libera los neurotransmisores por modificación química de los canales iónicos, acción, en este caso, debida al estímulo provocado por la proteína fluorescente.

El control sobre los circuitos cerebrales (o incluso sobre otras células sensibles, como las que producen hormonas y las células musculares) es ya una oportunidad inmediata. Figura 7.

El uso de la optogenética, para el estudio de la biología, permite introducir en una misma célula di-

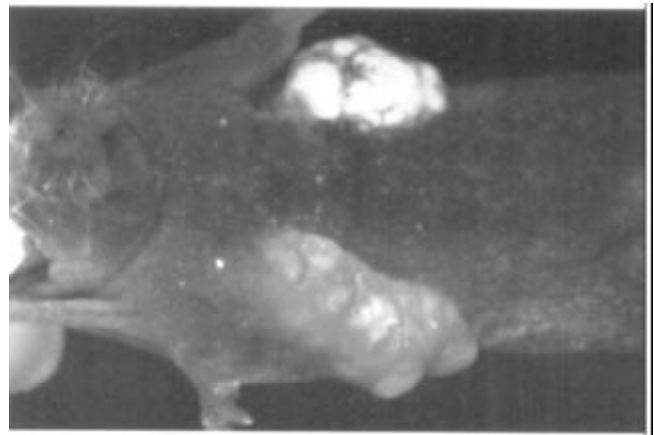


Figura 6. Ratón con células cancerosas a las que se injertó genes de proteínas fluorescentes.

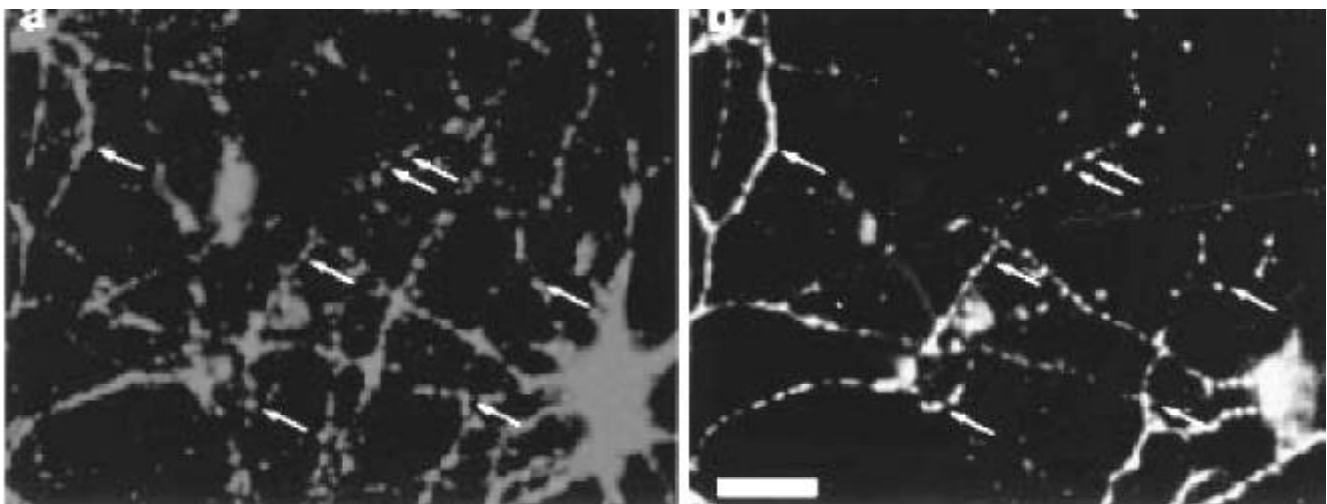


Figura 7. a) Neurotransmisión en las neuronas hipocampales. b) Sinapsis teñidas con sinapto-pHluorin. El cuerpo de las neuronas está fuera del campo de vista.

ferentes variantes para, por ejemplo, visualizar en rojo el contorno celular, en azul el núcleo, en amarillo el citoesqueleto y en verde el ADN y ver cómo se coordinan entre ellos”.

En la actualidad es bastante corriente que se inyecte el gen que produce esta proteína fluorescente para visualizar células. Así se han podido observar procesos hasta ahora invisibles, como el desarrollo de las células nerviosas o el movimiento de las células cancerosas.(Figura 8) y cómo los vasos sanguíneos dan soporte a ciertos tumores.

Otro ejemplo de su uso es el estudio de la angiogénesis. En ratones transgénicos que tienen el endotelio de sus vasos marcados con esta proteína, (PFV) lo que da a que sus venas y arterias un tono fluorescente, se puede evaluar la evolución de algunos procesos tumorales.

La reactivación de células productoras de insulina es otro de los campos destacados por la Fundación Nóbel y en los que la fluorescencia ha resultado esencial. Como señaló la Academia Sueca durante la entrega del premio Nóbel, “ahora, con la PFV se pueden hacer estudios de microscopía en células vivas, intactas y en procesos dinámicos. Hace años, la visualiza-

ción era como una foto ‘fija’ de las estructuras y ahora se podría decir que esta proteína permite ver el ‘vídeo’ en tiempo real de los procesos biológicos”.

Se puede también observar la dinámica molecular de una proteasa (MT1-MMP), que desempeña un papel importante en la degradación de la matriz de los tejidos durante la invasión tumoral. “La función de la molécula MT1-MMP es clave para el desarrollo de metástasis del cáncer y la utilización de PFV nos ha permitido desenmascarar el mecanismo molecular responsable de la función pro-invasiva de esta molécula”. Finalmente, como señala el comunicado, “en un experimento espectacular, los investigadores fueron capaces de marcar distintas células nerviosas en el cerebro de un ratón con un caleidoscopio de colores”.

Mecanismo de acción de la proteína fluorescente

Las proteínas sensibles a la luz pueden ser llevadas a infiltrar los mecanismos biológicos por los cuales las neuronas detectan y generan señales electro-químicas. Codificadas en el DNA y activas sólo en células blanco, genéticamente especificadas, estas proteínas controlan la actividad de grupos definidos de neuronas en circuitos funcionales, *in vitro* e *in vivo*.

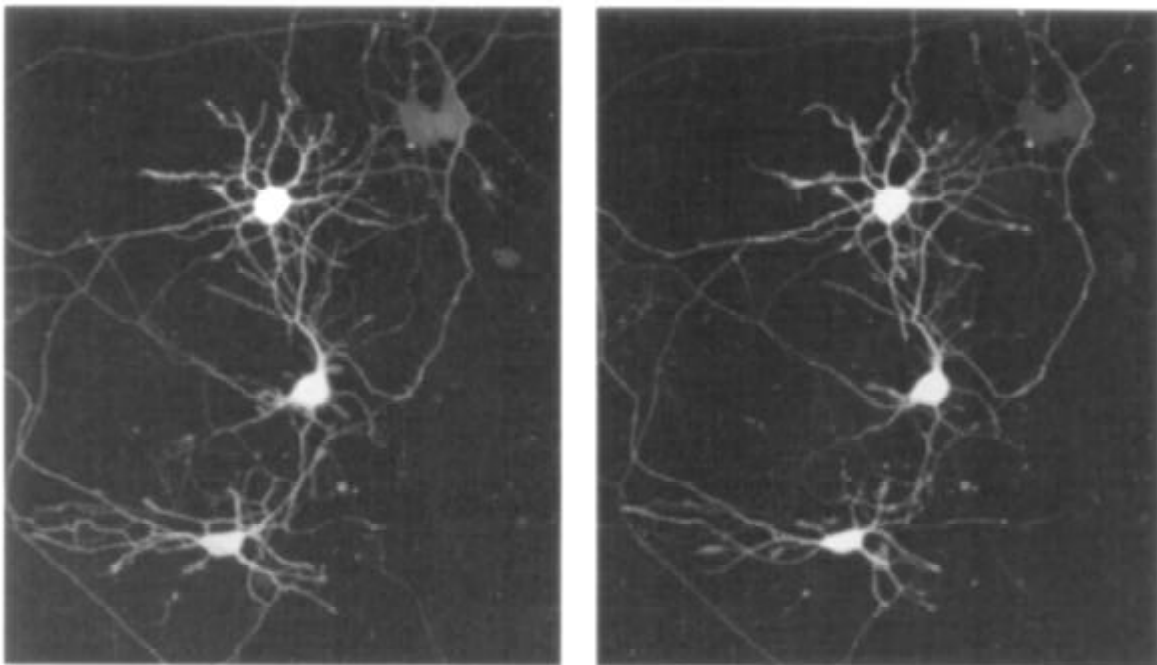


Figura 8. Derecha. Imagen de 3 neuronas una semana después de añadirles un gene fluorescente. A la Izquierda. Las mismas neuronas después de iluminar las células de arriba durante 0,5 segundos y las de abajo por 0,25 segundos.

Las proteínas fotosensibles que reciben luz en el genoma y provocan determinada actividad neuronal (aumento del calcio, liberación de un neurotransmisor o despolarización de membrana) han comenzado a revelar cómo la luz recibida por las neuronas centrales marcadas, en animales que se mueven libremente, permite establecer conexiones entre neuronas con la misma función y mostrar la expresión de las conductas correspondientes (Figura 9).

Se ha descrito recientemente otro tipo de disparador luminoso el cual controla directamente la actividad de los canales iónicos de una manera dependiente de la luz. (Banghart, et al., 2004). Estos canales se abren con una luz de corta longitud de onda (380-390nm) y disparan una corriente que hiperpolariza el potencial de membrana. En cambio, una luz de más larga longitud de onda (500-505nm) acelera la oclusión del canal y cierra el paso de la corriente restableciendo el potencial.

Los diferentes métodos de estimulación descritos proporcionan nuevas oportunidades para el control, remoto y preciso, de la actividad neuronal, para el trabajo experimental, y para posibles aplicaciones médicas futuras.

Otros usos de los biomarcadores

La proteína verde fluorescente, que se encuentra en la medusa *Aequorea victoria*, se puede utilizar como biomarcador para la visualización del desarrollo de circuitos neuronales y para el control de la evolución de tumores. Para que tenga lugar la fluorescencia y la transferencia a otros organismos del gen de la proteína verde fluorescente, se necesita la expresión de otra proteína que permite que se conserve la fluorescencia. Una estructura que es fotosensible, llamada *cromóforo*, absorbe la radiación,

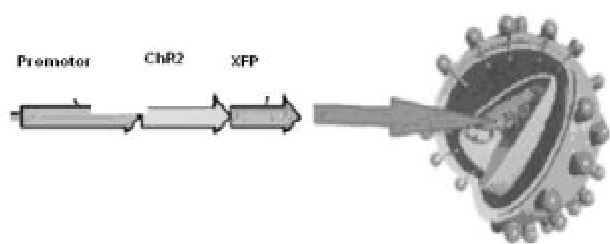


Figura 9. Incorporación del ChR2 al genoma.

en el espectro visible o en el ultravioleta, para que se produzca la fluorescencia. Cuando la activación se disipa rápidamente, desaparece la fluorescencia. Cuando esto no ocurre y la desactivación no se produce rápidamente después de la absorción, el *cromóforo* puede producir un fotón, de una frecuencia inferior a la absorbida. Este fenómeno activa la fluorescencia.

La absorción de la radiación modifica la química del *cromóforo*, y provoca la rápida liberación de un protón (con su carga positiva), lo que deja al *cromóforo* con carga negativa. El *cromóforo* con carga negativa produce la fluorescencia. Estudios posteriores (Ghosh y col., 2000) revelaron cómo el medio que rodea al *cromóforo* juega un papel decisivo en los mecanismos de la fluorescencia pues el *cromóforo* se halla en el centro de una estructura que lo protege del medio exterior (Figura 10).

Se ha demostrado además (Xiang Li y col., 2005) que la rodopsina 4 de los vertebrados (RO4) y la rodopsina 2 (ChR2) de la medusa verde pueden ser usadas también para controlar la excitabilidad y para modular la transmisión sináptica.

La activación en las neuronas de canales y neurotransmisores por medio de la luz permite intervenir en la actividad neuronal con precisión, en

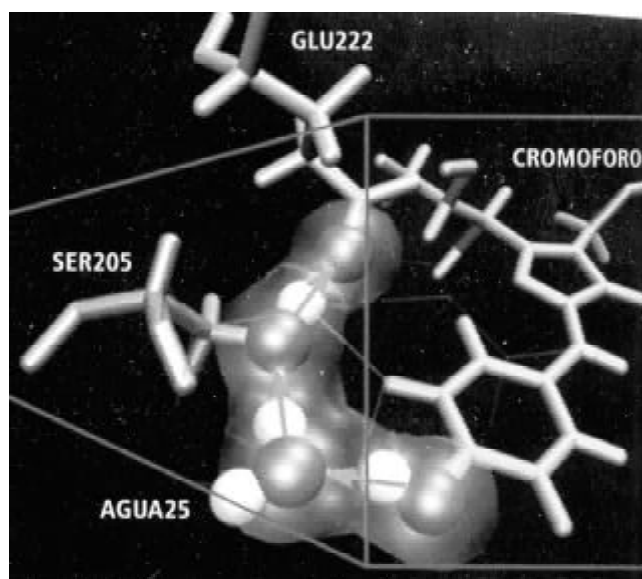


Figura 10. Cuando el cromóforo absorbe la luz, se produce una transferencia protónica en cadena que posibilita la fluorescencia.

milisegundos, mientras se mantienen los cambios celulares debidos al uso de promotores específicos. Por ejemplo, trenes de potenciales de acción, a frecuencias específicas, pueden ser inducidos en tipos específicos de neuronas con Rodopscina (ChR2) que excita las células y el NpHR que las inhibe. Las sustancias utilizadas como ChR2 y NpHR tienen la ventaja de que se pueden expresar en el cerebro del animal sin la adición de co-factores exógenos. Esto permite un control temporal preciso de la función neuronal de circuitos neuronales intactos en distintos animales, incluyendo a los mamíferos.

Este nuevo campo de la optogenética ha permitido entender cómo funcionan tipos específicos de circuitos de células cerebrales importantes, no sólo en condiciones normales, sino también en enfermedades neuropsiquiátricas, permitiendo que algunas patologías como el Parkinson y otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas puedan beneficiarse con tratamientos salidos del desarrollo de estas investigaciones en optogenética.

Estimulación neuronal en un animal vivo

Para demostrar la posibilidad de estas respuestas en el animal vivo, se utilizó la llamada "mosca del vinagre" cuyo "cerebro" es muy fácil de manejar, pues contiene muy pocas neuronas (Figura 11).

Este circuito controla el reflejo de huida que consiste en el estiramiento rápido de las patas y en seguida el desplegar de las alas para volar. El circuito consta de más o menos 150.000 neuronas en el cerebro de la mosca que envían los impulsos que hacen mover las patas y las alas.

Para estar seguros de que la respuesta es debida a la estimulación neuronal y no a la visión, se utilizaron moscas decapitadas que respondieron a la estimulación de igual manera que las moscas intactas previamente estudiadas (Figura 12).

La drosófila, como otros organismos multicelulares, decide cuándo se alimenta o cuándo no, basada en estímulos externos y por la información gustativa. Se muestra en la figura 13 una imagen fluorescente del sistema nervioso central con una población de neuronas que reciben estímulos gustativos y los envían a los centros cerebrales superiores para modular la conducta alimentaria de la mosca.

Sistema de dos canales

El espectro de excitación de NpHR es diferente al de ChR2. Ambas proteínas se expresan en una misma neurona y las diferentes longitudes de onda activan o inactivan selectivamente la neurona. Son dos controles remotos para activar o desactivar neuronas específicas (Figura 14).

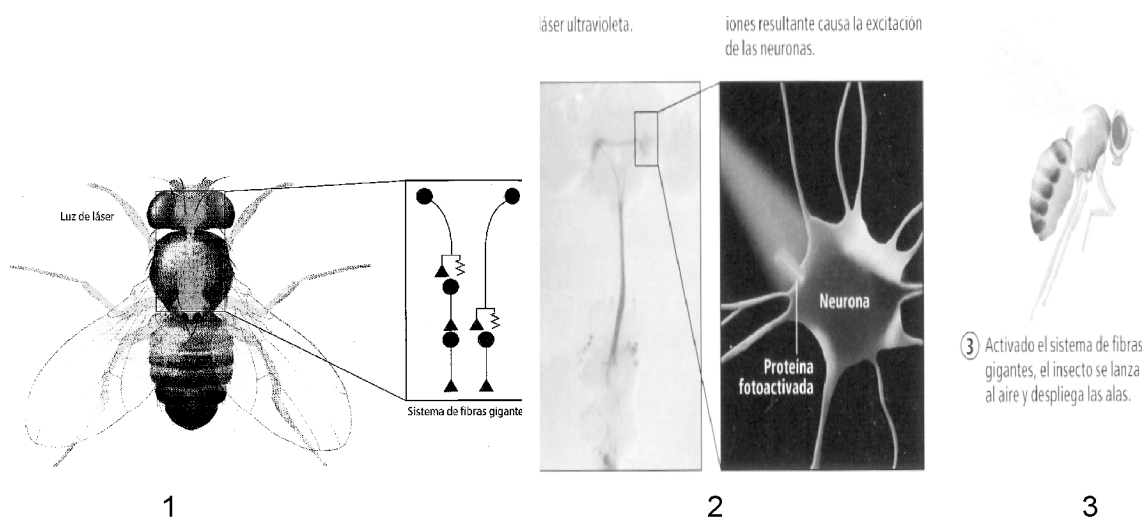


Figura 11. 1) Un destello de láser activa las neuronas marcadas. 2) Los canales iónicos se abren y se activan las neuronas. 3) La activación hace que el insecto vuele (Lima, G. Miesenböck, 2005).



Figura 12. Mosca sin cabeza vuela al recibir el estímulo luminoso (Lima, G. Miesenböck, 2005).

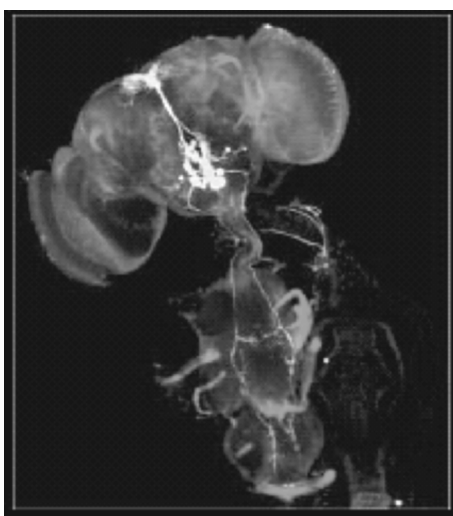
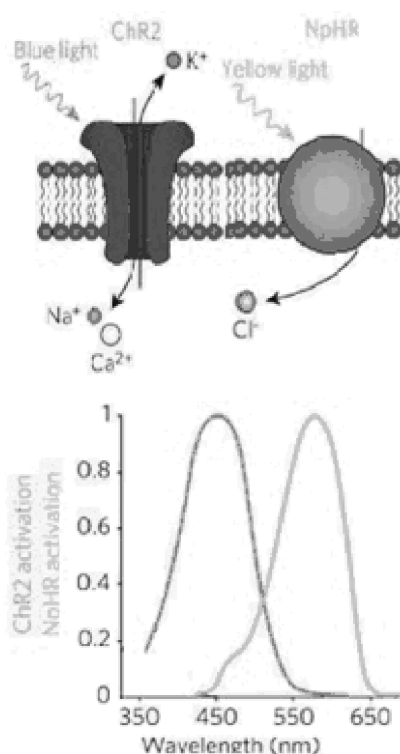


Figura 13. Descripción en el texto (Lima, G. Miesenböck, 2005).

Control remoto de la conducta con fotoestimulación de neuronas marcadas genéticamente

Los canales iónicos se expresan en grupos circunscritos de neuronas en la drosófila, así que hay un amplio campo para la iluminación de estos grupos neuronales que responden sólo cuando son señalados genéticamente como blancos.

Las moscas, que tienen “desencadenantes” en diferentes grupos de neuronas, responden a la luz láser con las conductas específicas de los sitios correspondientes a tales grupos. Así, la fotoestimulación en la mosca de neuronas del sistema de fibras gigantes desencadena la característica conducta de escape de salto, movimiento de las alas y vuelo.



Genoma de la neurona

Figura 14. En un mismo genoma se pueden colocar dos distintas proteínas fluorescentes que activan o inactivan selectivamente una neurona, por medio de luz de diferentes longitudes de onda. ChR2: Luz azul (350 a 550 nm) y NpHR: Luz amarilla (450 a 650 nm) (Tarjani, A. Ruchi, G. et al., 2008).

La fotoestimulación de neuronas dopaminérgicas produce cambios en la actividad locomotora y en los patrones locomotores. Estas respuestas reflejan la activación óptica directa de blancos neuronales centrales y no una entrada por estimulación visual confusa, pues producen actividad de vuelo prolongada que elimina la posibilidad de vuelo por estímulo visual.

Foto-desencadenantes codificados proveen un control no invasivo para estudiar las conexiones y la dinámica de los circuitos neuronales y de sus patrones de actividad y, potencialmente, el restablecimiento de la actividad dañada por un trauma o enfermedad.

Con canales iónicos abiertos ópticamente en grupos circunscritos de neuronas de la mosca drosófila CNS, se consiguió que se expresaran cuando la iluminación de la mosca evocara potenciales de acción únicamente en las células blanco marcadas genéticamente. Las moscas, por la estimulación con

el sistema de fibras neuronales gigantes marcadas, ejecutan siempre la misma conducta de saltar y volar. La fotoestimulación de neuronas dopaminérgicas causa cambios en la actividad locomotora y en los patrones de locomoción. Estas respuestas reflejan la activación óptica directa de blancos neuronales centrales que producen siempre las mismas actividades, demostrando la posibilidad de provocar y dirigir conductas determinadas a voluntad. Las estimulaciones codificables permiten el control no invasivo de distintos circuitos neuronales y el conocimiento de las distintas funciones de los centros corticales.

Control optogenético del mecanismo del sueño por activación neuronal

Las bases neuronales del sueño implican interacciones entre la activación de áreas tales como el hipotálamo anterior, los sistemas de activación situados en el hipotálamo posterior, la porción anterior de los núcleos basales y el tronco cerebral.

La hipocretina (Hcrt, también conocida como orexin activa neuronas en el hipotálamo lateral que son importantes para la estabilidad del estado activo y la pérdida de la función Hcrt se ha vinculado a la narcolepsia http://74.125.45.132/translate_c?hl=es&sl=en&u=http://www.nature.com/nature/journal/v450/n7168/full/nature06310.html&prev=/search%3Fq%3DNature%2B450.%2B2007%2BAdsamantidis%26hl%3Des%26sa%3DG&usg=ALkJrhgbzVnUVk8yRbRus2NoFpT-st6y5g-B8. Sin embargo, se desconoce si la actividad eléctrica de neuronas derivadas de Hcrt es suficiente por si sola para despertar del estado de sueño o está simplemente en correlación con él.

Se puede demostrar que los mecanismos del sueño pueden ser controlados por acción optogenética sobre las neuronas del hipotálamo lateral y el tronco cerebral (Adamantidis, A.R. *et al.*, 2007). En los mecanismos neuronales del sueño participan áreas que promueven el sueño, tales como las del hipotálamo anterior y sistemas para el despertar, localizadas en el hipotálamo posterior, el cerebro basal y el tronco cerebral. Las neuronas que producen *hipocretin* u *orexin*, en el hipotálamo lateral son importantes para la estabilidad del despertar, y la pérdida de su función ha sido asociada a la

narcolepsia. Sin embargo, no se conoce cómo la actividad de las neuronas mencionadas es suficiente para mantener despierta una persona. Se ha demostrado ya el papel de la Hipocretina en la transición de los estados de sueño, usando una luz de fibra óptica para iluminar profundamente el cerebro, con lo que se consigue la fotoestimulación de células de hipocretina, marcadas genéticamente con rodopsina, directamente en el hipotálamo lateral de un mono con libertad de movimiento.

La fotoestimulación optogenética directa y selectiva de las neuronas de hipocretina aumenta la probabilidad del paso del estado despierto a un estado de sueño de ondas lentas o de "movimiento rápido de los ojos". Este estudio establece una relación causa-efecto, entre la estimulación de un grupo celular marcado genéticamente y una conducta. (Adamantidis, A.R., *et al.*, 2007).

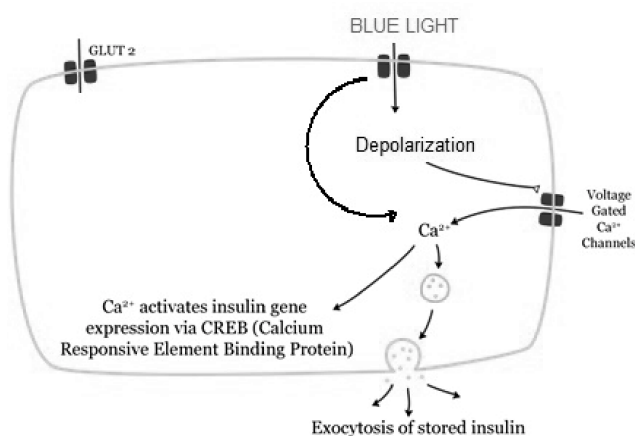
El control sobre los circuitos cerebrales (o incluso sobre otras células electrosensibles, como las que producen hormonas y las que crean músculos) ofrece la oportunidad inmediata de descubrir nuevas acciones farmacológicas. Si la manipulación experimental de grupos de células X y Y consigue que un animal coma y duerma, estas células X y Y constituyen objetivos potenciales de tratamiento contra la obesidad y el insomnio, respectivamente. La obtención de compuestos que regulen las neuronas X y Y podría muy bien conducir a tratamientos nuevos o mejorados, así como a nuevas aplicaciones de los fármacos existentes.

Aplicaciones terapéuticas

Actualmente las aplicaciones terapéuticas de la optogenética son: la diabetes melitus, la degeneración de los fotorreceptores, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia, los trastornos de conducta y del sueño.

La diabetes es debida a la insuficiente liberación de insulina por las células pancreáticas. Para su tratamiento optogenético se marcan las células que producen insulina con ChR2. La iluminación de las células marcadas con luz azul produce despolarización de la membrana y entrada del ion Ca²⁺. Todo lo cual, produce la salida de insulina (Figura 15) (Tarjani, A. Ruchi, G., *et al.* 2008).

Tratamiento de la diabetes tipo II

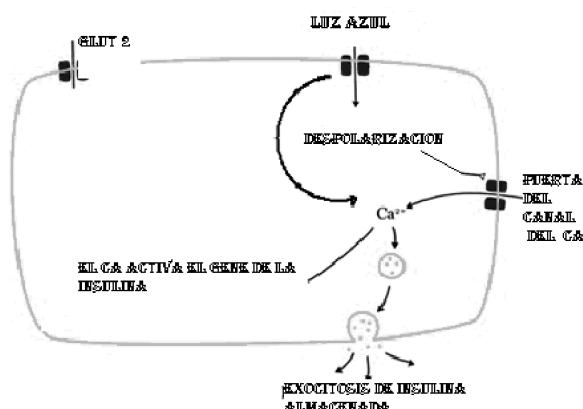


Glut 2 Blue Light
Depolarization

Voltage
Gated
 Ca^{2+}
Channels

Ca^{2+} activates insulin gene expression via CREB (Calcium Responsive Element Binding Protein)

Exocytosis of stored insulin



Glut2
Luz azul
Despolarización
 Ca^{2+}
Puerta del canal del Ca
El Ca activa el gen de la insulina
Exocitosis de insulina almacenada

Figura 15.

Tratamiento del Parkinson

La enfermedad de Parkinson es debida a la pérdida de actividad de las células que producen la dopamina que estimula los ganglios basales. El tratamiento optogenético es poco molesto y tiene menos efectos colaterales que los tratamientos actuales de estimulación directa (Figura 16).

Control dopaminérgico del movimiento

La lesión de las células dopaminérgicas produce el bien conocido *síndrome parkinsoniano* de alteración del movimiento (Friggi-Grelín, et al., 2003), han generado un *transportador transgénico*, que contiene secuencias reguladoras que se expresan específicamente en las células dopaminérgicas, en embriones, larvas y el genoma del "cerebro" adulto de la *Drosophila*. Desde la primera aplicación se observó una inhibición de la liberación de dopamina, que indujo una notable hiperactividad en la conducta de moscas adultas, lo cual permite pensar que tenga un papel útil para el estudio de la función de la dopamina en estos insectos (*Drosophila*. © 2003 Wiley Periodicals, Inc. J Neurobiol 2003; 54: 618-627).

Tratamiento de la degeneración de los fotorreceptores

Lin y col. (2008) usan un vector viral para llevar a un gran número de células ganglionares de la retina, la melanopsina, proteína sensible a la luz. Las fotorrespuestas, en estas células, aun después de la degeneración de los fotorreceptores, aumenta la función visual.

La introducción de la activación, en las neuronas, de canales y neurotransmisores por medio de la luz, permite interferir en la actividad neuronal con precisión, en milisegundos, mientras se mantienen los cambios celulares debidos al uso de promotores específicos. Por ejemplo, trenes de potenciales de acción a frecuencias específicas pueden ser inducidos en tipos específicos de células con Rodopcina (ChR2) que permite excitar las neuronas y el NpHR que las inhibe. Esto permite un control temporal preciso de la función neuronal de circuitos neuronales intactos en distintos animales, incluyendo los mamíferos.

Finalmente, la optogenética incluye necesariamente:

1. El desarrollo de blancos genéticos, para estrategias tales como utilizar promotores celulares

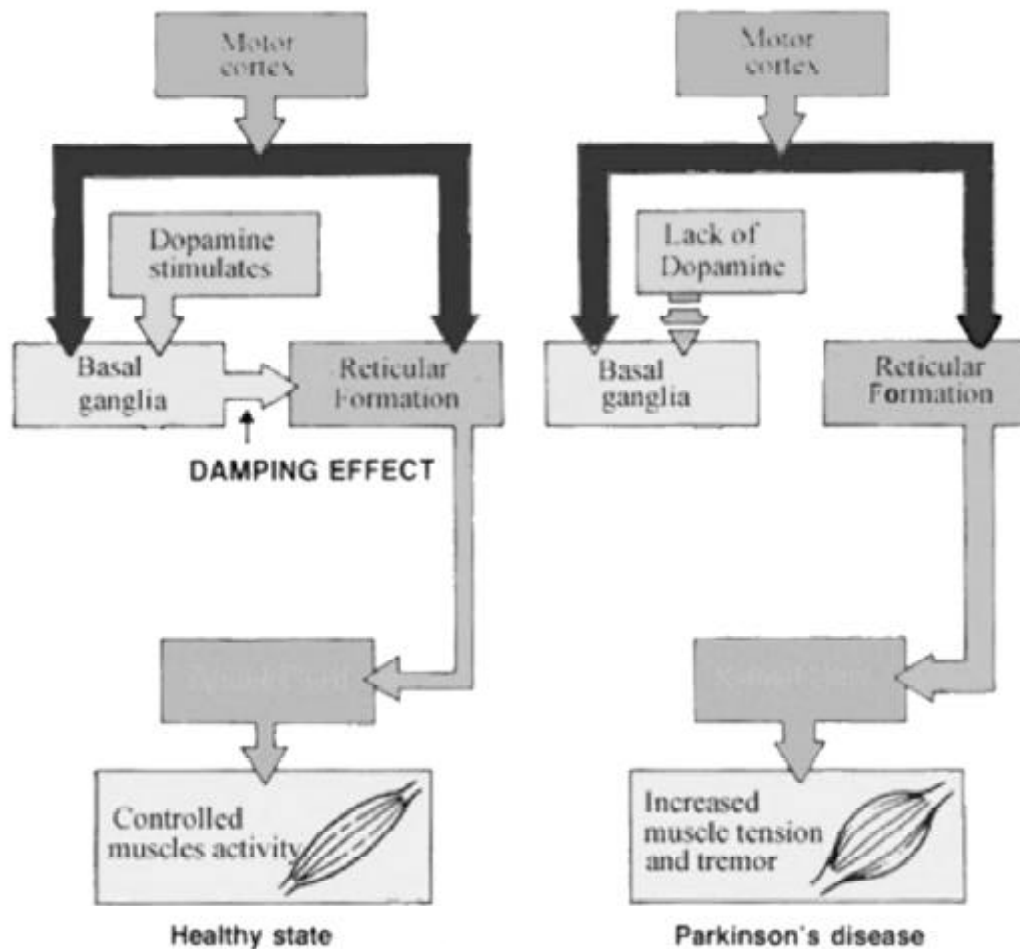


Figura 16. Estimulación de las células que producen dopamina (Tarjani, A. Ruchi, G., et al., 2008).

específicos para especificar poblaciones de neuronas en el cerebro de animales vivos (moscas, gusanos, ratones).

- Instrumental óptico que permita especificar tipos de células aun profundamente dentro del cerebro para controlar animales en libertad, en mamíferos. Las fibras ópticas deben poder llevar la luz profundamente a las regiones de interés en el cerebro. Para áreas superficiales se pueden montar fibras ópticas sobre la corteza del cerebro del animal. Las sustancias utilizadas como ChR2 y NpHR tienen la ventaja de que se pueden expresar en el cerebro del animal sin la adición de co-factores exógenos.

Este nuevo campo de la optogenética ha permitido entender como tipos específicos de células cerebrales, importantes no sólo en condiciones normales

sino también en enfermedades neuropsiquiátricas, funcionan en circuitos neuronales intactos, en vivo. Los casos patológicos como el Parkinson y otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas pueden beneficiarse con el desarrollo de estas investigaciones en optogenética.

De todas maneras, hasta ahora y probablemente por muchos años la estimulación neuronal (la optogenética) en la que sea necesario intervenir en el genoma humano, no será permitida durante muchos años. Queda, sin embargo, su utilidad para el tratamiento de algunas pocas enfermedades, como el Parkinson y la degeneración de los fotorreceptores en la retina. Queda, no obstante, su uso en el manejo de los animales, en el cual puede haber, en un futuro más o menos cercano, insospechadas aplicaciones probablemente muy útiles para el género humano.

Bibliografía

- Adamantidis, A.R. Fena, Zhang et al. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature* 2007; 450: 420-424.
- Banghart M, Borges K, Isacoff E, Trauner D, and Kramer RH. Light-activated ion channels for remote control of neuronal firing. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1381-1386.
- Bi A, Cui J, Ma YP, Olshevskaya E, Pu M, Dizhoor AM, and Pan ZH. Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron* 2006; 50: 23-33.
- Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, and Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1263-1268.
- Callaway EM, and Yuste R. Stimulating neurons with light. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 587-592.
- Hillman EMC. Experimental and theoretical investigations of near-infrared tomographic imaging methods and clinical applications. PhD Thesis, University of London, 2002. http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borg/homepages/beth/thesis/Elizabeth_Hillman_PhDthesis2002.pdf
- Ishizuka T, Kakuda M, Araki R, and Yawo H. Kinetic evaluation of photosensitivity in genetically engineered neurons expressing green algae light-gated channels. *Neurosci Res* 2006; 54: 85-94.
- Katz LC, and Dalva MB. Scanning laser photostimulation: a new approach for analyzing brain circuits. *J Neurosci Methods* 1994; 54: 205-218.
- Kramer RH, Chambers JJ, and Trauner D. Photochemical tools for remote control of ion channels in excitable cells. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 360-365.
- Lima SQ, Miesenböck G. Remote control of behavior through genetically targeted photostimulation of neurons. *Cell* 2005; 121(1): 141-152.
- Lin B, Koizumi A, Tanaka N, Panda M, et al. Restoration of visual function in retinal degeneration mice by ectopic expression of melanopsin. *PNAS* 2008; 105(41): 16009-16014.
- Melyan Z, Tattelin EE, Bellingham J, Lucas RJ, and Hankins MW. Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoresponsive. *Nature* 2005; 433: 741-745.
- Nikolenko V, Poscasncr KE. Two-photon photostimulation and imaging of neural circuits. *Nat Methods*. 2007; 4(11): 943-950. Epub 2007 Oct. 28.
- Shoham S, O'Connor DH, Sarkisov DV, and Wang SS. Rapid neurotransmitter uncaging in spatially defined patterns. *Nat Methods* 2005; 2: 837-843.
- Tarjani, A. Ruchi, G. et al. Mind Control. Science Fiction Made Real? 2008.

Estreñimiento en cuidado paliativo: puesta al día

John Jairo Hernández Castro*, Francisco Javier Calderón U.**

El cuidado paliativo es una disciplina que pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, cuando padecen enfermedades avanzadas y graves, con pobre esperanza de vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento, por medio de identificación e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales (WHO, 2007).

El estreñimiento es uno de los principales problemas que enfrentan los pacientes en las unidades de cuidado paliativo, particularmente si padecen enfermedades oncológicas avanzadas (Goodman y cols., 2005). Es una importante causa para que la persona no se sienta confortable (Hernández y Moreno, 2009), y no existen guías claras y concretas para los enfermos terminales (Larkin y cols., 2008).

Definición del problema

El estreñimiento ha sido definido como la evacuación con dificultad de heces, habitualmente pequeñas y duras, que puede acompañarse de dolor, flatulencia, borborigmos, sensación de acción incompleta (pujo y tenesmo), con falta de confortabilidad por parte de la persona (Larkin y cols., 2008). Cuando el paciente defeca menos de tres veces por semana requiere de evaluación (Thompson y cols., 1999).

El estreñimiento es el tercer síntoma que con mayor frecuencia lleva a consulta a un paciente en cuidado paliativo después del dolor y la anorexia (Potter y cols., 2003), con una prevalencia que oscila entre el

32 y el 87% (Fallon y O'Neill, 1997; Sykes, 1998; Potter y cols., 2003). Aproximadamente el 50% de los enfermos con enfermedades terminales manifiesta presentar estreñimiento como un problema relevante en su vida (Goodman y cols., 2005). Es más frecuente en mujeres en una proporción de 2,1:1, y por encima de los 65 años (Higgins y Johanson, 2004). Alrededor del 90% de los pacientes que reciben opioides fuertes y del 65% de los que no los reciben, requieren laxantes (Bertolino, 2008).

La prevalencia de este problema depende de la enfermedad de base del paciente, siendo más frecuente durante las enfermedades oncológicas y renales, y menos frecuente con el SIDA y las enfermedades cardiopulmonares (Solano y cols., 2006). Suele asociarse a dolor abdominal y rectal, distensión abdominal, anorexia, náusea y vómito, retención urinaria, y confusión (Bertolino, 2008). Es el principal rival del dolor como generador de mala calidad de vida en pacientes consultantes a unidades de cuidado paliativo (Solano y cols., 2006).

Abordaje clínico

Cuando se enfrenta un paciente que padece de este síntoma se deben considerar las siguientes recomendaciones (Larkin y cols., 2008):

1. El estreñimiento es definido por el paciente, y es un problema del paciente. Muchos médicos tienden a no prestarle atención por considerarlo un problema menor.
2. Si el paciente refiere estreñimiento o defeca menos de tres veces por semana se debe evaluar todo el componente de hábito intestinal. Se averigua por la frecuencia y características de la defecación.
3. Percepción por parte del paciente, relacionando nivel de confortabilidad y cambios en el hábito

* Médico Neurocirujano, Algesiólogo y Paliativista. Director Centro de Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo, Investigador Grupo Neurológico, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, MEDERI. Director Médico, Fundación Proseguir, Entidad para Enfermos Terminales. Integrante Clínica de Dolor Crónico y Cuidado Paliativo, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

** Médico y Cirujano, Especialista en Epidemiología. Gerente Médico, Laboratorios Wyeth Inc. Bogotá, Colombia.

intestinal. Se deben evaluar todos los factores que pueden llevar o agravar el estreñimiento, lo mismo que su impacto en la calidad de vida.

4. La historia clínica y el examen físico completos son esenciales.
5. Si se sospecha obstrucción intestinal maligna debe considerarse la solicitud de exámenes imaginológicos.
6. Siempre se deben implementar medidas preventivas, tales como el incremento en la actividad física y consumo alto de líquidos.
7. La intervención rectal directa debe contemplarse únicamente cuando las medidas generales y farmacológicas no han surtido efecto.
8. Generalmente la combinación de un ablandador de heces (polietilenglicol y electrolitos, o lactulosa) y un laxante estimulante (bisacodilo) se recomiendan al mismo tiempo.

Con una minuciosa entrevista, más un adecuado examen físico que incluya el tacto rectal y una radiografía simple del abdomen se valora adecuadamente cada caso. Hay que investigar la frecuencia y las características de las deposiciones (heces duras, de pequeño volumen y difíciles de evacuar), factores predisponentes, síntomas asociados y tratamientos recibidos. Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre estreñimiento no complicado y complicado con fecaloma u obstrucción intestinal. El problema es que puede presentarse aún con presencia de defecación, incluso diarreica, y consumiendo laxantes (Bertolino, 2008).

Siempre se debe buscar la causa del estreñimiento para poder instaurar un tratamiento etiológico hasta donde sea posible. En cuidado paliativo, los factores etiológicos más frecuentes son (Mancini y Bruera, 1998; Cherny, 2004):

A. Factores orgánicos

a. Agentes farmacológicos

- i. Antiácidos
- ii. Anticonvulsivantes
- iii. Antieméticos (antagonistas de 5-HT3)
- iv. Antihipertensivos
- v. Antiparkinsonianos

vi. Anticolinérgicos

vii. Antidepresivos

viii. Antitusivos

ix. Antidiarreicos (al ser usados en exceso)

x. Quimioterápicos para cáncer (alcaloides del vinca)

xi. Diuréticos (al causar deshidratación)

xii. Sulfato ferroso (administración oral)

xiii. Neurolépticos

xiv. Opioides

b. Trastornos metabólicos

i. Deshidratación (por fiebre, vómito, poliuria, pobre ingesta de líquidos, uso de diuréticos)

ii. Hipercalcemia

iii. Hipokalemia

iv. Uremia

v. Hipotiroidismo

vi. Diabetes mellitus

c. Trastornos neurológicos

i. Tumores cerebrales

ii. Lesión de la médula espinal

iii. Compromiso de raíces sacras

iv. Trastornos autonómicos

d. Anormalidades estructurales

i. Tumores pélvicos

ii. Fibrosis por radiación

iii. Lesiones ano-rectales dolorosas (hemorroides, fisuras anales, abscesos perianales)

iv. Dolor relacionado con cáncer no controlado

v. Dolor incidental

vi. Dolor relacionado con el movimiento

B. Factores funcionales

a. Dietarios

i. Baja ingesta de alimentos

ii. Anorexia

iii. Dieta baja en fibra

iv. Baja ingesta de líquidos

- b. Ambientales
 - i. Deficiente privacidad para desarrollar su defecación
 - ii. Pobre confortabilidad en los servicios sanitarios
- c. Otros factores
 - i. Edad avanzada
 - ii. Inactividad (sedentarismo extremo)
 - iii. Disminución de motilidad (por dolor, enfermedad, fatiga)
 - iv. Depresión
 - v. Sedación
 - vi. Permanencia en cama

Siempre debe tenerse en mente la posibilidad de obstrucción intestinal, sobre todo si existe el antecedente de lesión tumoral intra-abdominal, acompañada de ausencia de flatos, distensión del abdomen y ausencia de ruidos intestinales (Foxx y cols., 2007). En este caso no deben prescribirse laxantes, y se debe estudiar mediante imágenes diagnósticas (Larkin y cols., 2008).

Con un método no invasivo, de bajo costo, sensible y validado, como la radiografía simple de abdomen, se puede hacer una evaluación completa del problema, sobre todo en pacientes con trastornos cognitivos o en aquellos con un tacto rectal normal. Además, permite planear una estrategia terapéutica adaptada a cada caso. A cada segmento del colon (ascendente, descendente, transversal y sigmoide) se le asigna un puntaje según la cantidad de material fecal visible a la luz (0 = sin heces, 1 = heces que ocupan menos del 50% de la luz intestinal, 2 = heces que ocupan más del 50%, y 3 = heces que ocupan totalmente la luz). El puntaje total puede ir de 0 a 12, y cuando es igual o superior a 7/12 indica estreñimiento severo que requiere de intervención (Bertolino, 2008).

Múltiples herramientas se han propuesto para evaluar la intensidad y la falta de confort en los pacientes que padecen de estreñimiento (Slappendel y cols., 2006; Foxx y cols., 2007), pero tal vez la que más se acomoda a nuestros pacientes en cuidado paliativo es la escala análoga visual para estreñimiento (Goodman y cols., 2005), que al igual que la utilizada para el dolor,

en una escala de 0 a 10 el paciente identifica su intensidad y grado de confortabilidad.

Si el estreñimiento ha sido confirmado, paralelo con el tratamiento etiológico si es posible, se debe evaluar el impacto que el síntoma causa en el paciente. Para esto se propone tener presente siempre la siguiente lista de chequeo (Sykes, 2004):

1. Frecuencia y consistencia de los movimientos intestinales
 - a. Averiguar si existe incontinencia.
 - b. Fecha de la última defecación
 - c. Consistencia de la última defecación
 - d. Presencia de sangre en la última defecación
 - e. Presencia de moco en la última defecación
2. Cambios en el patrón intestinal
 - a. Aumento del estreñimiento sobre todo si éste es crónico
 - b. Características del hábito intestinal reciente
 - c. Aumento de la intensidad del pujo durante la defecación
 - d. Urgencia para defecación sin que esta se presente
3. Ausencia de confort y dolor
 - a. Defecación dolorosa
 - b. Desasosiego durante la defecación
 - c. Ausencia voluntaria de defecación por dolor durante el acto, o durante el movimiento para realizarla
4. Sensación de evacuación completa
 - a. Grado de satisfacción luego de evacuación
5. Importancia del movimiento intestinal regular para el paciente
 - a. Presencia de ansiedad por no evacuación
 - b. Preocupación por el estreñimiento
6. Factores ambientales que afectan el movimiento intestinal
 - a. Privacidad para el acto de defecar
 - b. Asistencia en el servicio sanitario para poder desarrollar la defecación
 - c. Grado de confortabilidad con la defecación
 - d. Uso de pañales

El estreñimiento y los opioides

Existe la denominada disfunción intestinal opioide (Grunkemeier y cols., 2007) que se trata de un síndrome caracterizado por estreñimiento acompañado de dolor abdominal tipo cólico, crónico o recurrente, que habitualmente se presenta por el uso de analgésicos opioides, y que se agrava a medida que se va aumentando su dosis (Bertolino, 2008). Su presencia se ha venido incrementando con la utilización de estos medicamentos para el alivio del dolor crónico no maligno (McNicol, 2007), y con el desarrollo de interacciones farmacológicas no bien entendidas ni comprendidas por la mayoría de los médicos. Se puede presentar sin necesidad de alteraciones gastrointestinales previas.

Este síndrome puede interpretarse dentro de los lineamientos de la hiperalgesia inducida por opioides, y se han propuesto tres interesantes hipótesis para explicar su génesis: a) activación de las vías excitatorias sin inhibición del sistema opioide (Crain y Shen, 2000); b) facilitación de la vía descendente del dolor en la porción rostral del bulbo raquídeo con favorecimiento del dolor vía activación de dinorfinas y colecistoquinina (Larcher y cols., 1998; Vanderah y cols., 2000; Porreca y cols., 2002; Heinricher y Neubert, 2004); c) activación de células gliales que producen tolerancia a la morfina e inducen el dolor secundario a opioides (Watkins y cols., 2001; Watkins y cols., 2005).

Está absolutamente reconocido que la morfina y otros opioides actúan sobre receptores de opioide localizados en neuronas entéricas (Brown y Goldberg, 1985), presentando una variedad de efectos gastrointestinales que incluyen reducción de la motilidad y secreción intestinal y biliar, generando náusea, vómito, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal y gastroparesis (Wood y Galligan, 2004).

El estreñimiento es el más frecuente y persistente evento adverso relacionado con el uso de opioides (McNicol, 2007; Vallejo y Ruiz, 2009). El rango de prevalencia oscila entre el 20 y el 80% (Sykes, 1998; Meuser y cols., 2001; Kalso y cols., 2004), aunque se puede afirmar que el 100% de los pacientes que consumen estos importantes analgésicos presentan este síntoma en mayor o menor grado (Hernández y Moreno, 2009). Como el problema suele ser serio, se recomienda la prescripción de laxantes de forma profiláctica que ayudan en algunos casos, pero su

efectividad es bastante pobre en otros (Portenoy y cols., 2008). Todos los pacientes que reciben opioides deben recibir laxantes sistemáticamente desde el inicio de la terapéutica, situación que refuerza la prescripción y aumenta la adherencia al mismo (Bertolino, 2008).

Sin embargo, algunos estudios muestran que menos del 50% de los pacientes cumplen la recomendación del tratamiento laxante (Dews y Mekhail, 2004). Cuando no se realiza la prevención adecuada, la constipación suele ser causa de interrupción del tratamiento analgésico (Bertolino, 2008).

Pocos estudios comparativos se han realizado tratando de determinar cuáles opioides producen más constipación (Linn y Steinbrook, 2000). Sin embargo, se ha logrado determinar que con los opioides transdérmicos (fentanilo y buprenorfina) y con la metadona se produce menor estreñimiento y menor necesidad de utilización de laxantes (Bertolino, 2008).

Manejo del estreñimiento en cuidado paliativo

Objetivos del manejo del estreñimiento en cuidado paliativo (Larkin y cols., 2008):

1. Restablecer hábitos intestinales confortables que entreguen satisfacción al paciente.
2. Aliviar el dolor generado por el estreñimiento, y recuperación de la confortabilidad con la aparición de sensación de bienestar.
3. Restaurar el nivel de independencia relacionado con sus hábitos intestinales.
4. Considerar siempre las preferencias individuales del paciente.
5. Prevenir los síntomas gastrointestinales relacionados con el estreñimiento, como son la náusea, el vómito, la distensión y el dolor abdominal.

En cuidado paliativo lo más importante es la prevención para evitar la aparición o agravamiento del estreñimiento (Ramesh y cols., 1998). Todo debe iniciar con un gran componente educacional (información, explicación y causas del problema) que ayuda para que el paciente colabore adecuadamente en su futuro tratamiento. Los principales requerimientos profilácticos son (Larkin y cols., 2008):

- A. Asegurar la mayor privacidad y confort posibles para efectuar el acto de la defecación.
- B. Incentivar el consumo de alimentos ricos en fibra y el aumento en la ingesta de líquidos (se requiere hasta dos litros de agua).
- C. Incrementar la actividad física hasta los límites que el mismo paciente imponga.
- D. Anticiparse a la aparición del estreñimiento como evento adverso con el consumo de medicamentos (como los opioides), consumiendo laxantes desde el momento de la prescripción analgésica.

El gran problema de la dieta rica en fibra es que muchos pacientes, a medida que la enfermedad avanza, presentan anorexia, disminuyendo el consumo de alimentos y líquidos, y de esta forma se agrava el problema del estreñimiento (Sykes, 2006).

No existe ninguna evidencia que respalde que el ejercicio se encuentre de la mano de una adecuada función intestinal (Tuteja y cols., 2005). De todas formas, la motivación para desarrollar actividad física debe darse para mejorar calidad de vida, manejo de la fatiga, evitar atrofas musculares, y, como beneficio adicional, contribuir al manejo del estreñimiento (Sykes, 2006).

Principios generales en la formulación de laxantes (Larkin y cols., 2008):

- Preferir siempre la vía oral. Utilizar la vía parenteral o rectal cuando la vía oral está abolida, o cuando fallan las medidas terapéuticas enterales.
- Que sean de buen sabor. Existen en el mercado algunos laxantes que son desagradables para el olfato y el paladar del paciente, situación que lleva a rechazarlos.
- Que tengan mínimos eventos adversos a las dosis recomendadas. El más frecuente efecto secundario es el dolor tipo cólico.
- Que tengan rápido efecto y que no generen diarrea.
- Que el número total de tabletas o volumen de líquido sean de un nivel aceptable para el paciente.

a) Existen dos tipos de laxantes: a) los ablandadores de heces; b) los aumentadores del peristaltismo intestinal (Agra, 1988). No existe evidencia que respalde de forma contundente el uso de unos u otros por mayor eficacia. La prescripción, entonces, depende de los agentes farmacológicos existentes en los diferentes países y regiones, y los que la seguridad social entregue a los enfermos. Se recomienda la prescripción combinada de ambos tipos de laxantes (Larkin y cols., 2008).

La lactulosa, uno de los más utilizados, puede producir efectos laxantes importantes, pudiendo generar diarrea con presencia de flatos como evento adverso frecuente (Bass y Dennis, 1981; Agra, 1988). Desde este punto de vista debe tenerse cuidado con los pacientes incontinentes, ya que este tipo de presentación clínica puede llevar a reacciones dérmicas importantes en la región perianal y glútea (Tamayo y Díaz, 2004).

Los laxantes son más efectivos si el paciente se encuentra bien hidratado. Es más, pueden llevar a obstrucción intestinal por formación de masa viscosa intra-intestinal cuando hay bajo consumo de agua. Esta situación debe siempre tenerse presente en los enfermos terminales avanzados que ya consumen poco líquido (Fallon y O'Neill, 1997; Goldberg, 2005).

Si aparece impactación fecal, la mejor medida es la colocación de un supositorio de glicerina (cuando la masa fecal es blanda) o la aplicación de un enema (cuando la masa fecal es dura) (Larkin y cols., 2008).

Se recomienda la utilización combinada de laxantes ablandadores de heces y aumentadores del peristaltismo (lactulosa y bisacodilo). Si aparece predominio de dolor tipo cólico se debe preferir y aumentar la dosificación del ablandador de materia fecal; si se presenta algún tipo de fístula (ano-rectal, recto-vaginal, recto-vesical) debemos preferir los aumentadores del peristaltismo (Larkin y cols., 2008).

Los antagonistas de opioides deben utilizarse en muchas ocasiones para contrarrestar casos refractarios (Klaschik y cols., 2003); la eficacia potencial de la naloxona oral ha sido reconocida desde hace varios años (el componente inyectable utilizado por vía oral) (Sykes, 1996). La utilización de naloxona tiene como problema la reversión total del efecto opioide, apareciendo dolor y síndrome de abstinencia (Tamayo y Díaz, 2004; Bertolino, 2008; Portenoy y cols., 2008).

Metilnaltrexona

La metilnaltrexona es un antagonista opioide periférico, y se constituye en una nueva terapia para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (Portenoy y cols., 2008). Tiene un peso molecular de 436.3 g/mol, y es un derivado amonio de la naltrexona (amina cuaternaria) soluble en agua (Brown y Goldberg, 1985; Thomas y cols., 2008). La adición del grupo metilo en el anillo nitrógeno incrementa la polaridad, reduce la solubilidad en lípidos, y de esa forma se disminuye la posibilidad de pasar la barrera hemato-encefálica (Russell y cols., 1982; Brown y Goldberg, 1985). Con estas características, la metilnaltrexona tiene acción potencial para bloquear la acción de los opioides mediada por receptores periféricos, manteniendo la analgesia, sin causar síndrome de abstinencia ni aumentar el dolor (Bertolino, 2008).

La metilnaltrexona se absorbe rápidamente, alcanzando su concentración máxima 30 minutos después de su administración subcutánea, y su biodisponibilidad absoluta es del 82% (Reichle y cols., 2008). Se distribuye moderadamente a los tejidos con un volumen de distribución de 1.1 L/Kg. y tiene una baja unión a proteínas plasmáticas (11% a 16.4%). Se metaboliza muy poco, al parecer por la conversión a isómeros de metil-6-naltrexol y metilnaltrexona sulfato (Reichle y cols., 2008). La N-desmetilación de metilnaltrexona para producir naltrexona es inferior a 0.06% de la dosis administrada, resultando insignificante su efecto clínico. La metilnaltrexona no afecta

la farmacocinética de los medicamentos metabolizados por las isoenzimas de la citocromo P450. La mitad de la dosis se elimina sin cambios en la orina y un poco menos por las heces (Reichle y cols., 2008). La vida media de eliminación es de aproximadamente ocho horas.

La seguridad y la eficacia de la metilnaltrexona se evaluaron en dos estudios clínicos ciegos, aleatorizados y controlados con placebo, durante la fase III del desarrollo, en pacientes con enfermedad avanzada y estreñimiento inducido por opioides (Thomas y cols., 2008; Slatkin y cols., 2009) (Tabla 1). Se evaluó el efecto de una sola dosis de metilnaltrexona comparada con placebo en 154 pacientes (Slatkin y cols., 2009), como también el efecto de las dosis interdiarias de metilnaltrexona o placebo durante dos semanas en 133 pacientes (Thomas y cols., 2008). Ambos estudios incorporaron la posibilidad de continuar el seguimiento hasta por cuatro y tres meses respectivamente. Los pacientes tenían enfermedades avanzadas como cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y demencia (enfermedad de Alzheimer). El parámetro primario de evaluación para ambos estudios fue la proporción de pacientes que presentó un movimiento intestinal (definida como evacuación durante las cuatro horas posteriores a la primera dosis sin ayuda de laxantes). Thomas incluyó otro parámetro de evaluación relacionado con la proporción de pacientes que presentó un movimiento intestinal después de cuatro horas de la aplicación de

Tabla 1. Eficacia de metilnaltrexona vs. placebo en estudios clínicos fase III.

Desenlace	Slatkin y cols., 2009		Thomas y cols., 2008	
	Metilnaltrexona 0.15 mg/Kg. (n = 47)	Placebo (n = 52)	Metilnaltrexona 0.15 mg/Kg. (n = 62)	Placebo (n = 71)
	Terapia laxante de base			
Porcentaje de pacientes que presentó un movimiento intestinal durante las 4 horas posteriores a la primera dosis	61.7%*	13.5%	48.4%**	15.5%
Porcentaje de pacientes que presentó un movimiento intestinal después de 4 horas de la aplicación de la 2ª, 3ª o 4ª dosis	N/A	N/A	51.6%*	8.5%
Mediana de tiempo hasta el movimiento intestinal en sujetos que respondieron a la primera dosis	1.1 horas*	> 24 horas	1 hora*	11.2 horas

* p < 0.0001

** p < 0.001

la segunda, tercera o cuarta dosis. Todos los pacientes de ambos estudios recibieron laxantes como terapia de base y la mayoría estaban recibiendo laxantes suavizantes o estimulantes.

La mitad de los pacientes respondieron al tratamiento dentro de las cuatro horas posteriores a la primera dosis y el tiempo medio de respuesta fue de 30 min. Los pacientes que recibieron metilnaltrexona reportaron mejoría en la consistencia de las heces, menor dificultad para evacuar y menos ansiedad por el estreñimiento. El efecto terapéutico se mantuvo durante las dos semanas de duración del estudio de Thomas y cols. Aproximadamente, la mitad de los pacientes no respondieron a la primera dosis. Esto pudo estar relacionado con otras causas de constipación en pacientes con enfermedades avanzadas, haciéndolos menos propensos a responder al antagonista de opioides.

Por otra parte, el análisis conjunto de seguridad de ambos estudios mostró que los eventos adversos más comunes (incidencia = 10%) fueron dolor abdominal, flatulencia, náuseas y diarrea. La mayor parte de estos eventos fueron de intensidad leve a moderada. Con menor frecuencia (incidencia > 1% y < 10%), los pacientes presentaron mareo; sin embargo, esto no resultó en un incremento en el número de caídas o episodios de hipotensión. Las reacciones en el sitio de la inyección ocurrieron en nueve pacientes que recibieron metilnaltrexona y tres en el grupo placebo. Todas las reacciones fueron consideradas leves y no obligaron a suspensión del tratamiento.

Los eventos adversos serios fueron informados en el 17% de los pacientes tratados con metilnaltrexona y en el 28% de los tratados con placebo. Todos fueron considerados como no relacionados o improbablemente relacionados con el medicamento del estudio. Ninguna de las muertes observadas (16% en el grupo metilnaltrexona y 23% en el grupo placebo) estuvo relacionada con el tratamiento. En la fase de extensión del estudio de Thomas y cols. se reportaron dos eventos adversos serios relacionados con el tratamiento. Un paciente presentó espasmo muscular, y el otro exacerbación del dolor abdominal.

Ambos estudios establecieron que no hubo casos de síndrome de abstinencia de acuerdo con la escala modificada de Himmelsbach (instrumento

usado para evaluar síndrome de abstinencia por opioides), la escala análoga visual para dolor y la ocurrencia de deposiciones acuosas. Adicionalmente, el análisis combinado de estos parámetros indicó que el tratamiento con metilnaltrexona no interfirió con la analgesia central.

La metilnaltrexona no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al ingrediente activo o a los excipientes, y está contraindicada en pacientes con sospecha o diagnóstico de obstrucción gastrointestinal mecánica y en abdomen agudo quirúrgico (Wyeth Inc, 2008). Tampoco debe usarse durante el embarazo o la lactancia. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa o enfermedad renal avanzada que requiera diálisis. Debe administrarse con precaución en pacientes con colostomía, catéter peritoneal, enfermedad diverticular activa o impactación fecal (Wyeth Inc, 2008). Si se presenta diarrea severa o persistente, debe suspenderse la terapia con metilnaltrexona.

La metilnaltrexona se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada es de 8 mg. (0.4 ml) para pacientes de 38 a 61 kg. y de 12 mg. (0.6 ml) para pacientes entre 62 y 114 kg. (Wyeth Inc, 2008). Cualquier paciente fuera de estos rangos debe recibir dosis de 0.15 mg/kg. Los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir ajustes en las dosis (Wyeth Inc, 2008). La frecuencia de administración es de una dosis interdiaria y los intervalos de dosis pueden ampliarse según la respuesta clínica. Los datos de la fase de extensión de los estudios pivotaes mostraron un intervalo de dosis promedio de 3.2 días (Thomas y cols., 2008; Slatkin y cols., 2009).

La metilnaltrexona se recomienda para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada que reciben cuidado paliativo cuando la respuesta a la terapia laxante usual es insuficiente. El algoritmo de la figura 1 resume su modo de empleo.

La necesidad del cuidado rectal y del uso de laxantes en los últimos días de vida, cuando el enfermo ya consume menos alimentos y líquidos, pasa a un segundo plano. Pueden ser retirados estos medicamentos ya que las prioridades de manejo pasan a ser otras completamente diferentes (Faisinger y cols., 1991; Lorenz y cols., 2008).

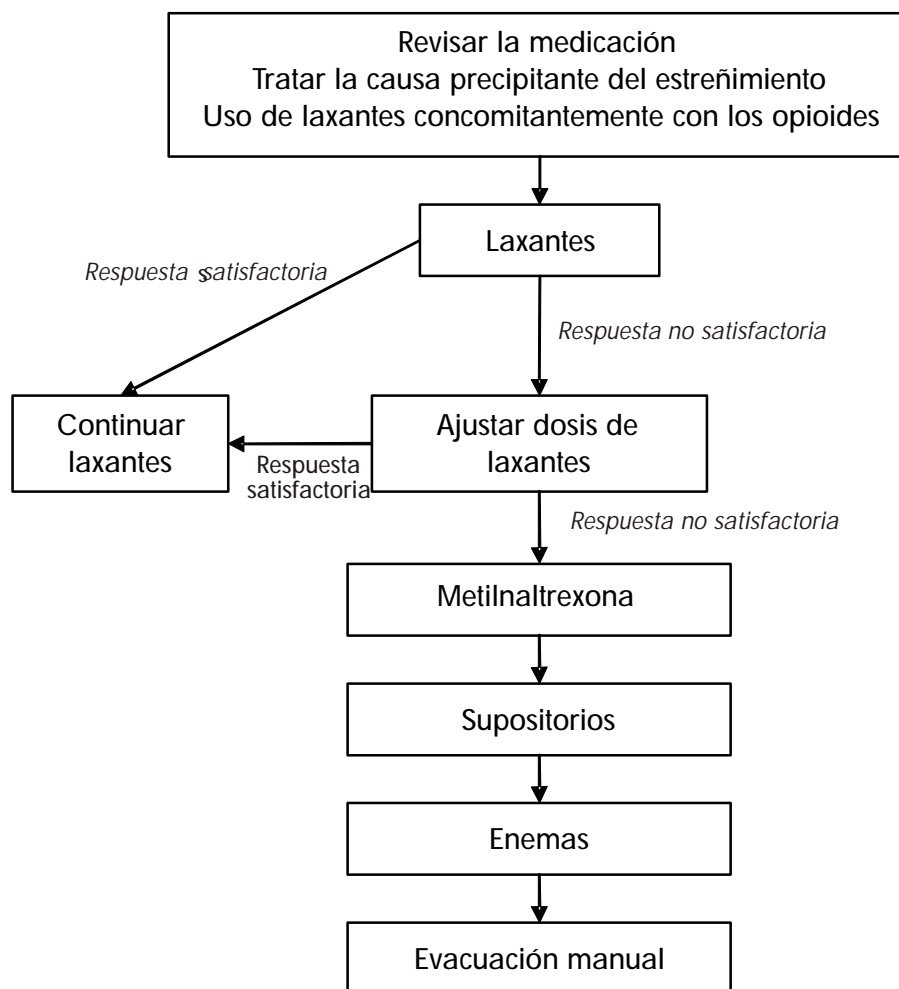


Figura 1. Manejo para estreñimiento inducido por opioides.

Conclusión

El estreñimiento es una de las principales molestias, después del dolor, que presentan los enfermos tratados en las unidades de cuidado paliativo. La quietud, la pobre ingesta de alimentos y líquidos, y el uso concomitante de medicamentos, como los opioides, contribuyen a la presentación de este síntoma.

Afortunadamente, la mayoría de pacientes mejoran con el uso de medidas generales y dietarias, quedando un pequeño porcentaje que requiere de intervención como uso de laxantes, aplicación de supositorios, enemas y extracción manual.

Para el estreñimiento inducido por opioides existe la posibilidad de utilizar metilnaltrexona, nuevo

medicamento antagonista de receptores opioides periféricos, por vía subcutánea, seguro, eficaz en más de la mitad de los pacientes, y que colabora para mejorar la calidad de vida de los enfermos terminales.

Bibliografía

- Agra Y, Sacristán A, González M, et al. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 1-7.
- Bass P, Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated subjects. J Clin Gastroenterol 1981; 3 (Suppl 1): 23-28.
- Bertolino M. Estreñimiento/constipación. En: Bruera E, De Lima L. Cuidados paliativos: guías para el manejo clínico. OPS 2008; 55-60.
- Brown DR, Goldberg LI. The use of quaternary narcotic antagonists in opiate research. Neuropharmacology 1985; 24: 181-191.

- Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 (Suppl 4): 205-213.
- Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain* 2000; 84: 121-131.
- Dews TE, Mekhail N. Safe use of opioids in chronic noncancer pain. *Cleveland Clinic J Med* 2004; 71(11): 897-904.
- Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E, et al. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliat Care* 1991; 7: 5-11.
- Fallon M, O'Neill B. ABC of palliative care. Constipation and diarrhoea. *BMJ* 1997; 315: 1293-1296.
- Foxx-Orenstein AE, McNally MA, Odunsi ST. Update on constipation: One treatment does not fit all. *Cleveland Clin J Med* 2008; 7(5): 813-824.
- Goldberg LH. A survey of hospice and palliative care. Part 2: therapeutic interventions. *Hosp Physician* 2005; 41: 45-60.
- Goodman M, Low J, Wilkinson S. Constipation management in palliative care: a survey of practices in the United Kingdom. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 238-244.
- Grunkemeier DMS, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(10): 1122-1126.
- Heinricher MM, Neubert MJ. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 2004; 92: 1982-1989.
- Hernández JJ, Moreno C. Manejo del dolor y otros síntomas en el paciente con cáncer. 2009. En prensa.
- Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759.
- Højsted J, Sjøgren P. An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 451-455.
- Johanson JF. Review of the treatment options for chronic constipation. *Medscape General Medicine* 2007; 9(2): 25.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-380.
- Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C. Constipation: modern laxative therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 679-685.
- Larcher A, Laulin JP, Celerier E, et al. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998; 84: 583-589.
- Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807.
- Linn AJ, Steinbrook RA. Peripherally restricted Mu-Opioid receptor antagonists: a review. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2000; 11: 27-32.
- Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008; 148: 147-159.
- Mancini I, Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 356-364.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-416.
- McMillan SC, Williams FA. Validity and reliability of the constipation assessment scale. *Cancer Nurs* 1989; 12: 183-188.
- McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clinical Updates* 2007; 15(2): 1-4.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93: 247-257.
- Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003448.
- Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002; 25: 319-325.
- Portenoy RK, Thomas J, Moehl-Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 458-468.
- Potter J, Hami F, Bryan T, Quigley C. Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns. *Palliat Med* 2003; 17: 310-314.
- Ramesh PR, Kumar KS, Rajagopal MR, et al. Managing morphine induced constipation: a controlled comparison of an ayurvedic formulation and senna. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 240-244.
- Reddy SK, Rajagopal A, Govindraj N. Palliative medicine: part 2. *Pain Practice* 2002; 2(1): 56-64.
- Reichle FM, Conzen PF. Methylnaltrexone, a new peripheral μ -receptor antagonist for the prevention and treatment of opioid-induced extracerebral side effects. *Curr Opin Invest Drugs* 2008; 9(1): 90-100.
- Ruiz F, Hernández JJ. Farmacología de los analgésicos. En Hernández JJ, Moreno C. Medicina del dolor. Ediciones Rosaristas: 2005.
- Russell J, Bass P, Goldberg LI, et al. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol* 1982; 78: 255-261.
- Shaiova L, Rim F, Friedman D, Jahdi M. A review of methylnaltrexone, a peripheral opioid receptor antagonist, and its role in opioid-induced constipation. *Palliat Support Care* 2007; 5: 161-166.
- Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Europ J Pain* 2006; 10: 209-217.
- Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7: 39-46.
- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 58-69.
- Sykes NP. A clinical comparison of laxatives in a hospice. *Palliat Med* 1991; 5: 307-314.
- Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996; 10: 134-144.

- Sykes NP. The pathogenesis of constipation. *Support Oncol* 2006; 4: 213-218.
- Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998; 12: 375-382.
- Tamayo AC, Díaz PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2004; 12: 613-618.
- Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 233-243.
- Tuteja AK, Talley, NJ, Joos SK, et al. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 124-129.
- Vallejo M, Ruiz F. Aspectos básicos de la farmacología clínica de los analgésicos opioides. En: Hernández JJ, Moreno C. Opioides en la práctica médica. ACED: 2009.
- Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000; 20: 7074-7079.
- Watkins LR, Hutchinson MR, Johnston IN, Maier SF. Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia. *Trends Neurosci* 2005; 28: 661-669.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24: 450-455.
- Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 (Suppl 2): 17-28.
- World Health Organization. WHO definition of palliative care. Geneva: World Health Organization; 2007.
- Wyeth Inc. Metilnaltrexona. Monografía del producto 2008.
- Yuan ChS. Methylnaltrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 984-993.
- Yuan ChS, Israel RJ. Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15 (5).

Efecto anti-inflamatorio de la dexametasona aplicada intramuscularmente una hora antes o inmediatamente después del procedimiento quirúrgico en ampollas de 4 mg en pacientes entre 18 y 35 años, sometidos a exodoncia de terceros molares incluidos

Álvaro de Jesús Bustillo*, Farley Aguinaga Rodríguez**, Isabel Burbano Erazo**, Manuel Díaz Aponte**

Resumen

Objetivo: en este estudio se evaluó el efecto de la dexametasona en ampollas de 4 mg aplicada intramuscularmente una hora antes; e inmediatamente después de la intervención quirúrgica, en pacientes entre 18 y 35 años de edad, sometidos a exodoncias de terceros molares incluidos.

Diseño de estudio: los pacientes que hicieron parte de este estudio fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos. Un grupo recibió la dexametasona una hora antes del procedimiento quirúrgico; otro la recibió inmediatamente después del mismo; finalmente el grupo placebo. Se realizó la odontectomía de terceros molares incluidos, que se encuentren dentro la clasificación molar Pell y Gregory 2B, Winter (mesoangular) y Sicher (2); el procedimiento lo realizó un solo operador. Las variables registradas fueron: inflamación, trismus; evaluadas por el operador a las 24 horas, tercer y séptimo día, teniendo en cuenta ciertos puntos anatómicos: tragus-pogonion, ángulo externo del ojo-gonion y la intersección entre

estos. Además, se tuvieron en cuenta variables como calor, rubor, dolor y tumor, valoradas por los pacientes, a través de una encuesta, durante los siguientes ocho días después del procedimiento quirúrgico en una escala análoga de 0 a 10. Siendo 10 el nivel más alto de dolor y 0, el más bajo.

Resultados: se incluyó en el trabajo un total de 30 pacientes, con una distribución similar en cada grupo. En general se observó que la dexametasona presenta un efecto diferencial significativo sobre los signos y síntomas estudiados, de manera que el suministro de la dexametasona una hora antes de la intervención quirúrgica conlleva una mayor efectividad en el control de estas manifestaciones, seguido por la dexametasona, suministrada inmediatamente después que también influye sobre los signos y síntomas, sin lograr el mismo efecto del otro grupo, aun cuando sí se diferencian del grupo placebo.

Conclusiones: se observó mayor efecto antiinflamatorio y control de signos y síntomas de la dexametasona en ampollas de 4 mg, aplicada intramuscularmente, una hora antes de la odontectomía de terceros molares incluidos, que la aplicada intramuscular inmediatamente después del procedimiento quirúrgico y mucho más que el grupo que recibió placebo.

Palabras clave: dexametasona, inflamación, trismus, signos y síntomas.

* Odontólogo, Patólogo y Cirujano Bucal. Profesor del postgrado de Patología y Cirugía Bucal. Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

** Odontólogo, residente del posgrado de Patología y Cirugía Bucal. Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

Abstract

Objective: the effect of the dexametasona on 4 mg ampoules which was applied intramuscularly an hour earlier, and right after the operation done to patients between 18 and 35 years old, who were undergone to exodoncias of third included molars was evaluated in this study.

Study design: the patients that belonged to this study were distributed in three group's randomly. One group received dexametasona an hour before the surgical procedure, the other group received it right after; and finally the placebo group.

The third included molars odontectomy was done, which is within the Pell and Gregory 2B Winter (mesoangular) and Sicher molar classification; the procedure was done by one dental surgeon. The registered variables were inflammation, trismus; evaluated by the dental surgeon 24 hours later, and in the third and seventh day, taking into account certain anatomical items, tragus-pogonion, external angle of the eye – gonion and the intersection among these. Furthermore other variables such as heat, flush, pain, and tumor were beared in mind; which are valued by the patients throughout a survey pursued during the next 8 days after the surgical procedure on an analog scale form 0 to 10, in which 10 is the highest level of pain and 0 the lowest.

Results: 30 patients were included in this Project, with similar distribution in each group. In general It was observed that dexametasona shows a significant differential effect on the studied signs and symptoms, so that the supply of dexametasona 1 hour after the operation leads to a bigger effectiveness in controlling these signs, produced by dexametasona, supplied right after it also influences on the signs and the symptoms, without producing the same effect on the other group even when there is a difference made from the placebo group.

Conclusions: it was observed a bigger anti-inflammatory effect and control of signs and symptoms of dexametasona on 4 mg ampoules, applied an hour before the odontectomy of third included molars than the intramuscular applying right after the operation and bigger than the group which received placebo.

Key words: dexametasona, inflammation, trismus, signs, symptoms.

Introducción

La odontectomía de terceros molares, hoy en día es un procedimiento frecuente en el campo de la cirugía oral; es una práctica no exenta de complicaciones mecánicas, nerviosas, inflamatorias e infecciosas. La odontectomía quirúrgica de los terceros molares produce, casi siempre, un cuadro inflamatorio agudo que genera una intensa sensación de incomodidad.

La *inflamación* es la forma de manifestarse de muchas enfermedades. Se trata de una respuesta inespecífica frente a las agresiones del medio, y está generada por los agentes inflamatorios. La respuesta inflamatoria ocurre sólo en tejidos conectivos vascularizados y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. El mayor problema que surge de la inflamación es que la defensa se dirige tanto hacia agentes dañinos como a no dañinos, de manera que provoca lesión en tejidos u órganos sanos¹⁰.

La agresión a los tejidos duros, blandos, orales y periorales, el levantamiento del colgajo y el traumatismo óseo son los responsables de la inflamación que, en condiciones normales, se intensifica, presentando un pico a las 72 horas; a partir de aquí comienza a remitir, y decrece durante otras 48 o 72 más³.

Usualmente se utilizan AINES pre, intra, o post quirúrgicamente; es el caso del ibuprofeno generalmente medicado en tabletas de 400 mg y el diclofenaco en ampollas de 75 ml; sin embargo, existen otros medicamentos como los corticoides, que disminuyen también este incómodo cuadro de inflamación en los pacientes, aunque es casi inevitable que aparezca en la mayoría de los postoperatorios inmediatos.

Los corticoides tienen un potente efecto inhibidor de la inflamación, y han sido utilizados con distintas pautas y vías para disminuir las secuelas inflamatorias de la exodoncia quirúrgica del tercer molar; inducen la síntesis de proteínas endógenas, las cuales bloquean la actividad enzimática de la fosfolipasa A2. El bloqueo en este punto inhibe la liberación del ácido araquidónico por los constituyentes de la membrana celular, impidiendo finalmente la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos o sustancias relacionadas con el tromboxano. La dexametasona es un corticosteroi-

de, similar a una hormona natural producida por las glándulas suprarrenales. Alivia la inflamación, y se usa para tratar ciertas formas de artritis, trastornos de la piel, la sangre, el riñón, los ojos, la tiroides y colitis, alergias severas y asma.

La importancia del uso de la dexametasona como terapia de rutina en cirugía oral consiste en el alivio de los signos y síntomas de la inflamación en el postoperatorio de la odontectomía de terceros molares inferiores incluidos, existiendo una disminución considerable en la dosificación de otros medicamentos que tienen el mismo propósito antiinflamatorio.

En un estudio realizado por Roger López Bellido¹⁰, para valorar el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides, en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores, se distribuyeron cuatro grupos: un grupo de administración en el glúteo, de 4 mg de dexametasona antes; y otro grupo después; un grupo de administración intramuscular en el masetero de 4 mg de dexametasona, después de la odontectomía de terceros molares inferiores; un grupo control al que no se le administró dexametasona.

El edema fue determinado por la variación de la medición horizontal de la intersección de los puntos anatómicos (tragus-pogonion de tejidos blandos, gonion-ángulo externo del ojo). Las mediciones se realizaron los tres días posteriores a la odontectomía y al séptimo día.

La administración intramuscular en el glúteo de 4 mg de dexametasona antes y de 4 mg de dexametasona intramuscular en el masetero terminada la extracción de terceros molares inferiores, y la administración de 4 mg de dexametasona intramuscular en el glúteo antes de la extracción de terceros molares inferiores provocaron una mayor disminución de la inflamación frente al grupo control, siendo esta diferencia altamente significativa. Finalmente, de acuerdo con los resultados encontrados, el empleo de la dexametasona en cirugías de terceros molares inferiores produce menor inflamación posquirúrgica con respecto a los pacientes que no reciben dexametasona.

Después de evaluar los resultados obtenidos en otros estudios relacionados, el proyecto está enfocado en cambiar la medicación de ibuprofeno o diclofenaco, como las únicas alternativas en el control de la inflamación, buscando así disminuir la sen-

sación de incomodidad en los pacientes. En el presente estudio, se valoró el efecto antiinflamatorio de la dexametasona, comparando su momento de aplicación, una hora antes o inmediatamente después de la odontectomía de terceros molares, en la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio de tipo analítico, experimento clínico, controlado, doble ciego, en el que se realizó la odontectomía del tercer molar inferior incluido, por un solo operador, y bajo la autorización y consentimiento informado del paciente. Los controles postquirúrgicos fueron evaluados por el cirujano. Todas las cirugías se realizaron bajo anestesia troncular, bloqueando nervio dentario, lingual y bucal, con lidocaína 2%, con epinefrina, 1:80.000, bajo un protocolo estandarizado. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en los tres grupos experimentales; uno recibió dexametasona una hora antes del procedimiento quirúrgico, otro la recibió inmediatamente después, y al último se le suministró placebo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que requieran odontectomía de terceros molares con tipo de inclusión Pell y Gregory 2B, Winter mesoangular, Sicher 2, superiores e inferiores.
- Pacientes adultos con edades comprendidas entre 18 y 35 años.
- Participación voluntaria y aceptación del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sistémicamente comprometidos.
- Pacientes con dientes sintomáticos.
- Pacientes que no asisten el día del acto quirúrgico.
- Pacientes embarazadas y lactantes.

Prescripción:

1. Antibiótica: amoxicilina 500 mg cada 8 horas por 7 días.

2. Analgésica: acetaminofén 500 mg + codeína 30 mg cada 8 horas por 4 días.

Las variables fueron:

- Inflamación: medida en milímetros, tomando como referencia puntos anatómicos; tragus-pogonion, ángulo externo del ojo-gonion y el punto de intersección entre estos. Medida a las 24 horas, tercer y séptimo día.
- Trismus: midiendo la apertura bucal en milímetros, tomando como punto de referencia los bordes incisales de incisivos centrales superiores e inferiores; a las 24 horas, tercer y séptimo día.
- Signos y síntomas como calor, dolor, rubor y tumor, valorados por los pacientes, a través de una encuesta, durante los siguientes ocho días después del procedimiento quirúrgico, en una escala análoga de 0 a 10. Siendo 10 el nivel más alto de dolor y 0, el más bajo.

El análisis se realizó por un medio paramétrico y no paramétrico; puesto que se prueban los supuestos paramétricos de normalidad y homocedasticidad y se opta. Además se analizó la diferencia de los tres tratamientos con la prueba Anova, intervalos de confianza y Kruskal-Wallis.

Resultados

Se tomaron 30 pacientes que se distribuyeron en los tres grupos aleatoriamente; al analizar la distribución por género, se observó que hombres y mujeres fueron distribuidos de manera similar en los tres grupos y aun cuando el grupo de dexametasona inmediatamente después de la cirugía era predominantemente femenino, las diferencias según la prueba de Chi cuadrado no fueron significativas, con $p = 0,189$, mostrando que no hay evidencia que sugiera sesgo de uno de los géneros en algunos de los grupos experimentales.

Por otra parte, para efecto del análisis las medidas de intersección entre los puntos anatómicos tragus-pogonion, ángulo externo-gonion fueron valoradas en su distribución en el momento prequirúrgico, comparándolas respecto a la distribución normal gaussiana, de manera que se sometió a prueba la hipótesis de normalidad, encontrando que la distri-

bución de frecuencias presenta un comportamiento aproximadamente normal; de hecho, las pruebas Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk indicaron que no hay evidencia para rechazar la hipótesis de normalidad con $p < 0.05$.

La prueba de Anova mostró que las variaciones tanto a las 24 horas como a los tres y siete días fueron significativas ($p = 0.018$; $p < 0.001$; $p = 0.008$, respectivamente), indicando diferencias entre los tres grupos experimentales, en la medida tragus-pogonion (Figura 1). Así, el grupo de dexametasona una hora antes presentó la menor inflamación, seguido por el grupo de dexametasona inmediatamente después, mientras que el grupo control tratado con placebo presentó mayor nivel de edema. Se puede apreciar que la variación de la medida de ángulo externo-gonion a las 24 horas, no mostró diferencias significativas ($p = 0.52$) entre los tres grupos experimentales. Por su parte, a los tres días las diferencias fueron significativas ($p = 0.003$) y a los siete días, nuevamente se encontraron diferencias no significativas (Figura 2). Así se puede ver que a los tres días el grupo que presentó menor inflamación fue el que recibió dexametasona una hora antes del procedimiento, seguido por el grupo que la recibió inmediatamente después del procedimiento. Definitivamente, el grupo control presentó un mayor nivel de inflamación al tercer día, mientras que esta fue similar en los otros grupos, tanto a las 24 horas como al séptimo día.

En cuanto al punto de intersección, se observó que el grupo de la dexametasona aplicada una hora antes presentó, en esta medida, el menor porcentaje de variación respecto a la medida inicial, seguido por el grupo de dexametasona inmediatamente después y el grupo control (Figura 3). La prueba estadística de análisis de varianza y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, mostró que el porcentaje de variación tanto a las 24 horas como a los tres y siete días, con respecto a la apertura bucal, son estadísticamente diferentes con $p < 0.001$ (Figura 4). El grupo que recibió dexametasona una hora antes presentó un nivel de trismus menor, respecto al grupo de dexametasona inmediatamente después y el grupo control.

Al analizar el comportamiento del dolor, calor, rubor y tumor se apreció que a las 24 horas, al tercer y séptimo día, hubo diferencias significativas entre los

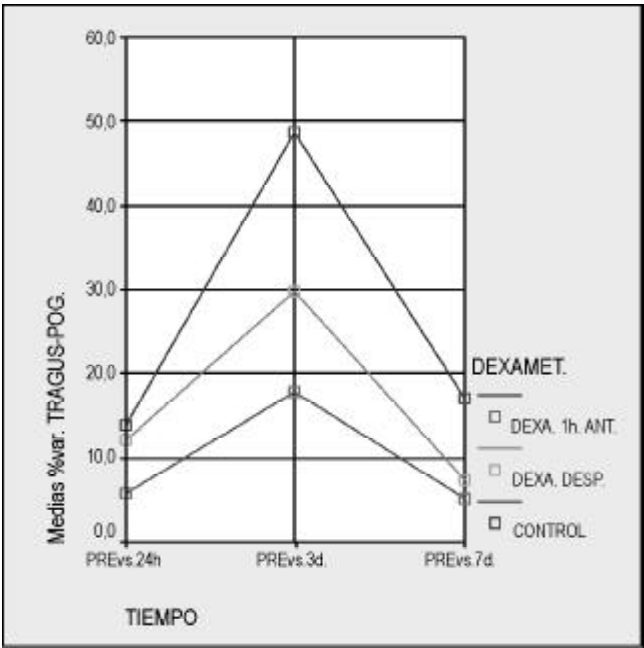


Figura 1. Variación porcentual de medida tragus-pogonion.

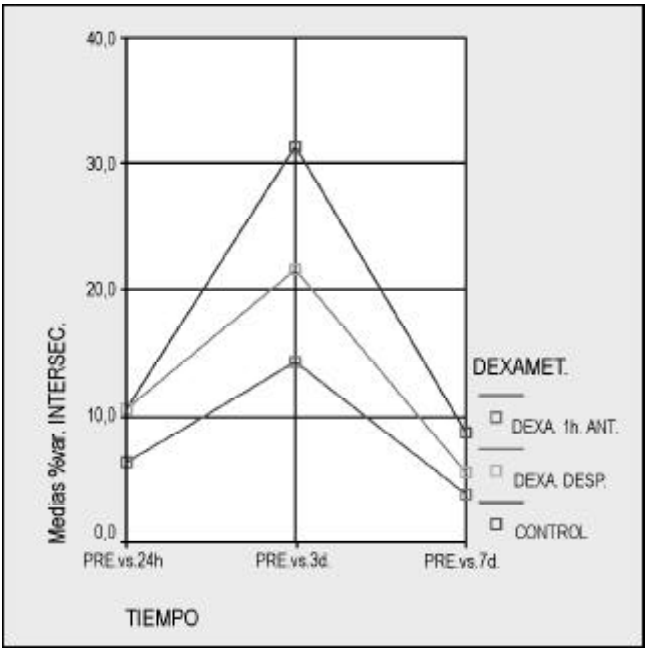


Figura 3. Variación porcentual de medida de punto de intersección

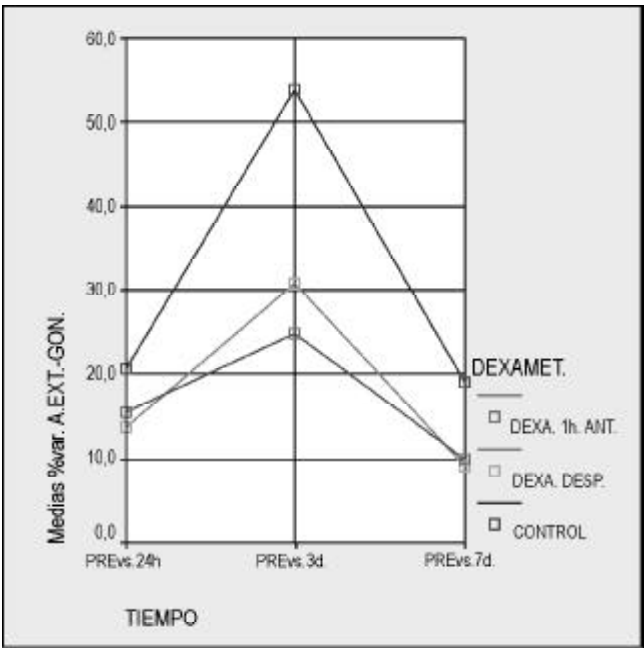


Figura 2. Variación porcentual de medida ángulo ext-gonion.

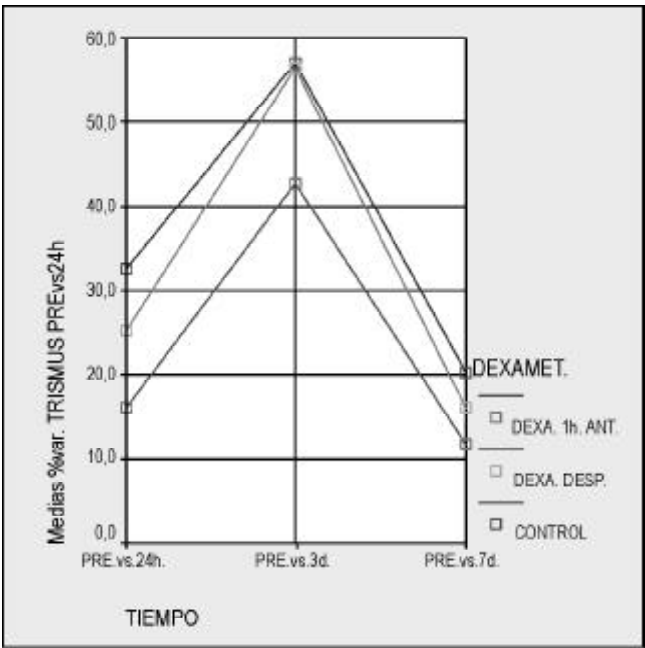
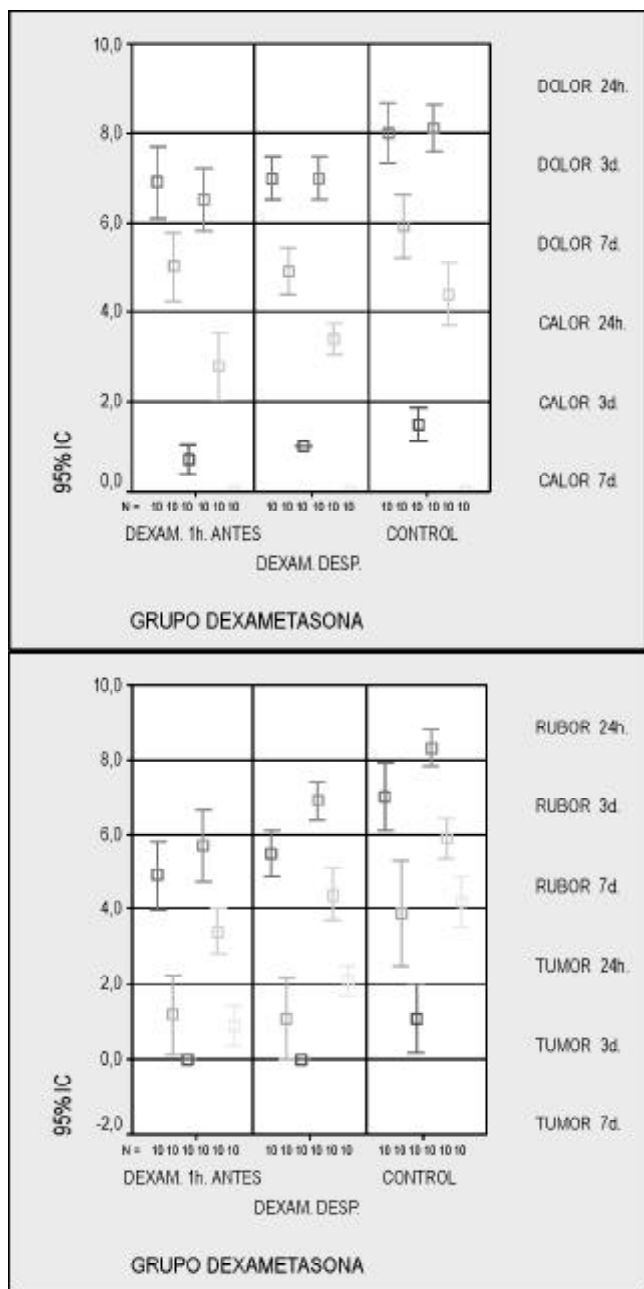


Figura 4. Variación porcentual de medida de apertura bucal.

tres grupos (Figuras 5 y 6), de tal manera que el grupo tratado con dexametasona una hora antes reportó los menores niveles de dolor, seguido por el grupo que recibió dexametasona inmediatamente después;

y el tratado con placebo presentó los niveles más altos de dolor y calor. Excepto en la sensación de calor que al séptimo día en los tres grupos no fue referida por los pacientes.



Figuras 5 y 6. Comportamiento del dolor, calor, rubor y tumor.

Discusión

La odontectomía de terceros molares incluidos, hoy en día es un procedimiento frecuente en el campo de la cirugía oral, y el manejo de la inflamación es uno de los tantos cuestionamientos sometidos a constante investigación en el campo de la odontología. Desde años atrás el interés por el manejo de la inflamación ha sido uno de los principales estímulos para el gran

desarrollo científico en esta área. En los procedimientos quirúrgicos el uso de los antiinflamatorios logra proporcionar una disminución de las molestias generadas.

Carmen López Carriches¹¹ y colaboradores comparan el efecto sobre la inflamación y el trismus de la metilprednisolona (corticoide) frente al diclofenaco (antiinflamatorio no esteroide -AINE-), tras la cirugía del tercer molar inferior. Se valoró al paciente antes de la cirugía, 24 horas después, y, la última vez, a los siete días, junto con el retiro de puntos. Llegaron a la conclusión de que el uso de la metilprednisolona consiguió una menor inflamación, aunque la diferencia no fue muy marcada.

Pedersen y col. concluyen que el tratamiento con esteroides es efectivo en reducir las complicaciones postoperatorias, y este puede ser recomendado en la cirugía de terceros molares cuando se espera respuesta postoperatoria exagerada en cuanto a dolor, trismus e inflamación¹⁸; a partir de una investigación que realizaron sobre el efecto de la dexametasona aplicada sobre mejilla para la disminución del trismus y dolor después de la exodoncia de los terceros molares.

Neupert y colaboradores realizan un estudio doble ciego en 60 pacientes que requieren cirugía bilateral de terceros molares impactados, donde evaluaron los efectos de la dexametasona 4 mg en la disminución de secuelas postquirúrgicas; midieron trismus, edema facial y dolor. Como resultados se observaron disminuciones significativas en cuanto a estos aspectos y se concluye que el efecto de la dexametasona en pacientes que recibieron cirugía de terceros molares es muy importante para la disminución de los efectos postquirúrgicos¹⁶.

Este estudio fue diseñado para evaluar el efecto antiinflamatorio de la dexametasona en ampollas de 4 mg, aplicada intramuscularmente una hora antes; o inmediatamente después de la intervención quirúrgica de terceros molares incluidos y determinar cuál arroja mejores resultados, para tenerlo en cuenta como una alternativa para elegir el momento de aplicación más eficaz para el manejo de la inflamación postquirúrgica.

Se debe destacar que son varios los autores que proponen el uso de corticoesteroides para evitar la

inflamación y el trismus que se producen tras la odontectomía de terceros molares incluidos. Y en la mayoría de trabajos analizados el mejor postoperatorio se obtiene en el grupo tratado con la dexametasona aplicada una hora antes del procedimiento; lo cual es ratificado con el presente estudio; donde las mediciones y análisis porcentual de variación muestran menores valores en el grupo que recibió la aplicación de la dexametasona una hora antes de la intervención quirúrgica, seguido por el grupo que recibió el medicamento inmediatamente después y, finalmente, el grupo placebo que mostró los niveles más altos de variación de proporción.

Así como en la inflamación no existe un método de medición ciento por ciento eficaz y objetivo, en el caso del trismus todos los autores consultados lo miden de la misma forma en la que se ha hecho aquí; registrando la máxima apertura bucal entre los bordes incisales de los incisivos superiores e inferiores con un calibre antes de la cirugía y en cada una de las revisiones.

Conclusiones

En este estudio se observó un mayor efecto antiinflamatorio de la dexametasona en ampollas de 4 mg, aplicada intramuscularmente, una hora antes de la odontectomía de terceros molares incluidos, que en la aplicada por vía intramuscular, inmediatamente después del procedimiento, que aunque mostró resultados significativos fue menos eficaz que el grupo que recibió la dexametasona una hora antes. El grupo experimental que recibió la administración de placebo presentó los mayores niveles de inflamación, menor apertura bucal y reportó más presencia de signos y síntomas.

El efecto antiinflamatorio de la dexametasona en los procedimientos de odontectomía de terceros molares incluidos es significativo en el análisis porcentual de variación; medido en los puntos anatómicos, en la evaluación de signos y síntomas (menor nivel de dolor, calor, rubor y tumor), y en mayor nivel de apertura bucal.

Bibliografía

1. Arrigoni J. Complications during and after third molar extraction. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2004; 114 (12): 1271-1286.
2. Barnes PJ. Anti-inflammatory Actions of Glucocorticoids: Molecular Mechanisms. *CLI SCI (Lond)* 1998; 94: 557-572.
3. Carbonell T. J. Cirugía de terceros molares incluidos. *Revista electrónica de portales médicos*. 2006.
4. Cosme G. E. Cirugía bucal. Barcelona – España: Océano/Ergon. 2006 Pág. 356.
5. De Robertis E. Biología celular y molecular de Robertis. Buenos Aires. El ateneo. 12ª Edición: 1998.
6. Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas Terapéuticas. Médica Panamericana. Novena Edición. 1998.
7. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino P. G., Tonelli M, Gabriele M. Perioperative Dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A splitmouth randomized double-masked clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 241-246.
8. Ibáñez EA. Terapia con glucocorticoides. *Revista Diagnóstico. Universidad Peruana Cayetano Heredia* 2002; 41(4).
9. López A. Antiinflamatorios no esteroideos y efectos adversos gastrointestinales. Un programa sin resolver. *Servicio de prestaciones farmacéuticas anales del sistema sanitario de Navarra* 1999; 22 (2).
10. López, Bellido Roger. Valoración del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en pacientes sometidos a cirugía de terceros molares inferiores. *Programa cybertesis. Perú*. 2004.
11. López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E440-E445.
12. Markovic A, Todorovic LJ. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *INT J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36 (3): 226-229.
13. Messer E. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral surg* 1975; 40 (5): 594-597.
14. Moore P. Preemptive rofecoxib of dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(2): e1-e7.
15. Muller, W.A. Leukocyte endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab invest*. 2002; 82: 521-533.
16. Neupert E. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 50 (11): 1177-1182.
17. Olvera Delgado J.H, Toranzo Fernández J.M. Estudio comparativo entre ibuprofeno, dexametasona y betametasona en el control del edema postoperatorio en la cirugía de terceros molares retenidos. *Revista ADM*. 1997; 44: 88-91.
18. Pedersen A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. A double-blind, controlled trial with bilateral oral surgery. *Int J Oral Surg* 1985; 14(3): 235-240.
19. Prieto I, Prieto Fenech A, Bascones Martínez. Corticosteroides y cirugía del tercer molar inferior. *Revisión de literatura. Av. odontostomatol* 2005; 21 (5).
20. Raymond D. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 997-1003.
21. Retamales Castro I. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Unidad de Anatomía Patológica. 2003, Pág. 1-11.

22. Robbins. Patología estructural y funcional. Madrid: Mc Graw Hill. Sexta Edición. Madrid. 2000, Pág. 47-85.
23. Romero M. Protocolo de control del dolor y la inflamación post-quirúrgica. Una aproximación racional. RCOE 2006; 11(2): 205-215.
24. Sada JM. Cordales incluidos. Tratado de odontología. Madrid: Avances Médico-dentales. 1999, pág. 3643-3653.
25. Schmelzeisen R, Frölich J.C. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44(3): 275-277.
26. Soichiro Asanami. Extacción del tercer molar. Expert third molar extractions. 1992. Barcelona. Dogma. 107.
27. Villalobos Chávez Gabriela. Glucocorticoides. Centro Nacional de Información de Medicamentos. Universidad de Costa Rica. Instituto de Investigaciones Farmacológicas. Agosto 2003, pág. 1-3.

El ión magnesio: ¿un mito o una alternativa para el manejo del dolor?

Juan Vicente Gómez-Barrios*

Resumen

El ión magnesio es el cuarto catión de mayor abundancia en el cuerpo humano y el segundo en el interior de la célula después del potasio, el cual se comporta como un antagonista no-competitivo del receptor de NMDA. Existen evidencias de que el receptor de NMDA participa en el proceso fisiopatológico de la migraña, y ha sido descrito que el magnesio produce un efecto analgésico significativo en los pacientes con esta enfermedad, tanto en las crisis como en la prevención de las mismas. Por otra parte, el antagonismo del receptor NMDA previene la generación y el mantenimiento de la sensibilización periférica y central inducida después de un daño tisular (cirugía); el uso de magnesio tanto en anestesia regional como por vía i.v. ha sido eficaz en el manejo del dolor, utilizado tanto en el intra- como en el post-operatorio. Adicionalmente, disminuye los requerimientos de analgésicos, en particular de opioides ya sea durante y posterior a la cirugía, y reduce los temblores después de la cirugía. Con respecto al tratamiento del dolor neuropático, no existen evidencias clínicas suficientes sobre su uso en esta patología. En base a los estudios experimentales y clínicos existentes en la literatura, el papel del ión magnesio en el control del dolor e incluso en su génesis, nos indica la importancia de este catión y que no debemos subestimar su potencial terapéutico. Probablemente, en pocos años la determinación en estados pre-operatorios de magnesio sérico y la prevención de la hipo-

magnesemia podrían ser parámetros de consideración antes de una intervención quirúrgica.

Palabras clave: magnesio, dolor, anestesia regional, migraña, analgesia post-cirugía, NMDA.

Abstract

Magnesium is the fourth most common cation in the body and the second most common intracellular after potassium, which behaves like one a non-competitive NMDA antagonist. Evidences exist on the participation of NMDA receptor in the migraine physiopathological process and magnesium deficiency may play a role in the pathogenesis of migraines and other headaches. It has been described that the magnesium produces an significant analgesic effect in the treated patients, being successful its use both in the crises and in the prevention of these. For another hand, the NMDA receptor blockade prevents the generation and maintenance peripheral and central sensitization induces after tissue injury (surgery). The use of magnesium both regional anaesthesia and i.v. it has been effective in the pain management used intra and post-operative periods. Additionally, reduce intra- and post-operative analgesics requirements, as opioids and the shivering post surgery. Respect to neuropathic pain, there do not exist clinical sufficient evidences on use in this pathology. Experimental and clinical studies demonstrate the role of magnesium in the control pain and even it genesis, that indicates the importance of the ion and that we must not underestimate it therapeutic potential. Probably, in a few years the magnesium determinations in preoperative periods and the hypomagnesaemia prevention might be parameters of consideration before surgical interventions.

Key words: magnesium, pain, regional anaesthesia, migraine, analgesia postoperative pain, NMDA.

* PharmD. Farmacólogo. Posgrado de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela (UCV). Miembro y Co-editor de las Guías para el Manejo y Tratamiento del Dolor Neuropático: Un Consenso Latinoamericano (FEDELAT, ACED, Grupo NEUROS, P.A.I.N.-Initiative). Miembro del Special Interest Group Neuropathic Pain (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). Correo electrónico: jvgomezbarrios@gmail.com

Introducción

El magnesio es el cuarto ión que está presente en mayor proporción en el cuerpo humano y el segundo catión más común en el interior de la célula después del potasio (Campbell, 2001; Wolf y col., 2003; Lipton y col., 1994). En los humanos, menos del 1% del magnesio corporal total se encuentra a nivel sérico (Fawcett y col., 1999) y está distribuido principalmente en huesos en un 53%, en músculo en un 27% y en un 19% en otros tejidos (Aranda y col., 2000; Elin, 1994). El magnesio es un ión bivalente como el calcio, con un peso atómico de 24,312 g/mol, el cual cumple un rol fundamental como co-factor en más de 300 reacciones enzimáticas involucradas en el metabolismo energético y en la síntesis de ácidos nucleicos (Fawcett y col., 1999; Wolf y col., 2003; Wolf y Trapani, 2008). También está involucrado en diversos procesos biológicos que incluyen: unión a receptores hormonales, modulación de canales de calcio, flujo transmembranal, regulación de la adenilato ciclasa (Pignatti y col., 1993), contracción muscular, actividad neuronal (Regan y col., 1998), control del tono vasomotor (Alexander y col., 2006), excitabilidad cardíaca, liberación de neurotransmisores, entre otras funciones (Lee y col., 2007). En otros sistemas este catión tiene gran variedad de funciones. Por ejemplo, en el tejido óseo, es necesario para el crecimiento y maduración de los huesos; a nivel del núcleo celular, interviene en la transmisión genética; en el sistema reproductor masculino, activa la movilidad de los espermatozoides; en el hígado, es un importante activador de las funciones hepáticas (Abad y col., 2005; Wolf y col., 2003). A nivel pulmonar, interviene en la síntesis del surfactante pulmonar; en el sistema endocrino, es necesario para la síntesis de hormonas, y a nivel del sistema inmunológico, interviene en funciones antialérgicas (Aranda y col., 2000; Wolf y col., 2008). Este ión en forma de sulfato se ha usado extensamente en el tratamiento de la eclampsia, arritmias refractarias, asma, isquemia miocárdica y falla respiratoria aguda (Gupta y col., 2007; Li y col., 2003).

De manera preocupante se ha estimado que las cantidades de magnesio en los seres humanos han disminuido más de la mitad con respecto al siglo pasado (Fawcett y col., 1999; Touyz, 2004). Entre las posibles causas de esta disminución, figuran los procesamientos alimenticios industriales modernos (Elin, 1994), el exceso de cultivo de los suelos, la alta

rotación de siembra de los mismos y la lluvia ácida, que provoca la sustitución del ión Mg^{+2} por el Al^{+3} (Aranda y col., 2000; Campbell, 2001); esto implica un menor aporte en el agua de lluvia de magnesio a los suelos y por ende a los alimentos.

Cambios en los niveles plasmáticos de Mg^{+2} han sido relacionados con diversos desórdenes psiquiátricos, incluyendo desórdenes afectivos (Levine y col., 1999), como por ejemplo la depresión (Barra y col., 2007; Linder y col., 1989; Pliszka y col., 1984). El estrés, el alcohol, la cafeína, los desórdenes gastrointestinales, los factores genéticos, las enfermedades crónicas y la baja cantidad en la dieta son potenciales causas en la deficiencia de magnesio (Sánchez-Capuchino y McConachie, 1994; Mauskop, 2004). Por otra parte, ha sido descrito que un alto porcentaje de pacientes que padecen de dolor neuropático sufren de depresión (Giesecke y col., 2005). La disminución de este ión y la incidencia de estados dolorosos no ha sido esclarecida del todo; sin embargo, su papel en la percepción y en la generación del dolor sigue cobrando un mayor significado (Alloui y col., 2003; Barragán-Rodríguez y col., 2007; Begon y col., 2002; Campbell, 2001; Goksel y col., 2006).

El magnesio y el receptor de NMDA

En condiciones fisiológicas normales, la liberación de glutamato inicialmente sólo provoca la activación de los receptores de AMPA/kainato (Dickenson y col., 1997; Fields, 1987; Qian y Johnson, 2002). En ese valor de corriente de membrana, los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) están desactivados debido a que el ión magnesio se encuentra bloqueando el canal (Antonov y col., 2002; Diglendine, 1999). Además, el receptor de NMDA está cargado negativamente, lo que favorece la unión del magnesio al canal-receptor (Kuner y Schoepfer, 1996; Kupper y col., 1998). Si la estimulación nociva persiste, el efecto acumulado de la liberación de glutamato, al aumento de calcio intracelular, produce un nivel suficiente de despolarización de la membrana post-sináptica que induce un cambio conformacional en el receptor, lo cual junto a la repulsión electrostática, la fosforilación por proteína kinasa C, permite eliminar el bloqueo ejercido por el magnesio (Antonov y Johnson, 1999; Qian y col., 2002). De esta manera el magnesio sale al exterior de la célula en conjunto con el ión potasio (Kandel y Siegelbaum, 2001) (ver figura 1).

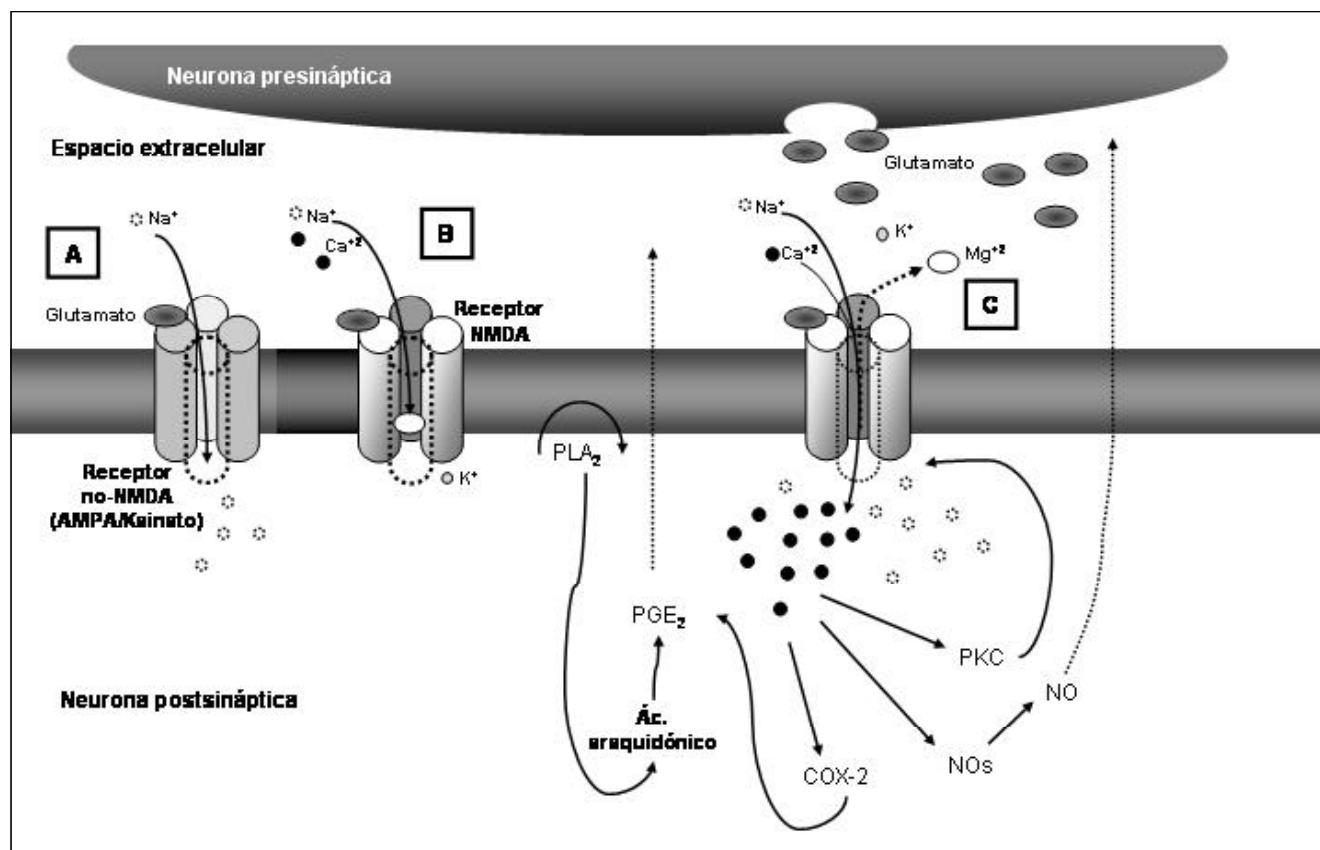


Figura 1. A. Receptor AMPA y kainato, que permiten la entrada de sodio al interior de la célula en condiciones fisiológicas normales. B. Receptor de NMDA, el cual se encuentra bloqueado en condiciones normales y no permite la entrada de iones al interior de la célula a pesar que interactúa el glutamato con el receptor. C. Se observa una mayor liberación de glutamato, el ión Mg^{+2} es expulsado al exterior de la célula, permitiendo así el paso de Na^+ y Ca^{+2} al interior de la misma y activando cascadas intracelulares y activación de nuevos mediadores, lo cual se traduce en una despolarización neuronal masiva que se añade a la ya existente. PKC: proteína quinasa C; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintasa; COX-2: ciclooxigenasa 2; PGE_2 : prostaglandina E2; PLA_2 : fosfolipasa A2.

Así, el canal del receptor NMDA queda completamente desbloqueado, permitiendo el influjo iónico de calcio y sodio, lo cual se traduce en una despolarización neuronal masiva, que se añade a la ya existente (Bridges y col., 2001; Karlsson y col., 2002; Ruppersberg y col., 1994).

Manejo del dolor con el ión

La experiencia dolorosa es un proceso que involucra diversas estructuras nerviosas que participan en la percepción nociceptiva y todo lo que ella acompaña (Gómez-Barrios, 2007). El daño del tejido periférico y la respuesta inflamatoria generada inician un cambio local en la sensibilidad de los receptores sensoriales (sensibilización periférica) y finalmente un incremento en la excitabilidad de las

neuronas de la médula espinal (sensibilización central) (Cheng y Ji, 2008; Helmy y Bali, 2001; Zhang y col., 2007). Estudios experimentales han examinado el efecto y el papel del receptor NMDA y de sus antagonistas en el manejo del dolor crónico (Neira y Ortega, 2004; Porreca y col., 2002). El antagonismo del receptor NMDA puede prevenir la inducción de la sensibilización central por consecuencia de la estimulación de los nociceptores periféricos (Bridges y col., 2001; Woolf y Thompson, 1991) y disminuir la generación de impulsos nociceptivos a través de la inhibición de las distintas cascadas de señalización que se desprenden de la activación de este receptor.

La migraña, una enfermedad crónica, es el resultado de consistentes ataques recurrentes de cefalea de intensidad, frecuencia y duración muy variables, comúnmente de localización unilateral alternante y

que se suele asociar a náuseas y vómitos (Bussone, 2004). Según lo descrito en la bibliografía, el magnesio cumple un papel en la patogénesis de esta enfermedad (Welch, 1998; Mauskop y Altura, 1998; Mauskop y col., 1996) y ha sido reportado que los niveles séricos de este ión están disminuidos en los pacientes que sufren de migraña (Sarchielli y col., 1992; Altura y Altura, 2001). Por otro lado, se ha demostrado que el magnesio interfiere con las funciones de la serotonina, la cual se cree que está involucrada en la causa de esta enfermedad. Además, es bien conocido que el Mg^{+2} altera el tono vascular, otro factor importante en la causa de la migraña (Corbo y col., 2001).

Estudios en humanos han demostrado un efecto moderado del magnesio en el manejo de las cefaleas recurrentes, comparado con otros analgésicos (Ginder y col., 1999). En un estudio realizado en 30 pacientes con ataques de migraña moderada y severa, a 15 de éstos se les administró 1g de sulfato de magnesio ($MgSO_4$) intravenoso (i.v.) y a los otros 15 pacientes, 10ml de solución fisiológica (0,9%) i.v. como placebo. Se encontró una marcada mejoría en los pacientes que recibieron el Mg^{+2} , observándose en 13 de ellos la desaparición por completo del dolor y disminuyendo en los 2 restantes, siendo significativa esta disminución con el grupo placebo (Demirkaya y col., 2001). Köseoglu y col. (2008) demostraron recientemente que la administración profiláctica de 600mg/día de citrato de magnesio previno la frecuencia de episodios de migraña sin aura comparado con el grupo placebo. De forma interesante, también se observó un incremento en el flujo sanguíneo cortical y regiones insulares en los pacientes después del tratamiento con respecto a sus condiciones pre-tratamiento. Otro estudio similar con 60 pacientes, a los cuales se les administró 1g i.v., produjo una disminución del dolor y de los síntomas asociados (Bigal y col., 2002). En estados de emergencia o en ataques prolongados, $MgSO_4$ i.v. (1g/10ml en solución fisiológica), administrada lentamente en un período de 5 min, puede proveer una pronta y completa recuperación del dolor en un 50% de los pacientes (Mauskop y col., 1995). Por otra parte, estudios con resonancia magnética han establecido que pacientes con migraña poseen menores niveles de magnesio que los pacientes control (Mauskop, 2004; Ramadan y col., 1989) y en plaquetas de pacientes con cefalea tipo tensional, los niveles de este ión tam-

bién fueron significativamente menores a su control (Nakashima, 1997).

Por otro lado, también se ha demostrado la relación existente entre la disminución del magnesio intracelular y el dolor en mujeres por angina variante de pecho. Los resultados sugirieron que existe una disminución en los niveles de magnesio en los eritrocitos de las pacientes que sufrían siete o más episodios de dolor por semana, en comparación con el grupo control, donde se sugiere que existe una relación entre las deficiencias de magnesio y la frecuencia de dolor en mujeres con angina (Guo y col. 2004).

Diversos estudios experimentales han demostrado el efecto antinociceptivo del ión magnesio en distintos modelos de dolor neuropático (Begon y col., 2000; 2002; Gómez-Barrios y col., 2006). Sin embargo, a pesar de la amplia participación del receptor NMDA descrita en este tipo de dolor (Baastrup y Finnerup, 2008), son muy escasos los estudios clínicos que evalúen el efecto del magnesio en neuropatías. Brill y col. (2002), en pacientes con neuralgia postherpética, administraron sulfato de magnesio por vía i.v. (30mg/kg), produciendo una disminución significativa en los niveles de dolor, en comparación con el grupo placebo. No obstante, otro estudio en pacientes con dolor neuropático periférico, la administración de magnesio (4mg/kg/h) no produjo diferencias significativas en la disminución del dolor en comparación con el grupo placebo, sólo observándose una disminución del dolor en aquellos pacientes que recibieron ketamina (0,3mg/kg/h) (antagonista de los receptores de NMDA) por infusión continua (Felsby y col., 1996).

Analgesia perioperatoria

El concepto de analgesia preventiva fue inicialmente propuesto por Woolf y Wall (1986) y Wall (1988), quienes sugirieron que la administración de opioides o anestésicos locales antes de una cirugía reduce significativamente el daño a las fibras C inducido por la incisión, disminuyendo la excitabilidad de las neuronas del asta posterior y la intensidad del dolor postoperatorio. La aplicación de esta estrategia tiene por objeto disminuir la intensidad del dolor de los pacientes y los requerimientos de analgésicos tanto en el intra-operatorio como en estado post-operatorio y así evitar mayores consecuencias para el paciente,

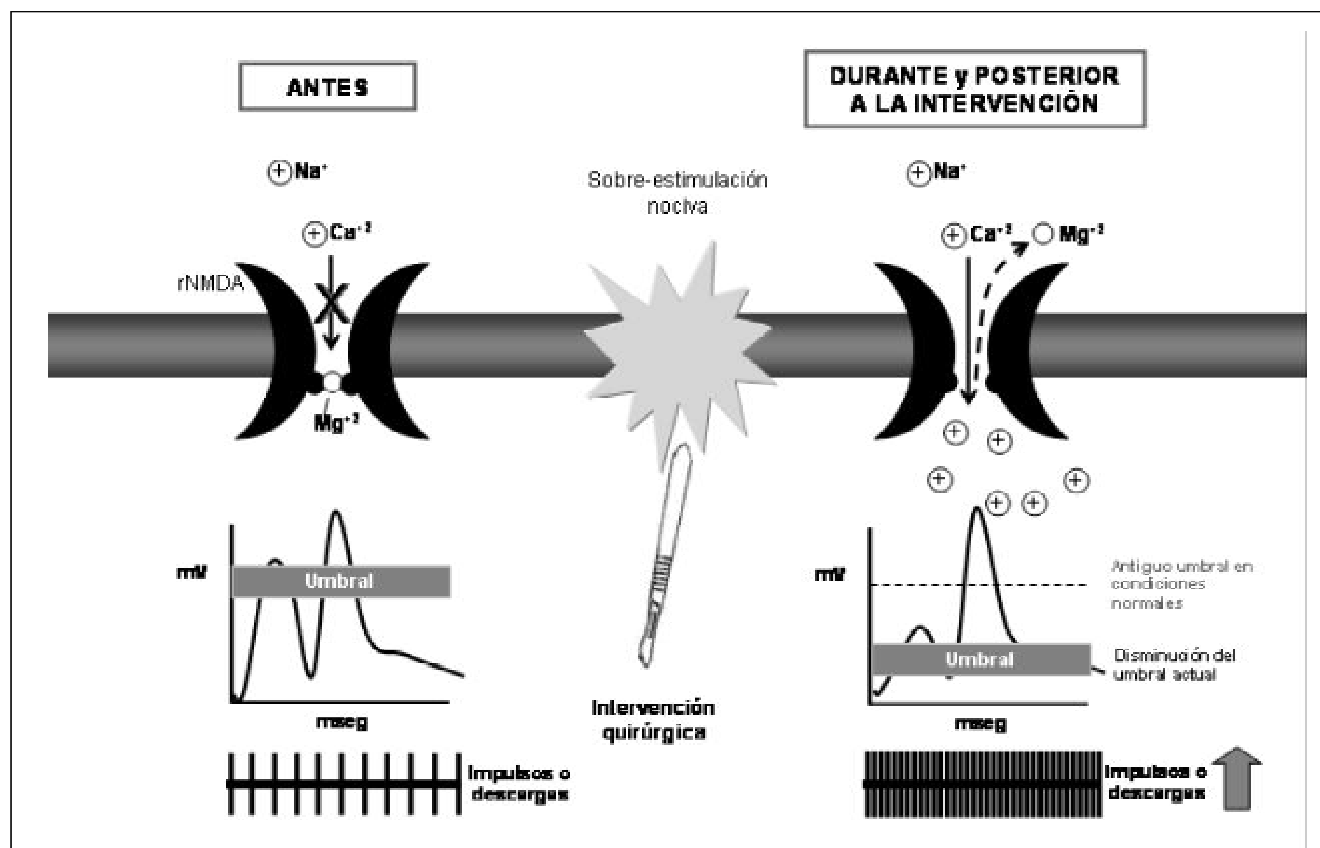


Figura 2. Esquema representativo de la activación del receptor de NMDA después de una sobre estimulación nociva. **ANTES:** el receptor de NMDA se encuentra inactivado y bloqueado por el ión Mg^{+2} en su respectivo canal, debajo de este se representa el umbral de disparo del potencial de acción en condiciones normales. **DURANTE Y POSTERIOR A:** se produce un daño tisular por consecuencia de una intervención quirúrgica, es decir, una sobre-estimulación nociva, por consecuencia de la salida del ión Mg^{+2} se activa el receptor de NMDA, entra sodio y calcio a la célula, se hace más electropositiva, el umbral desciende, ocasionando disminución del umbral de respuesta de las neuronas nociceptivas, dando como resultado incremento de la generación y de la frecuencia de transmisión de los impulsos dolorosos (descargas), traduciéndose en más dolor.

produciendo menores daños somatosensoriales y una mejor recuperación post-cirugía. El uso del magnesio ha sido ampliamente utilizado en esta modalidad, tanto antes como durante y después en diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas (Lysakowski y col., 2007; McCartney y col., 2004).

En un estudio de Seyhan y col. (2006) demostraron que en pacientes bajo cirugía ginecológica (histerectomía), una dosis de $MgSO_4$ 40mg/kg antes de la inducción de la anestesia y 10mg/kg/h en infusión continua disminuye significativamente los requerimientos de propofol y atracurionio intra-operatorios y el consumo de morfina en el post-operatorio. En otro estudio similar, en 50 pacientes con cirugía ginecológica electiva, se describió que el uso de magnesio a una dosis de 50mg/kg, i.v. en forma de

bolus, seguido de una infusión continua de 15mg/kg/h, produjo una disminución en los requerimientos de rocuronio, menor incidencia de temblores (shivering), comparados con el grupo control. Cabe destacar que la presión arterial media justo después de la intubación y durante el período post-operatorio fue significativamente menor en el grupo que recibió magnesio (Ryu y col., 2008). Por otro lado, Kara y col. (2002) describieron en 24 pacientes bajo histerectomía electiva, que en los pacientes que recibieron 30mg/kg de $MgSO_4$ o solución fisiológica por vía i.v. antes de comenzar la cirugía y 0,5g/h en las 20 horas sucesivas, el tratamiento con Mg^{+2} produjo una disminución de los requerimientos de fentanilo y morfina comparados con el grupo control, demostrando que el magnesio puede ser un coadyuvante en el manejo de la analgesia perioperatoria. En otro tipo de

intervenciones quirúrgicas como la septorrinoplastia, la utilización de magnesio (50mg/kg) produjo una disminución de los requerimientos de propofol y de los índices de la escala visual analógica (EVA) (postcirugía) y un incremento en los efectos neuromusculares del vecuronio de manera significativa con el grupo control (Cizmeci y Ozcose, 2007).

En analgesia post-operatoria (cirugía abdominal) la administración conjunta de tramadol-magnesio y tramadol-ketamina a partir de los 15 min hasta los 120 min post-administración, el dolor y discomfort en los pacientes fue menor en comparación con el grupo que recibió sólo tramadol. Además, la adición de magnesio y ketamina redujo los requerimientos de analgésicos en el manejo del dolor post-operatorio (Unlügenç y col., 2002). También la administración de $MgSO_4$ en una dosis de 30mg/kg en *bolus* y 10mg/kg/h en infusión continua posterior a una toracotomía disminuyó significativamente el promedio de consumo de morfina en los pacientes tratados en relación con el grupo control (Ozcan y col., 2007).

En pacientes con cirugía lumbar de disco, el grupo que recibió sulfato de magnesio (30mg/kg/10min), inmediatamente después de conseguir la anestesia y una infusión continua a 10mg/kg/h, mostró disminución significativa en los requerimientos de atracuronio y remifentanilo en comparación con el grupo control. Cabe destacar que la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y el SPO_2 fueron similares en ambos grupos (Oguzhan y col., 2008). En cirugía hernioinguinal o de vena varicosa ambulatoria, bajo anestesia general (con propofol, fentanilo, isoflurano, N_2O), los pacientes recibieron $MgSO_4$ o solución fisiológica (101 y 99 pacientes, respectivamente), por i.v. después de la inducción de la anestesia, no encontrándose diferencias significativas en las variables hemodinámicas, en la intensidad del dolor post-operatorio y en el consumo de opioides. Sin embargo, se observó una disminución significativa de los escalofríos en el grupo que recibió magnesio con respecto al control (Tramer y Glynn, 2007). También en pacientes en los que se medía el efecto del magnesio sobre los requerimientos de analgésicos durante y después de una colecistectomía, los resultados no reportaron diferencias significativas en los pacientes que recibieron magnesio y el grupo placebo (Bathia y col., 2004).

El estudio doble ciego prospectivo claramente muestra el valor del Mg^{+2} como adyuvante en la

analgesia post-operatoria. Los pacientes que recibieron Mg^{+2} requirieron menores cantidades de morfina, obteniendo un menor discomfort y una mejor calidad de sueño en las primeras 24 horas. Tres episodios de depresión respiratoria ocurrieron en el grupo que recibió morfina frente a ninguno en el grupo tratado con Mg^{+2} y morfina (Tramer y col., 1996). Koinig y col. (1998), describieron resultados similares en pacientes con cirugía de rodilla, con una reducción de fentanilo tanto intra- como post-operatorio en el grupo que recibió Mg^{+2} intra- (50mg/kg) y en fase post-operatoria (8mg/kg/h). Curiosamente, en ambos estudios los niveles séricos del ión estaban disminuidos en forma significativa en el grupo control (valores cercanos a hipomagnesemia); sin embargo, fue incrementado en los grupos con tratamiento.

Por otro lado, el magnesio ha sido comparado con la codeína (un opioide) y el diclofenac [un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo (AINE)] en el manejo del dolor después de intervenciones quirúrgicas (cirugía de *bypass* coronario), produciendo una disminución del dolor postoperatorio, del requerimiento de morfina y la aparición de los problemas respiratorios ocasionados por el opioide (Bolcal y col., 2005). Gupta y col. (2007) en un estudio doble ciego describieron que la administración de $MgSO_4$ 30mg/kg antes de la anestesia y 10mg/kg en infusión continua (intra-operatorio) hasta finalizar la cirugía disminuyeron significativamente los requerimientos de propofol, rocuronium y fentanilo durante la anestesia. Adicionalmente, se ha demostrado en ciertos protocolos que el magnesio tiene la capacidad de disminuir la depresión respiratoria producida por la morfina durante y posterior a un proceso quirúrgico (Dubé y col., 2003). Otros estudios han demostrado de igual manera una significativa disminución en la intensidad del dolor en los pacientes después de una intervención quirúrgica (Apan y col., 2004; Mavrommati y col., 2004; Steinlechner y col., 2006).

Analgesia regional

La anestesia regional es una técnica segura y económica que posee entre una de sus ventajas la de prolongar el alivio del dolor post-operatorio y también se ha descrito el uso del magnesio en este tipo de técnica. Turan y col. (2005) evaluaron en 30 pacientes el efecto del magnesio usado en conjunto con lidocaína i.v. en anestesia regional (3mg/kg de lidocaína + 12,4mmol

de MgSO_4), produciendo una disminución en el índice de EVA en las primeras seis horas después de la operación y una reducción en el consumo de diclofenac sódico estadísticamente significativa comparada con el control. Por otra parte, en pacientes con cirugía electiva de cadera el efecto de la analgesia epidural con una mezcla de fentanilo y magnesio fue mayor, consiguiéndose una reducción del consumo de fentanilo post-cirugía y sin efectos adversos comparado con el grupo que sólo recibió el opioide (Bilir y col., 2007). También se ha evaluado el efecto preventivo del uso de magnesio por vía epidural, comparando pacientes que recibieron 50mg de Mg^{+2} antes de la inducción de la anestesia, seguido de una infusión de 10mg/h; un segundo grupo recibió la misma cantidad del ión, pero

al finalizar la cirugía; y un tercer grupo, que recibió sólo solución fisiológica (todos los grupos recibieron fentanilo y bupivacaína durante la operación), encontrándose una disminución significativa en los niveles de dolor y en los requerimientos de analgésicos en el grupo que recibió magnesio en la pre-cirugía con respecto al grupo control, incluso con mejores resultados en comparación con el grupo que recibió Mg^{+2} al final de la cirugía (post-operación) (Farouk, 2008). Por otra parte, Buvanendran y col. (2002) emplearon por vía intratecal (MgSO_4 50mg + fentanilo 25 μg) y (fentanilo 25 μg + sol. fisiológica), produciendo la combinación de los componentes una prolongación del tiempo de analgesia en los pacientes tratados en comparación con el grupo que sólo recibió el opioide.

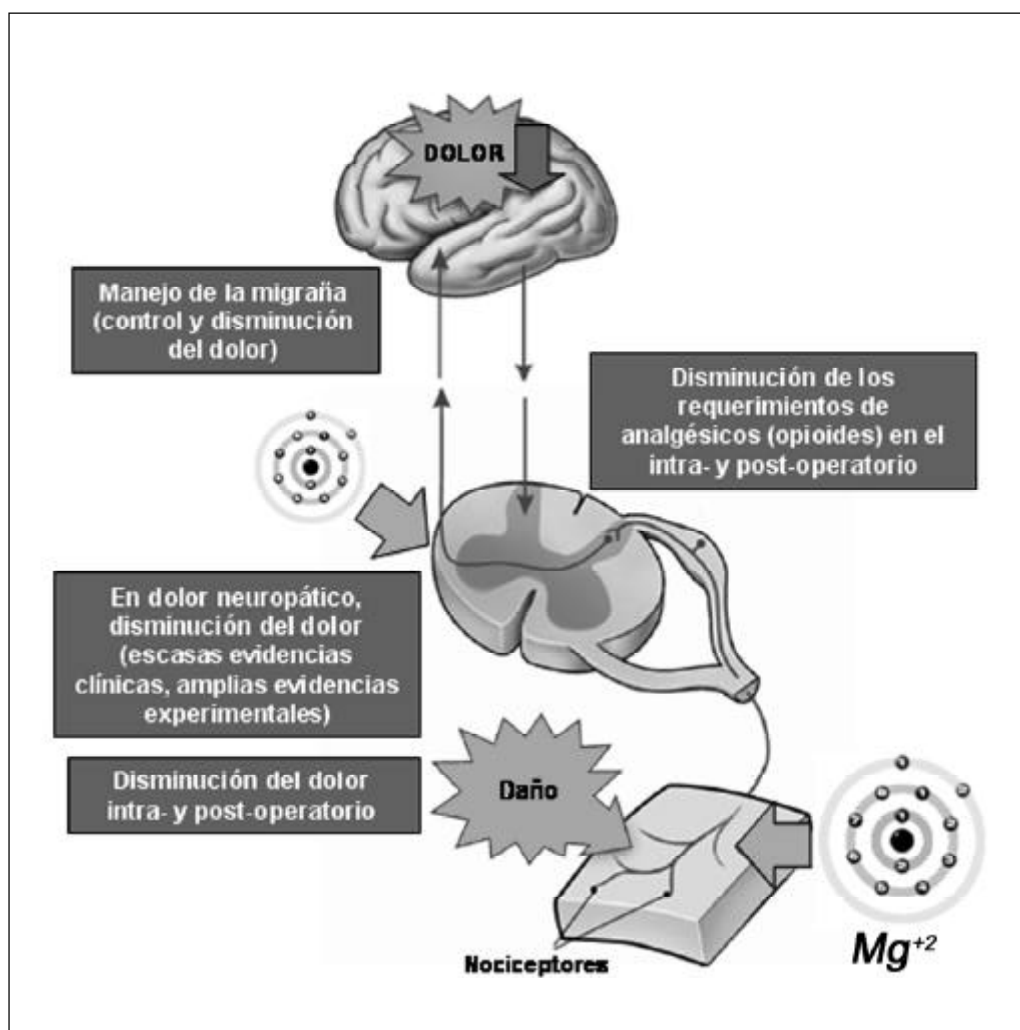


Figura 3. Vía del dolor y efectos producidos por la administración de magnesio en el manejo del dolor. Vía ascendente tomada y modificada de Kehlet y Dahl. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1049.

Conclusiones

Luego de revisar los diversos trabajos de investigación, no deja de ser interesante que un ión pueda ejercer y producir tales efectos analgésicos. Según las evidencias, el antagonismo no-competitivo del Mg^{+2} provee un alivio significativo en los pacientes con dolor por migraña; pero es en el área de la anestesiología donde se encuentran las mayores evidencias de su utilización y efectividad en el manejo del dolor, tanto intra- como post-operatorio, en la disminución de los temblores después de la cirugía y la reducción de los requerimientos de analgésicos, en particular opioides tanto durante como posterior a la intervención quirúrgica. En cirugías electivas como histerectomías, cirugía lumbar, cirugía de rodilla, entre otras, el uso del magnesio como terapia coadyuvante por vía i.v. o en analgesia regional ha mostrado ser una elección buena y eficaz. Probablemente, una de las principales barreras a las que se enfrenta este ión para encontrar una posición firme y masiva en la medicina, es su poco interés económico. El ión magnesio no posee patente y es una alternativa económica que quizás no atraiga a las empresas farmacéuticas; por ende, la iniciativa de realizar los distintos estudios clínicos ha recaído en las instituciones educativas y de investigación. Otros aspectos por dilucidar son la relación entre la baja disponibilidad de magnesio y la incidencia de dolor, la relación entre las enfermedades crónicas (dolor crónico) y la hipomagnesemia. Con base en los estudios experimentales existentes en la literatura, el papel del ión magnesio en el control del dolor, e incluso en su génesis, nos indica la importancia del mismo y que no debemos subestimar su potencial terapéutico. Posiblemente, en pocos años, la determinación en estados pre-operatorios de magnesio sérico y la prevención de la hipomagnesemia podrían ser parámetros de consideración antes de una intervención quirúrgica.

Referencias

- Abad C, Piñero S, Proverbio T, Proverbio F y Marín R. Sulfato de magnesio. ¿Una panacea? *Interciencia* 2005; 30(9): 543-549.
- Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2006; 108(4): 826-832.
- Alloui A, Begon S, Chassaing C, Eschalier A, Gueux E, Rayssiguier Y, Dubray C. Does Mg^{+2} deficiency induce a long-term sensitization of the central nociceptive pathways. *Eur J Pharmacol* 2003; 469: 65-69.
- Antonov S, Johnson J. Permeant ion regulation of N-methyl-D-aspartate receptor channel block by Mg^{+2} . *PNAS* 1999; 96(25): 14526-14571.
- Apan A, Buyukkocak U, Ozcan S, Sari E, Basar H. Postoperative magnesium sulphate infusion reduces analgesic requirements in spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 766-769.
- Baastrop C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs*. 2008; 22(6): 455-475.
- Barra A, Camardese G, Tonioni F, Sgambato A, Picello A, Autullo G, Silvia D, Bria P, Cittadini A. Plasma magnesium level and psychomotor retardation in major depressed patients. *Magn Res* 2007; 20(4): 245-249.
- Barragan-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Depressive symptoms and hypomagnesemia in older diabetic subjects. *Arch Med Res* 2007; 38(7): 752-756.
- Begon S, Alloui A, Eschalier A, Mazur A, Rayssiguier Y, Dubray C. Assessment of the relationship between hyperalgesia and peripheral inflammation in magnesium-deficient rats. *Life Sci* 2002; 70: 1053-1063.
- Begon S, Pickering G, Eschalier A, Dubray C. Magnesium increase morphine analgesic effect in different experimental models of pain. *Anesthesiology* 2000; 96(3): 627-632.
- Begon S, Pickering G, Eschalier A, Eschalier A, Dubray C. Magnesium and MK-801 have a similar effect in two experimental models of neuropathic pain. *Brain Res* 2000; 887(2): 436-439.
- Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2002; 22(5): 345-353.
- Bilir A, Gulec S, Erkan A, Ozcelik A. Epidural magnesium reduces postoperative analgesic requirement. *Br J Anaesth* 2007; 98(4): 519-523.
- Bolcal C, Iyem H, Sargin M, Mataraci I, Yildirim V, Doganci S, Ozal E, Demirkilic U, Tatar H. Comparison of magnesium sulfate with opioid and NSAIDs on postoperative pain management after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(6): 714-718.
- Bridges D, Thompson S, Rice A. Mechanism of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 12-26.
- Bussone G. Pathophysiology of migraine. *Neurol Sci* 2004; Suppl 3: S239-S241.
- Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002; 95(3): 661-666.
- Campbell JD. Lifestyle, minerals and health. *Med Hypoth* 2001; 57(5): 521-531.
- Cheng JK, Ji RR. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochem Res* 2008; 33(10): 1970-1978.
- Cizmekci P, Ozkose Z. Magnesium sulphate as an adjuvant to total intravenous anesthesia in septorhinoplasty: a randomized controlled study. *Aesthetic Plast Surg* 2007; 31(2): 167-173.
- Corbo J, Esses D, Bijur PE, Iannaccone R, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate as an adjunctive medication for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 621-627.
- Demirkaya S, Vural O, Dora B, Topcuoglu MA. Efficacy of intravenous magnesium sulfate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 2001; 41(2): 171-177.

- Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1999; 28: 633-638.
- Dingledine R, Borges K, Bowie, Traynelis S. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999; 51(1): 7-61.
- Dubé L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Neuros Intens Care* 2003; 50(7): 732-746.
- Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 2004; 102: 616-622.
- Farouk S. Pre-incisional epidural magnesium provides pre-emptive and preventive analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2008. En prensa.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83(2): 302-320.
- Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996; 64(2): 283-291.
- Fields HL. *Pain* 1987; McGraw-Hill Book Company. New York. pp. 220-227.
- Gallai V, Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in a group of juvenile patients. *Headache* 1992; 32: 132-135.
- Giesecke T, Gracely RH, Williams Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1577-1584.
- Goksel BK, Torun D, Karaca S, Karatas M, Tan M, Sezgin N, Benli S, Sezer S, Ozdemir N. Is low blood magnesium level associated with hemodialysis headache? *Headache* 2006; 46(1): 40-45.
- Gómez-Barrios JV, Vázquez E, Tortorici V. Preemptive analgesia and inhibition of tolerance to morphine alter systemic administration of magnesium in neuropathic pain. 444.11/P8. Annual Meeting Society for Neuroscience 2006; Atlanta, EE.UU. Disponible en: www.sfn.org/annualmeeting2006.
- Gómez-Barrios JV. Dolor neuropático focalizado: del origen al diagnóstico. *Rev Iberoamericana Dolor* 2007; 2(4): 19-24.
- Guo H, Cheng J, Lee JD, Ueda T, Shan J, Wang. Relationship between the degree of intracellular magnesium deficiency and the frequency of chest pain in women with variant angina. *Herz* 2004; 29(3): 299-303.
- Gupta K, Vohra V, Sood J. The role of magnesium as an adjuvant during general anaesthesia. *Anaesthesia* 2006; 61(11): 1058-1063.
- Helmy S, Bali. The effect of the preemptive use of the NMDA receptor antagonist dextromethorphan on postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 2001; 92: 739-744.
- Kandel E, Siegelbaum SA. Integración sináptica. En: *Principios de Neurociencias*. 2001; Editado por: Kandel E, Schawartz J y Jessell T. Capítulo 12. Cuarta edición. McGraw-Hill. España. pp. 201-226.
- Kara H, Sahin N, Ulasan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(1): 52-56.
- Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res*. 2008; 21(2): 101-108.
- Lee CJ, Mannaioni G, Yuan H, Woo DH, Gingrich MB, Traynelis SF. Astrocytic control of synaptic NMDA receptors. *J Physiol* 2007; 581(Pt 3): 1057-1081.
- Levine J, Stein D, Rapoport A, Kurtzman L. High serum and cerebrospinal fluid $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ ratio in recently hospitalized acutely depressed patients. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 63-70.
- Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M. Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(2): CD0027.
- Linder J, Brismar K, Beck-Friis J, Säaf J, Wetterberg L. Calcium and magnesium concentrations in affective disorders: difference between plasma and serum in relation to symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 527-537.
- Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg* 2007; 104(6): 1532-1539.
- Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neuro* 1998; 5: 24-27.
- Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache* 1996; 36: 154-160.
- Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ. Intravenous magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: A pilot study. *Clin Sci* 1995; 89: 633-636.
- Mauskop A. Acute Treatment of migraine headaches. *Sem Pain Med* 2004; 2(2): 72-75.
- Mavrommati PD, Gabopoulou ZT, Papadimos CN. The perioperative infusion of low doses of sulfate reduces analgesic in patients undergoing hernioplasty. *Acute Pain* 2004; 5: 81-87.
- McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98(5): 1385-1400.
- Mishima K, Takeshima T, Shimomura T, Okada H, Kitano A, Takahashi K, Nakashima K. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension-type headache. *Headache* 1997; 37(9): 561-564.
- Neira F, Ortega J. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 210-222.
- Oguzhan N, Gunday I, Turan A. Effect of magnesium sulfate infusion on sevoflurane consumption, hemodynamics, and perioperative opioid consumption in lumbar disc surgery. *J Opioid Manag* 2008; 4(2): 105-110.
- Ozcan PE, Tugrul S, Senturk NM, Uludag E, Cakar N, Telci L, Esen F. Role of magnesium sulfate in postoperative pain management for patients undergoing thoracotomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21(6): 827-831.
- Pignatti C, Tantini B, Zanfanti ML, Sacchi P, Clo C. Influence of Mg^{+2} on the in vitro responsiveness of adenylate cyclase from hearts of aging rats. *Cardioscience* 1993; 4(2): 105-109.
- Pliszka SR, Rogeness GA. Calcium and magnesium in children with schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry* 1984; 19(6): 871-876.
- Porreca F, Ossipov, M, Gebhart G. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002; 25: 319-325.
- Qian A, Antonov S, Johnson J. Modulation by permeant ions of Mg^{+2} inhibition of NMDA activated whole-cell currents in rat cortical neurons. *J Physiol* 2002; 538(1): 65-77.

- Qian A, Johnson J. Channel gating of NMDA receptors. *Physiol Behav* 2002; 577-582.
- Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A Levine SR, Helpner JA, Welch KM. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590-593.
- Ruppersberg J, Kitzing E, Schoepfer R. The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Semin Neurosci* 1994; 6(2): 87-96.
- Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 100(3): 397-403.
- Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G, Gallai V. Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. Results in a group of adult patients. *Cephalgia* 1992; 12: 21-27.
- Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, Akpir K. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96(2): 247-252.
- Steinlechner B, Dworschak M, Birkenberg B, Grubhofer G, Weigl M, Schiferer A, Lang T, Rajek A. Magnesium moderately decreases remifentanyl dosage required for pain management after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96: 444-449.
- Tramèr MR, Glynn CJ. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007; 104(6): 1374-1379.
- Tramèr MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84(2): 340-347.
- Turan A, Memi° D, Karamanlioğlu B, Güler T, Pamukçu. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg* 2005; 100(4): 1189-1192.
- Unlüğenç H, Gündüz M, Ozalevli M, Akman HA. Comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(8): 1025-1030.
- Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-290.
- Welch KMA. Current opinions in headache pathogenesis: introduction and synthesis. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 193-197.
- Wolf FI, Trapani V, Cittadini A. Magnesium and the control of cell proliferation: looking for a needle in a haystack. *Magn Res* 2008; 21(2): 83-91.
- Wolf FI, Trapani V. Cell (patho) physiology of magnesium. *Clin Science* 2008; 114: 27-35.
- Wolf G, Torsillo A, Fasanella S, Cittadini A. Cell physiology of magnesium. *Mol Asp Med* 2003; 24: 11-26.
- Woolf CJ, Thompson SW. 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 and hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-299.
- Woolf CJ, Wall PD. Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *J Neurosci* 1986; 6(5): 1433-1442.
- Zhang ET, Ossipov MH, Zhang DQ, Lai J, Porreca F. Nerve injury-induced tactile allodynia is present in the absence of FOS labeling in retrogradely labeled post-synaptic dorsal column neurons. *Pain* 2007; 129(1-2): 143-154.

Psiconeurocirugía: antecedentes históricos y actualidad

Juan Carlos Acevedo González*, David Aristizábal Flórez**, Andrés Ardila Hani**, Daniel Ávila Jaimes**, Miguel Berbeo Calderón***, Oscar Feo Lee***, Roberto Carlos Díaz***

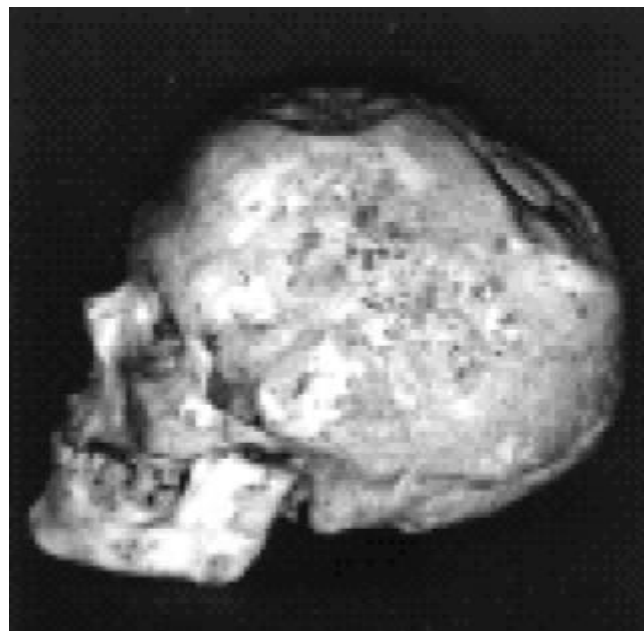
La psiconeurocirugía, la cual fue definida en 1976 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "la extirpación o destrucción quirúrgica selectiva de vías nerviosas con el propósito de influenciar el comportamiento"¹, se ha caracterizado por una larga y controversial historia. Aunque esta definición, en donde se producen lesiones destructivas en ciertos tractos, núcleos y áreas corticales sigue siendo la base para los cuatro procedimientos quirúrgicos más comunes, actualmente en limitado uso, podría ser mejor considerar una nueva visión de la cirugía psiquiátrica dentro del marco de la neuromodulación².

El fin de este trabajo es describir los antecedentes históricos de la psiconeurocirugía, así como las herramientas actuales y sus aplicaciones tanto para un mejor entendimiento de las enfermedades psiquiátricas, como para el conocimiento de posibles formas nuevas de tratamiento.

Antecedentes históricos. El auge y caída de la psiconeurocirugía

Si usamos la definición de Gildenberg acerca de la neurocirugía funcional ("aquel aspecto de la neurocirugía que actúa para cambiar la función neuropsicológica a través de medios quirúrgicos"), podríamos decir entonces que la primera neurocirugía funcional realizada en pacientes humanos ocurrió

durante la Edad de Piedra. Registros escritos de trepanación, es decir, apertura intencional del cráneo para el "alivio de inexplicables e insoportables dolores... melancolías... o para liberar demonios", han sido fechados en el año 1500 A.C.; sin embargo, la evidencia física más antigua de trepanación en cráneos humanos data del Período Neolítico de la Edad de Piedra, aproximadamente 3500 años antes. El cráneo más antiguo sometido a trepanación data del año 5100 A.C., el cual fue encontrado en una excavación en 1996, en el cementerio Ensisheim de la Edad de Piedra situado en Francia¹. Este cráneo presenta dos sitios donde se realizó la trepanación, como podemos observar en la figura siguiente.



Cráneo sometido a trepanación, encontrado en el cementerio Ensisheim, Francia, que data del año 5100 A.C. Extraído de Psychosurgery: a historical overview. Neurosurgery. 2001; 48(3): 647-657; discussion 657-659.

* Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía del Hospital Universitario de San Ignacio, profesor de la Pontificia Universidad Javeriana.

** Estudiante X semestre, Pontificia Universidad Javeriana. Facultad de Medicina. Bogotá-Colombia.

*** Neurocirujano, Hospital Universitario de San Ignacio.

Las indicaciones para las trepanaciones en tiempos históricos incluían fenómenos seculares como fracturas u otras lesiones traumáticas, así como síntomas interpretados de manera espiritual, como los son dolores de cabeza, convulsiones y trastornos psiquiátricos¹.

Aunque la evidencia de la práctica de la trepanación ha sido documentada en cráneos del Período Neolítico, se cuestiona su validez dado que hay varias causas que también podrían generar agujeros en los cráneos, como lo son infecciones, tumores, fracturas y actividad animal post-mortem.

Por lo tanto podríamos decir que los motivos de las trepanaciones prehistóricas permanecen necesariamente especulativos¹.

El uso de la trepanación continuó a lo largo de los años, y documentación esporádica de su uso puede ser observada en escritos de autores como Frugardi en el siglo XIII y de Burton en el siglo XVII¹.

Cabe destacar que es posible que la trepanación siga siendo actualmente realizada por tribus remotas del Este africano; documentos acerca del tema fueron hechos en el año 1968¹.

Parte de la historia de la psiconeurocirugía se ve relacionada con el mito de la humanidad de asociar la locura a la presencia de un objeto extraño en la cabeza. Muchos aprovecharán este mito y engañarán a muchos incautos fingiendo que efectivamente sí podían retirar la "piedra de la locura" (Figuras 1, 2, 9).

En la historia de la psiconeurocirugía han sido varios los doctores que son reconocidos por sus aportes. Destacándose el sueco, Dr. **Gottlieb Burckhardt** (Figura 4), quien fue el primero en realizar un procedimiento de psicocirugía "moderno". Fue en 1891 cuando publicó un serie de seis casos de pacientes institucionalizados con enfermedades psiquiátricas intratables que experimentaban comportamiento agresivo. Él les realizó una resección cortical bilateral en áreas que él pensaba, eran responsables del comportamiento patológico de acuerdo a los modelos neuroanatómicos y funcionales de su época. Cinco de los seis pacientes sobrevivieron, y aunque permanecieron psicóticos, se encontraron más tranquilos. Aunque, satisfecho con los resultados, Burckhardt recibió críticas muy fuertes de sus contemporáneos y no continuó con más investigaciones².



Figura 1. Ilustración de la extracción de la piedra de la locura en un supuesto paciente de la edad media.



Figura 2. Cuadro que ilustra la creencia antigua de que existía una piedra dentro del cráneo que ocasionaba la locura.



Figura 3. Historia célebre de Phineas Gage quien sufrió un accidente después del cual se convirtió en un psicópata. Esquema que ilustra el trauma frontal sufrido por el paciente.



Figura 4.
Gottlieb Burckhardt,
primero en realizar
psicocirugía moderna.

Los avances en el tema fueron pocos hasta que, en 1935, se presentaron los resultados de un estudio de neurofisiología en primates, el cual sería responsable de un gran flujo de actividad en psiconeurocirugía que perduraría por más de dos décadas. El responsable de este estudio fue el Dr. **John Farquhar Fulton** (Figuras 5 a 7) que, interesado en elucidar las funciones corticales en el cerebro primate, realizó varios experimentos en los cuales removía porciones específicas de la corteza cerebral y observaba los déficits neurológicos y reflejos anormales de los animales. Su trabajo en la descripción de la función del cíngulo y de la corteza frontal tuvo gran influencia en clínicos y científicos².



Figura 5. John Fulton
(1899 - 1960). Su
trabajo sobre la
función del cíngulo y
de la corteza frontal
fue célebre.



Figura 6. John Fulton realizó los más importantes trabajos sobre las funciones corticales.



Figura 7. Arnold Klebs y John Fulton.

Fue en 1933, cuando Fulton junto con su compañero, el **Dr. Jacobson**, adquirieron dos chimpancés, a los cuales entrenaron para realizar tareas, notando lo que él denominó "comportamiento frustracional", o rabietas, si el animal no era recompensado después de una pobre realización de la misma. Una vez los primates fueron entrenados adecuadamente para realizar las tareas, fueron sometidos a una lobectomía frontal unilateral. Posterior a que los animales se recuperaron de la cirugía, Fulton no detectó diferencias en su habilidad para realizar las tareas o en su temperamento emocional, entonces se les sometió a otra cirugía en donde removían el lóbulo frontal contralateral, y si bien, su comportamiento general no había cambiado, notaron profundas diferencias en sus reacciones emocionales cuando realizaban las tareas. Mientras el animal previamente se agitaba cuando no era recompensado después de una pobre realización de una tarea, después de la remoción de los lóbulos frontales se observó la carencia de alguna expresión emocional después que el animal realizaba una tarea de manera inadecuada².

Los resultados fueron presentados en 1935, en el Congreso Internacional de Neurología. En este congreso estaba presente el neurólogo portugués, **Egas Moniz**, (Figura 8) quien se inspiró en los resultados de Fulton y Jacobsen para postular que los estados de ansiedad en el hombre podrían ser aliviados por medio de cirugía. Y fue así que el Dr. Moniz realizó una cirugía denominada "Leucotomía frontal", en la que destruía los tractos que conectaban el lóbulo frontal con el resto del cerebro mediante la inyección de



Figura 8. Egas Moniz, quien se motivó con los resultados de Fulton y Jacobson para proponer la leucotomía frontal. Extraído de Psychosurgery: a historical overview. Neurosurgery. 2001; 48(3): 647-657; discussion 657-659.

alcohol. Su primer paciente sometido a la cirugía fue una mujer con enfermedad psiquiátrica, que posterior al procedimiento se presentó más apática y embotada de lo que se había esperado. En 1936 tras la introducción de un instrumento llamado **leucotomo**, (Figura 10) se dejó la técnica con alcohol del Dr. Moniz, el cual recibió el Premio Nóbel de Medicina en 1949 por su "descubrimiento del valor terapéutico de la leucotomía prefrontal en ciertas psicosis"² (Figuras 11 a 14).



Figura 9. Cuadro Clásico que ilustra la extracción de la piedra de la locura.

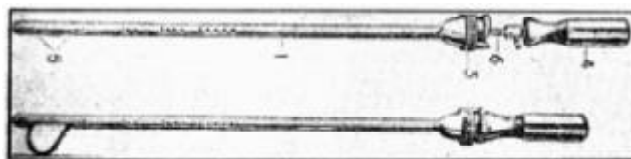


Figura 10. Aparato diseñado por Moniz para la realización de la leucotomía frontal.



Figura 11. Posición de la cabeza para la realización de la Leucotomía Frontal. Introducción del Leucotomo y lesión de lóbulo frontal.



Figura 12. Leucotomía Frontal.

La gran aceptación inicial de la psiconeurocirugía se debía principalmente a la grave situación en la que estaban los pacientes psiquiátricos, ya que cada vez más crecía esta población y las condiciones de los asilos empeoraba progresivamente. Reportes del año 1937, de los Estados Unidos, documentaban que había 451.672 enfermos mentales en 477 insti-

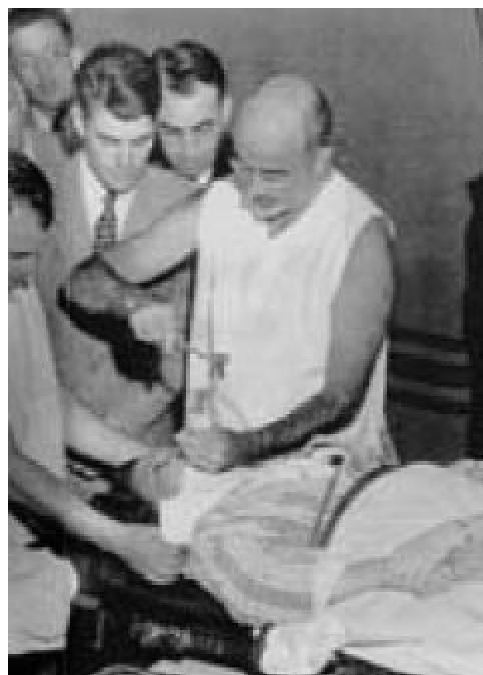


Figura 13. Leucotomía Frontal.



Figura 14. Leucotomía Frontal.

tuciones, de los cuales más del 45% estaban hospitalizados por más de cinco años (Figuras 15 y 16). Además se contabilizaba que el 55% de todas las camas de los hospitales estaban ocupadas por pacientes con trastornos psiquiátricos. Además, en aquella época no se contaba con tratamientos efectivos para la enfermedad mental crónica, siendo los más utilizados el tratamiento psicoterapéutico o una de las terapias somáticas más populares, el coma inducido por insulina o metrazol y la terapia



Figura 15. Los pacientes psiquiátricos eran un problema de salud pública en los Estados Unidos.



Figura 16. Posoperatorio de leucotomía frontal.

electroconvulsiva¹ (Figura 17). Es aquí, en donde el Dr. Walter Freeman, (Figura 18) ante la grave situación psiquiátrica de su país, inicia en 1936 el programa de lobotomía prefrontal (que se detalla en la figura 2). En 1946 Freeman introduce la técnica de leucotomía transorbital a los Estados Unidos, procedimiento que se podía realizar en cualquier escenario, sin la necesidad de quirófanos, incluso en los consultorios. Freeman reportó la realización o supervisión de 1000 procedimientos en los dos prime-



Figura 17. Terapia electroconvulsiva.

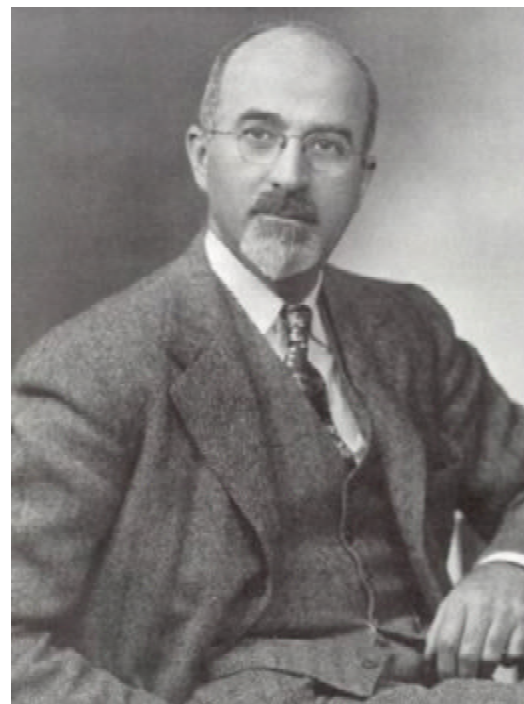


Figura 18. Walter Freeman. Realizó más de 4000 procedimientos de lobotomía prefrontal antes de 1950.

ros años, y aproximadamente 4000 antes de que la técnica cayera en desuso a finales de 1950² (Figuras 19, 20, 21A y 21B).



Figura 19. Moniz y Freeman recibiendo uno de los muchos premios que obtuvieron, entre ellos el Premio Nobel de Medicina.



Figura 20. Walter Freeman realizando uno de sus procedimientos.

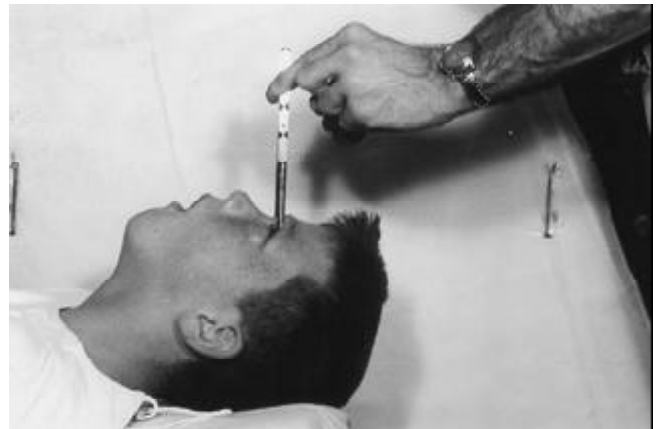


Figura 21A. Lobotomía prefrontal hecha por Freeman.

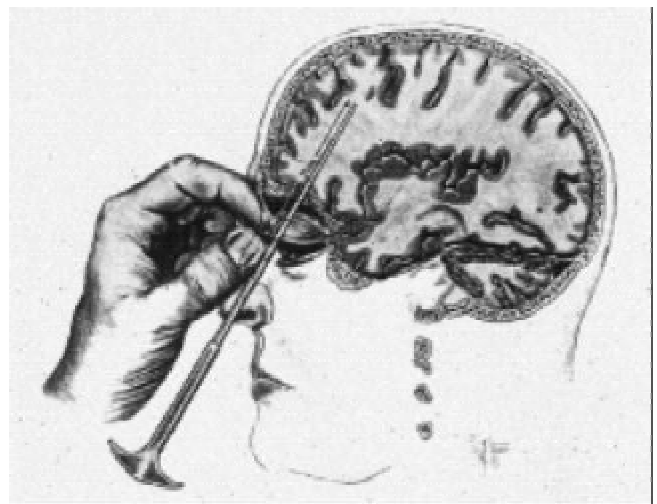


Figura 21B. Dibujo sagital representando la ruta para el abordaje de la lobotomía prefrontal. Extraído de Psychosurgery: a historical overview. Neurosurgery. 2001; 48(3): 647-657; discussion 657-659.

A medida que se fueron realizando cada vez más este tipo de procedimientos, empezaron a salir a la superficie reportes con respecto a los efectos adversos, y se describió el síndrome post-leucotomía, en el cual los pacientes presentaban déficits cognoscitivos, afectivos y psicomotores importantes² (Figuras 22 y 23).

El primer estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a lobotomía se publicó a finales de 1940. Muchos reportes indicaban mejoría en términos de agitación y comportamiento disruptivo posterior a la lobotomía; sin embargo, un número grande de estos pacientes "tratados exitosamente" experimentaban problemas asociados con el síndrome post-leucotomía, que eran bastante serios. En respuesta a estos reportes e influenciado por el seguimiento a

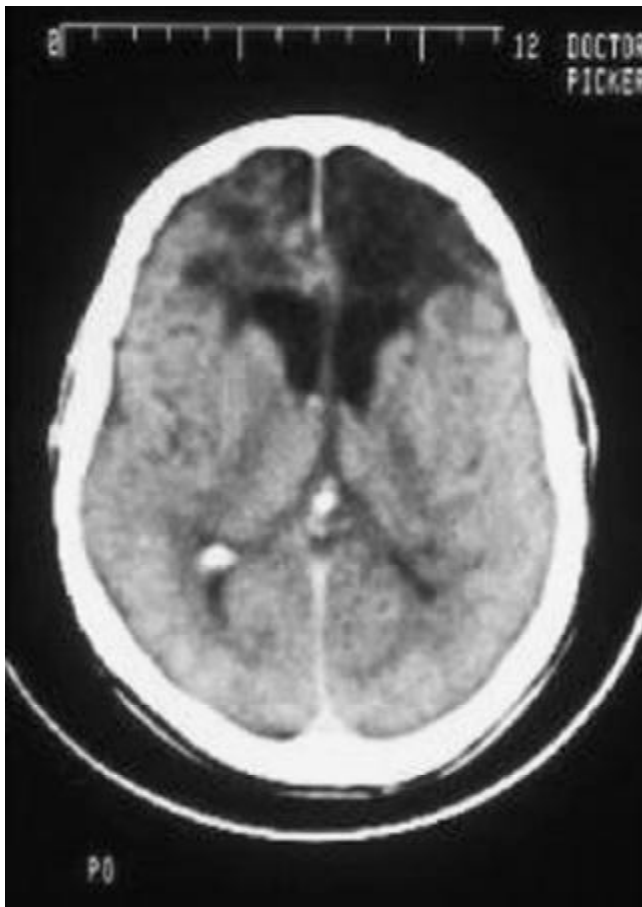


Figura 22. Escanografía cerebral en corte axial que muestra la lesión parenquimatosa producida por la leucotomía frontal.



Figura 23. Pieza anatomopatológica en corte coronal que muestra lesión por lobotomía frontal.

nueve años, por parte del Dr. Greenblatt, en pacientes sometidos al corte de fibras frontales bi-mediales, los cuales eran menos propensos a desarrollar el síndrome post-leucotomía, el Dr. William **Scoville** propuso una nueva técnica para la lobotomía prefrontal, en la cual las áreas corticales funcionales relevantes eran separadas de los tractos de asociación con la sustancia blanca, usando una delgada espátula y un catéter con succión² (Figuras 24 a 26).

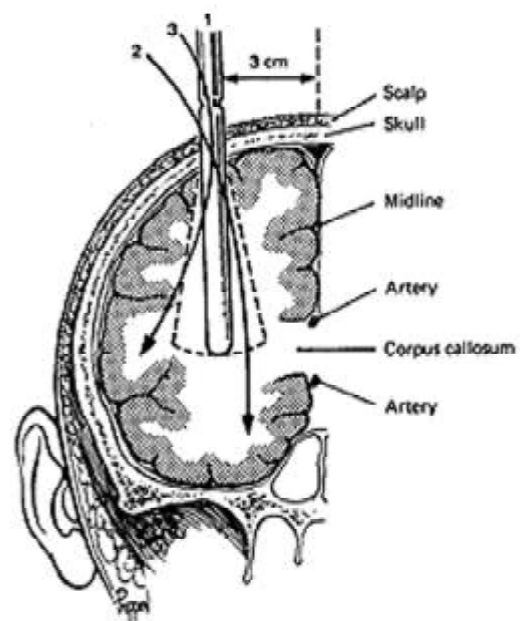


Figura 24. Técnica abierta de lobotomía prefrontal.

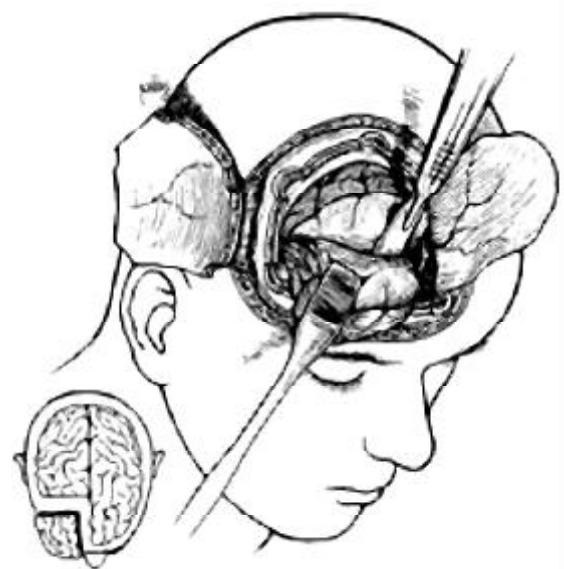


Figura 25. Técnica abierta de lobotomía prefrontal propuesta por Scoville.

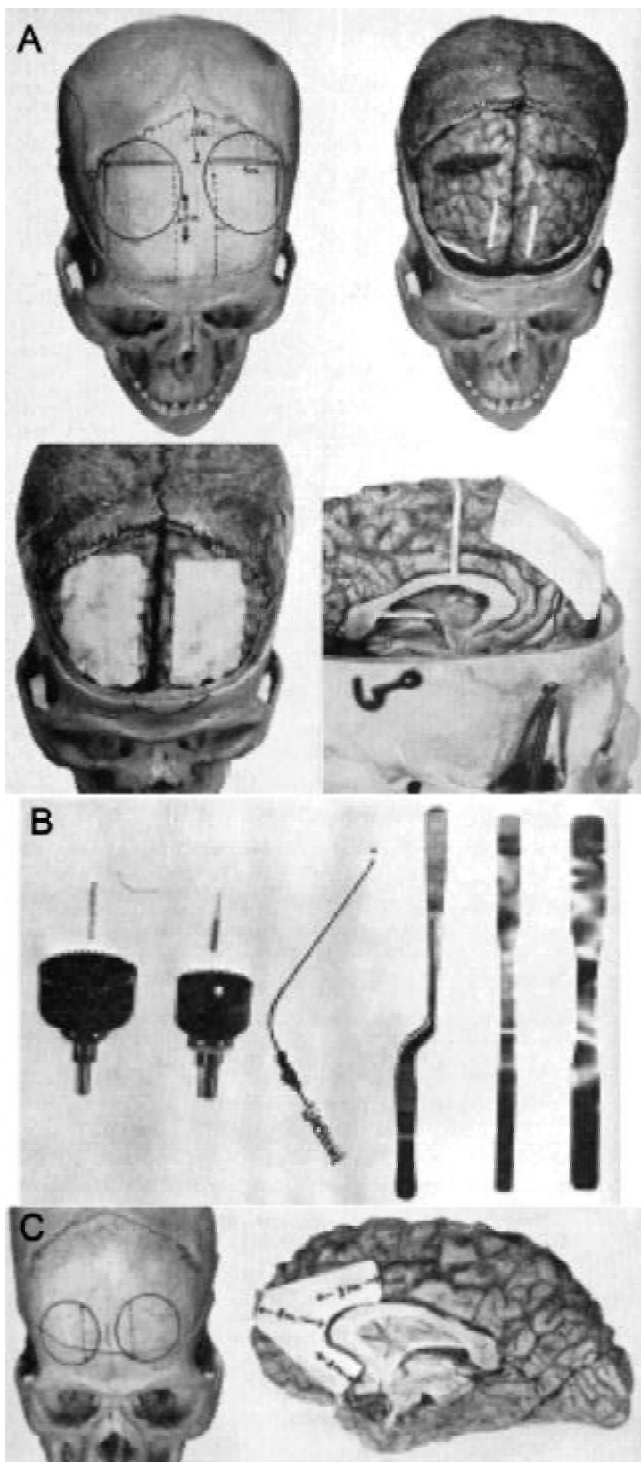


Figura 26. A. Figuras de Scoville de 1949 de un artículo suyo donde describe su técnica quirúrgica. B. Instrumentos quirúrgicos, que incluyen las brocas de trepanación, un catéter de succión, "fórceps de mono", y espátulas cerebrales. C. Las figuras muestran los puntos de corte de las fibras frontales mediales, según la técnica de Scoville. Extraído de *Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution*. Neurosurgery. 2006; 59(4): 720-733; discussion 733-739. Review.

Scoville fue uno de los primeros neurocirujanos en intentar realizar cortes precisos para destruir vías que se creían estaban relacionadas con condiciones psiquiátricas específicas. Los blancos de sus cirugías fueron las áreas 9 y 10 de Brodmann, la superficie orbital del lóbulo frontal y el giro del cíngulo, los cuales han sido importantes en la modulación y control del dolor, ansiedad y desórdenes afectivos en humanos.

Aunque estos métodos son de muy bajo refinamiento, comparados a los actuales, Scoville marca un importante paso en la psiconeurocirugía al proponer estrategias de menor invasividad hacia áreas específicas². En la figura 26 se muestran las herramientas usadas y brevemente la técnica quirúrgica para cortar las fibras frontales mediales.

Posterior a Scoville, notables figuras elaboraron herramientas para avanzar en el concepto de cirugías mínimamente invasivas. **Ernest Spiegel** (Figuras 27 y 28) y **Henry Wycis** son reconocidos por la introducción del paradigma moderno de la psicocirugía.

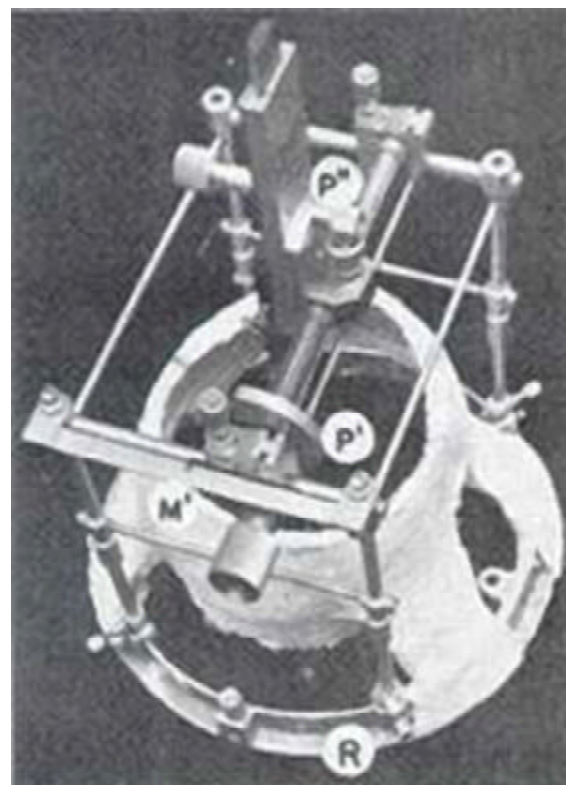


Figura 27. Modelo de estereotaxia de Ernest Spiegel y Henry Wycis.



Figura 28. Sistema de estereotaxia de Spiegel and Wycis.

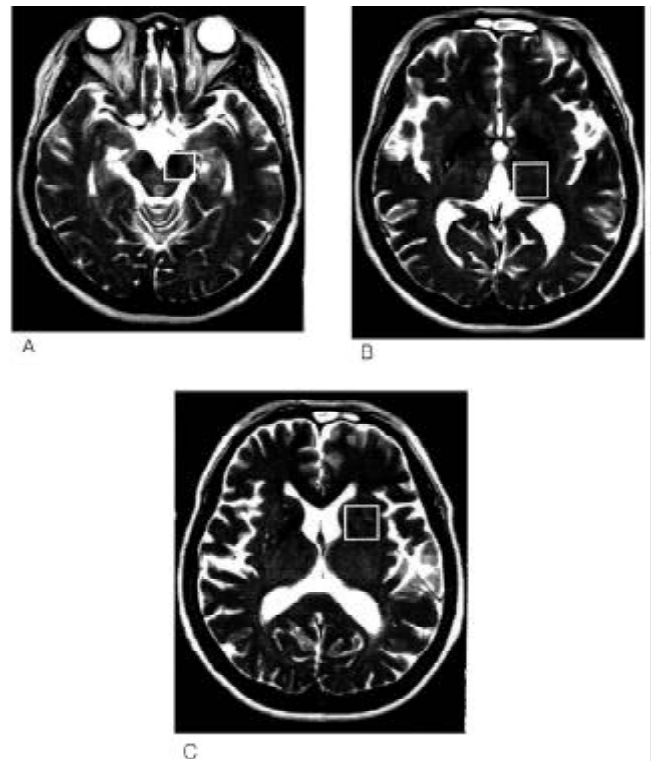


Figura 29. Talamotomía estereotáctica. Resonancia cerebral en secuencia T2 cortes axiales que muestran el sitio de lesión estereotáctica.

estereotáctica. En 1947, ellos desarrollaron un marco para la localización de blancos en el cerebro, y en 1949 habían realizado la talamotomía estereotáctica electrolítica (Figura 29) dorsomedial para la agitación relacionada con la psicosis. Pero como en la mayoría de las cirugías para la psicosis ellos experimentaron éxitos limitados. **Lars Leksell** (Figura 30) desarrolló en 1949 su versión del marco estereotáctico y el subsecuente concepto de radiocirugía, en el que su principal meta fue el tratamiento mínimamente invasivo de la epilepsia y desórdenes psiquiátricos. Aunque el "gamma knife" de Leksell ha llegado a ser el principal soporte en el tratamiento del cáncer, él también es reconocido junto con **Jean Talairach**, por el desarrollo de la capsulotomía anterior (Figuras 31 y 32) para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, el cual permanece con limitado uso actualmente.

En 1964, Geoffrey Knigh desarrolló la *tractotomía subcaudada estereotáctica* para el tratamiento para trastornos de ansiedad, afectivo y obsesivo compulsivo, que consistía en la colocación estereotáctica de pequeñas barras radioactivas de Yttrium-90, dentro

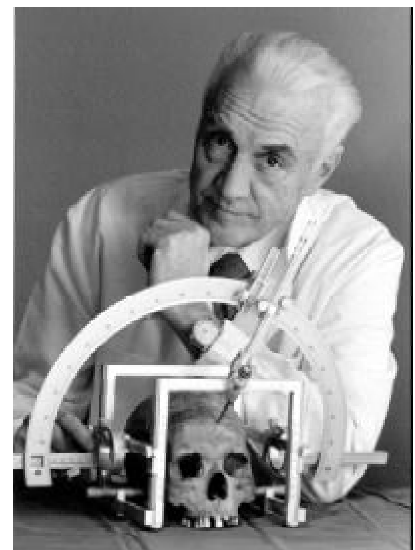


Figura 30.
Lars Leksell con su marco de estereotaxia

de la pequeña sustancia blanca por debajo del núcleo caudado, la cual fue identificada posteriormente como la sustancia innominada y que se le consideraba como la conexión del lóbulo frontal al sistema límbico².



Figura 31. Jean Talairach desarrolló su muy reconocido atlas de estereotaxia y la capsulotomía anterior para el tratamiento de los trastornos obsesivos compulsivos.

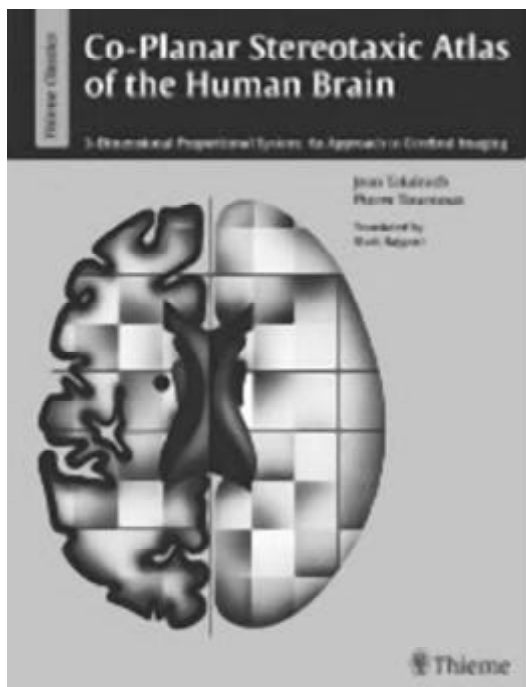


Figura 32. Atlas de Anatomía de Talairach para lesiones estereotácticas.

La caída de la neuropsicocirugía

En este aspecto jugaron dos puntos de manera importante. Uno de ellos fue la creciente negativa opinión pública, que aumentó en 1950, dado el conocimiento público acerca de los importantes efectos adversos, la falta de un adecuado procedimiento ético y la deficiencia de un apropiado respaldo científico.

Uno de los casos más conocidos con respecto a los efectos adversos de la lobotomía transorbital, y que fue bastante reconocido por la opinión pública, fue el procedimiento que llevó a cabo el Dr. Freeman a **Rosmary Kennedy** (Figuras 33 a 35), hermana menor de John F. Kennedy, la cual se sometió al procedimiento a los 23 años, posterior a lo cual quedó incontinente e ininteligible, con un grado de incapacidad tal que requirió institucionalización hasta su muerte a los 60 años².

Asociado a esto, durante los años sesenta y setenta, dado el clima político de aquella época, empezó a circular la idea del posible uso de la psicocirugía como herramienta de control por parte del gobierno, idea que se vio fomentada por la circulación de libros al respecto e incluso de filmes, y que se extendió de manera importante².



Figura 33. Rosemary Kennedy operada por Freeman y con complicaciones severas e irreversibles.



Figura 34. Rose Williams, prima del escritor Tennessee Williams, quien también fue operada por Freeman, presentando complicaciones severas.



Figura 35. Francis Farmer, actriz operada por Freeman por tener un estado de ansiedad y depresión. Tuvo complicaciones severas.

El otro punto, y quizás uno de los más importantes, ocurrió en 1954, cuando la compañía Smith, Kline & French recibió la aprobación por parte de la FDA para la circulación del antipsicótico Clorpromazina (Thorazine). La aprobación posterior para otros antipsicóticos, así como para drogas antidepresivas, se convirtieron en una opción más segura, barata y más efectiva que sus equivalentes quirúrgicos disponibles. El uso generalizado de estas medicaciones proveyeron una importante esperanza para los pacientes con trastornos psiquiátricos, lo que marcó el final de la era de la lobotomía frontal¹.

Actualidad

La definición de psicocirugía de la OMS, de 1976, según la cual por medio de aquélla se producen lesiones destructivas en ciertos tractos, núcleos y áreas corticales, sigue siendo la base para los cuatro procedimientos quirúrgicos más comunes, aunque actualmente en limitado uso, y nos cierra en gran medida la visión actual de la psicocirugía; por lo tanto, es mejor considerar una nueva visión de la cirugía psiquiátrica dentro del marco de la neuromodulación, cuyo futuro indudablemente incluirá varios conceptos acerca de la neurorestauración, la cual tratará de reparar, regenerar o de remodelar elementos neurales con mal funcionamiento o lesionados. Igualmente las

investigaciones en temas como las células madre, materiales bioactivos, terapia génica y la nanotecnología mostrarán un promisorio futuro en el escenario de la neurorestauración². También se están desarrollando técnicas cada vez menos invasivas como lo es la estimulación magnética transcranial³.

La imaginología en el entendimiento de las enfermedades psiquiátricas

El desarrollo de nuevas técnicas, principalmente imaginológicas, ha permitido el mejor entendimiento de las enfermedades psiquiátricas, identificando de manera más precisa las áreas comprometidas, lo cual lleva a tratamientos más seguros y efectivos. A continuación se presenta los avances en dos patologías:

1. Espectro de desórdenes obsesivos compulsivos: investigaciones recientes en **mapeo funcional del cerebro** han mostrado varias anormalidades en la vía corticoestriatotalamocortical, lo cual afecta el flujo de información desde áreas de motivación a aquellas relacionadas con la cognición y comportamiento motor.

Imágenes de *resonancia magnética morfométricas* han detectado sutiles diferencias en el volumen de regiones del cerebro comparado con los controles sanos. Las anormalidades están centradas en el núcleo caudado en pacientes con el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), caracterizados por síntomas cognitivos intrusivos y visuoespaciales, mientras que pacientes con Síndrome de Tourette (ST) y tricotilomanía, caracterizados por síntomas sensoriomotores intrusivos, probablemente tienen una anormalidad en el putamen².

La *resonancia magnética espectroscópica* ha detectado disminución en los niveles de N-acetyl aspartato (marcador de densidad neuronal), en el núcleo caudado en pacientes con TOC y en el putamen en pacientes con TS y tricotilomanía².

La *resonancia magnética funcional* ha mostrado hiperactividad de la corteza orbitofrontal y cíngulo anterior así como en el núcleo caudado. Además, se ha observado que pacientes con hiperactividad predominantemente de la corteza orbitofrontal muestran menos probabilidad de responder a la terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y más probabilidad de beneficiarse con la terapia comportamental².

2. *Depresión mayor (DM)*: este es un complejo desorden que involucra anormalidades cognitivas, motoras, afectivas y neuroendocrinas, lo cual hace difícil que la neuroimagen sea totalmente fidedigna, además porque la DM ocurre en múltiples escenarios como lo son la depresión unipolar, trastorno afectivo bipolar, depresión geriátrica, depresión post-accidente cerebrovascular y depresión post-parto. Igualmente imágenes de *resonancia magnética morfométricas* han sido útiles para detectar sutiles diferencias en el volumen y actividad de ciertas áreas del cerebro, en especial, las estructuras del lóbulo temporal mesial, las cuales tienen una importante implicación en el área de la neuromodulación, en lo referido a la estimulación nerviosa vagal².

Neuromodulación

Se define como la regulación de la función del cerebro a través de la colocación de electrodos de estimulación, además se ha convertido en un medio importante en el manejo de una variedad de desórdenes del movimiento². Cabe destacar que la neuromodulación tiene la ventaja de ser reversible y ajustable³.

Actualmente se manejan dos conceptos la neuromodulación intracraneal y la extracraneal. La primera de ellas hace referencia a la *estimulación cerebral profunda*. El uso crónico de estimulación cerebral focal en pacientes con Parkinson y trastorno obsesivo-compulsivo ha demostrado una reducción en los síntomas compulsivos así como las anormalidades

motoras. Se ha comentado también que la estimulación de los núcleos subtalámicos mejora de manera importante el estado de ánimo y que la estimulación del globo pálido interno ha mostrado disminución en síntomas de ansiedad. Además, se ha sugerido la estimulación talámica como método de atenuación de tics asociados con el síndrome de la Tourette. La estimulación bilateral de la rodilla anterior de la cápsula interna ha demostrado ser de gran beneficio para la disminución de los efectos del desorden obsesivo-compulsivo, y sugiere la estimulación cerebral profunda como un método alternativo a la capsulotomía ablativa³. La estimulación cerebral profunda es un método del cual se podría disponer en casos de pacientes seleccionados con enfermedad psiquiátrica, y que incluso se está utilizando actualmente; a manera de ejemplo, en el año 2004 se publicó un reporte de caso, en el que se realizó estimulación cerebral profunda del núcleo caudado ventral a un paciente de 56 años con desorden obsesivo compulsivo asociado a depresión mayor, que se caracterizaba por ser refractario al manejo farmacológico y a la terapia cognitivo-comportamental. El paciente a los 12 meses post-tratamiento con estimulación cerebral profunda presentó una importante mejoría de los síntomas de su desorden obsesivo compulsivo, después de la reducción inicial en la severidad de las manifestaciones de depresión y ansiedad las cuales habían ocurrido dentro de los tres primeros meses post estimulación cerebral profunda. Estos resultados podrían indicar un importante rol del núcleo ventral caudado en la fisiopatología del desorden obsesivo compulsivo y la depresión mayor⁶.

El segundo aspecto está enfocado en la estimulación nerviosa vagal, la cual fue aprobada en los Estados Unidos en el año 2005 para el tratamiento de depresión mayor médicamente refractaria².

La estimulación del vago ha demostrado un aumento en la transmisión serotoninérgica, noradrenérgica (al estimular la amígdala y el locus ceruleus), así como un aumento en el flujo sanguíneo a nivel del límbico^{2,3}. Tanto la amígdala como el locus ceruleus reciben proyecciones del núcleo del tracto solitario².

Las aferencias sensoriales del nervio vago se proyectan al núcleo del tracto solitario, y a partir de ahí salen innumerables proyecciones hacia distintas áreas del cerebro².

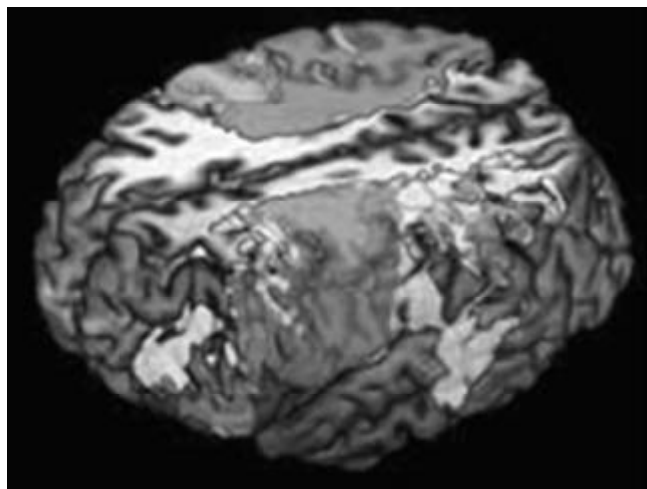


Figura 36. Mapeo funcional cerebral.

La estimulación vagal se utilizó inicialmente para la epilepsia refractaria, y en el marco de este tratamiento se observó un fenómeno interesante en relación con el estado anímico, el cual mejoró. La presunción inicial fue que esta mejoría anímica era secundaria al alivio que experimentaban los pacientes al mejorar su cuadro de epilepsia. Sin embargo, en el año 2000, Elger et al. publicaron un artículo, en donde los pacientes sometidos a esta técnica presentaban mejoría de su estado de ánimo independiente de la actividad convulsiva. En este mismo año Rush et al. realizaron un estudio en el que 30 pacientes sin historia de epilepsia y con el diagnóstico de depresión mayor fueron tratados con estimulación vagal. El 40% de los pacientes mostraron mejoría de los síntomas después de diez semanas de tratamiento. Después se hizo el seguimiento de estos 30 pacientes por nueve meses adicionales, tiempo durante el cual se mantuvo el 40% de la tasa de respuesta².

En el estudio de Rush et al. 30 pacientes experimentaron varias formas de agitación y ansiedad, además de la depresión, pero se observó que posterior al tratamiento, hubo disminución de la ansiedad en un 50% y en la agitación en un 73%².

Estimulación magnética transcranial (EMT)

Método no invasivo, el cual utiliza alambre sobrepuesto en la calota del paciente por el cual se pasa energía eléctrica, causando un campo magnético que produce una despolarización de la corteza superficial. Se ha visto que la EMT causa cambios neuroquímicos similares a los descritos con terapia antidepresiva o terapia electroconvulsiva. La EMT está siendo estudiada para terapia antidepresiva. El principal efecto adverso de la EMT repetida es la precipitación de convulsiones, secundaria al incremento de la actividad cortical³.

Procedimientos quirúrgicos invasivos

A continuación se describen las técnicas quirúrgicas disponibles en psiconeurocirugía, las cuales son de uso limitado actualmente, y aún más con el advenimiento de la neuromodulación cerebral profunda.

Cingulotomía (Figura 37)

Esta técnica quirúrgica consiste en la interrupción de fibras del giro del cíngulo, por medio de la técnica

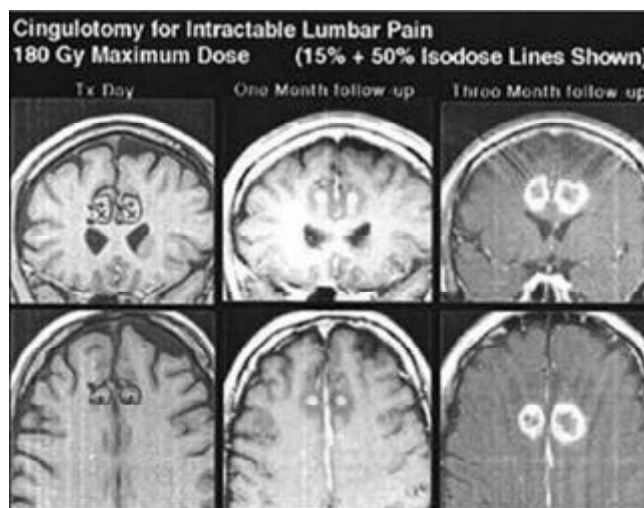


Figura 37. Cingulotomía. Resonancia cerebral en secuencias de T1 cortes coronales que pasan por el lóbulo frontal y se observa la lesión de cingulotomía.

estereotáctica, que consiste en insertar un electrodo en el objetivo calculado sobre la región anterior del cíngulo, y según el procedimiento convencional de termocoagulación por radiofrecuencia, se realiza una primera lesión durante 90 s a 85°C; tras retirar el electrodo 10mm, se realiza la segunda lesión. Con ello, el resultado final consiste en una lesión de 2 cm de longitud y 8-10mm de diámetro. Este procedimiento ha demostrado una reducción de la ansiedad. Se ha utilizado para el manejo de trastornos afectivos, estados de ansiedad crónica, TOC y dolor crónico⁵. La principal indicación de este procedimiento es el TOC que no mejora con el tratamiento médico, pero también puede ser utilizado en algunos pacientes con trastorno de ansiedad refractario al tratamiento y depresión mayor⁴.

Dentro de los efectos adversos son comunes la cefalea, las náuseas o incluso la febrícula, generalmente en las primeras 24 a 48 horas. También se describen mareos, sensación transitoria de inestabilidad en la marcha, confusión, retención urinaria y crisis epilépticas aisladas; aunque habitualmente de escasa gravedad y autolimitados, estos síntomas a veces pueden persistir durante varias semanas. No se ha observado de forma significativa deterioro cognitivo ni del comportamiento después de esta cirugía.

En estudios que se han realizado con esta técnica, no se ha encontrado evidencia de déficit

neurológico o de trastornos en el comportamiento tras la intervención. Al contrario, una comparación en las escalas Weschler de coeficiente intelectual, antes y después de la operación, demostró una ganancia significativa tras la cirugía. Esta mejoría fue notable en pacientes con dolor crónico y depresión, pero apenas detectable en aquellos diagnosticados de esquizofrenia. La morbilidad grave es extremadamente rara⁵.

Generalmente puede presentarse un periodo de latencia de tres a seis meses desde la cirugía y la presencia de mejoría clínica, tanto en la depresión como en el TOC. Los resultados de Ballantine y Giriunas mostraron una mejoría significativa global en el 62% de los enfermos, en el 64% de los pacientes con depresión mayor y en el 33% de pacientes con TOC. Estudios actuales, de tipo retrospectivo y prospectivo, que utilizan criterios evolutivos más rigurosos, demuestran que sólo un tercio de los pacientes se han beneficiado de forma significativa de la cingulotomía. Estos trabajos evidencian también que responden mejor a esta técnica los pacientes con trastornos afectivos que los diagnosticados de TOC, y que aproximadamente el 40% requiere más de una intervención^{4, 5}.

Tractotomía subcaudada

Esta técnica quirúrgica consiste en interrumpir los fascículos de sustancia blanca que conectan el córtex orbitario con estructuras subcorticales y realizar una lesión en la sustancia innominada, justo debajo de la cabeza del núcleo caudado. Este procedimiento estereotáctico inicialmente se llevó a cabo con el implante de itrio radioactivo en la región, con lo cual se conseguía una lesión de unos 2 cm; posteriormente se empleó la termocoagulación⁵. Se utiliza en el tratamiento de trastornos afectivos, TOC, estados graves de ansiedad crónica y en algunos otros diagnósticos psiquiátricos. Las indicaciones quirúrgicas incluyen los trastornos afectivos mayores refractarios al tratamiento médico, TOC y estados de ansiedad crónica⁴.

Las complicaciones observadas incluyen confusión mental transitoria (10%), crisis (2%) y cambios no deseados en la personalidad (7%). La confusión mental transitoria puede estar relacionada a edema postoperatorio (visible en imágenes de RMN) que puede durar hasta un mes. La complicación más común a largo plazo son las convulsiones^{4, 5}.

Mientras que la tasa de suicidio reportada con este procedimiento fue del 1%, en la cingulotomía se reportó una tasa del 9%⁴.

Según estudios, se ha observado mejoría en el 68% de los pacientes con depresión y en el 50% de los pacientes con TOC. En otras patologías, como la esquizofrenia, trastornos de la personalidad y adictos, no se ha demostrado efectividad notable con este tratamiento⁵.

Aunque se ha criticado el corto seguimiento evolutivo, así como aleatoriedad en las escalas de evaluación empleadas en determinados estudios, los resultados globales parecen ser similares a los de la cingulotomía, en cuanto a las patologías en las que producen mayor mejoría, y también en la baja tasa de complicaciones mayores^{4, 5}.

Leucotomía límbica

Esta técnica quirúrgica estereotáctica (por frío o por termocoagulación) consiste en combinar la tractotomía subcaudada y la cingulotomía anterior. En la primera se produce una lesión frontal ventromedial que busca interrumpir las conexiones frontolímbicas, mientras que la lesión del cíngulo busca interrumpir el circuito de Papez. Esta técnica tiene como objetivo disminuir en mayor medida los síntomas del TOC ya que se interrumpe de modo más completo el circuito límbico⁴.

Las indicaciones de este procedimiento han incluido fundamentalmente el TOC, los estados de ansiedad crónica y la depresión mayor.

Las complicaciones observadas incluyen episodios de confusión e incontinencia urinaria en el postoperatorio inmediato. También se han descrito letargia (12%), cambios de personalidad (7%) y un caso de pérdida grave de memoria. No se ha detectado deterioro mental significativo tras la intervención. Como en los otros procedimientos, la mejoría sintomática no es inmediata y se ha observado una reducción fluctuante pero progresiva de los síntomas durante el primer año de postoperatorio⁵.

Llama la atención que estudios aislados muestran la eficacia de este procedimiento en el tratamiento del Síndrome de la Tourette, especialmente cuando se encuentra asociado al TOC⁴.

Capsulotomía anterior

Esta técnica quirúrgica estereotáctica tiene como objetivo la interrupción de las conexiones frontotálámicas en el brazo anterior de la cápsula interna, entre la cabeza del núcleo caudado y el putamen. La lesión se realiza en el tercio más rostral del brazo anterior de la cápsula interna, debido a que las fibras que conectan la corteza orbitofrontal con el sistema límbico pasan por esta zona^{4,5}.

Este procedimiento se realiza habitualmente mediante termocoagulación. El tamaño de la lesión debe ser de 10-12 mm de alto y 4-5 mm de ancho⁵.

Las indicaciones de la capsulotomía incluyeron inicialmente la esquizofrenia, la depresión, los estados de ansiedad crónica y la neurosis obsesiva. Los criterios de inclusión para capsulotomía incluyen: desorden de ansiedad generalizada intratable, TOC y desórdenes de pánico de más de cinco años de duración⁴.

Las complicaciones de este procedimiento, descritas en una serie de 115 pacientes, incluyen confusión mental transitoria (86%), incontinencia (27%) y astenia (32%). Un paciente presentó hemorragia intracraneal y otro desarrolló crisis epilépticas. Es frecuente el aumento de peso (promedio de un 10%). No se han detectado trastornos cognitivos con el empleo de diferentes tests psicométricos, aunque algunos pacientes presentaron déficit⁵.

La lesión radioquirúrgica con rayos gamma ha sido utilizada para este tratamiento. Aunque existe poca experiencia con este procedimiento, su eficacia parece ser similar a aquella de la termolesión con radiofrecuencia. Las ventajas de la radiocirugía incluyen: 1) no se requiere realizar craneotomía; 2) la seguridad de los rayos gamma ha sido documentada para el manejo de condiciones neuroquirúrgicas.

En una revisión de todos los casos de capsulotomía publicados en la literatura se encontró una mejoría significativa en el 64% de los pacientes y se apreciaron los mejores resultados en el TOC y la depresión⁴.

Hipotalamotomía posteromedial

Esta técnica quirúrgica se ha utilizado en el manejo de los trastornos de conducta con agresividad; para esto se introduce un electrodo en la región posterior del hipotálamo (sector ergotrópico), estimulando la

región, con lo cual se debe producir una respuesta simpática (aumento de la presión arterial, taquicardia, midriasis), en relación con el fascículo longitudinal dorsal. Al observarse esta respuesta simpática se procede a realizar termocoagulación.

La respuesta favorable puede observarse hasta en un 80% de los casos, sin mayores efectos secundarios.

Se han observado mejores resultados al utilizarse esta cirugía en pacientes en quienes la conducta agresiva es secundaria a epilepsia⁵.

En la figura 38 se muestran los blancos de las cirugías previamente descritas.

Conclusiones

La psiconeurocirugía, como lo vimos anteriormente, podría tener sus inicios desde el periodo neolítico y si bien tuvo un periodo de auge, que incluso se reconoció con el premio Nóbel de Medicina al Dr. Egas Moniz, posteriormente, a partir de los años cincuenta se inició su caída.

El resurgimiento de la neurocirugía para desórdenes psiquiátricos resulta de múltiples factores, como lo son el desarrollo de procedimientos mínimamente invasivos, guiados con precisión mediante imágenes, dispositivos de neuroestimulación reajustables y reversibles, y la creciente identificación de los sustratos neuroanatómicos y fisiológicos del comportamiento humano y sus alteraciones⁷. Es en este marco donde la psicocirugía tiene su mayor aplicabilidad, con los avances en la neuromodulación, y en un futuro en lo referido a la neurorrestauración, la cual tratará de reparar, regenerar o de remodelar elementos neurales con mal funcionamiento o lesionados, todo esto asociado a las investigaciones en temas como las células madre, materiales bioactivos, terapia génica y la nanotecnología².

El desarrollo de estas técnicas ofrece un grado de esperanza para los pacientes con desórdenes psiquiátricos severos, resistentes al tratamiento.

Cabe destacar finalmente que la neurocirugía funcional se está expandiendo rápidamente al dominio terapéutico de los neurocirujanos, cuyas aplicaciones van más allá de los desórdenes de los movimientos, incluyendo el dolor crónico, la epilepsia, y como se ha descrito, en los desórdenes psiquiátricos⁷.

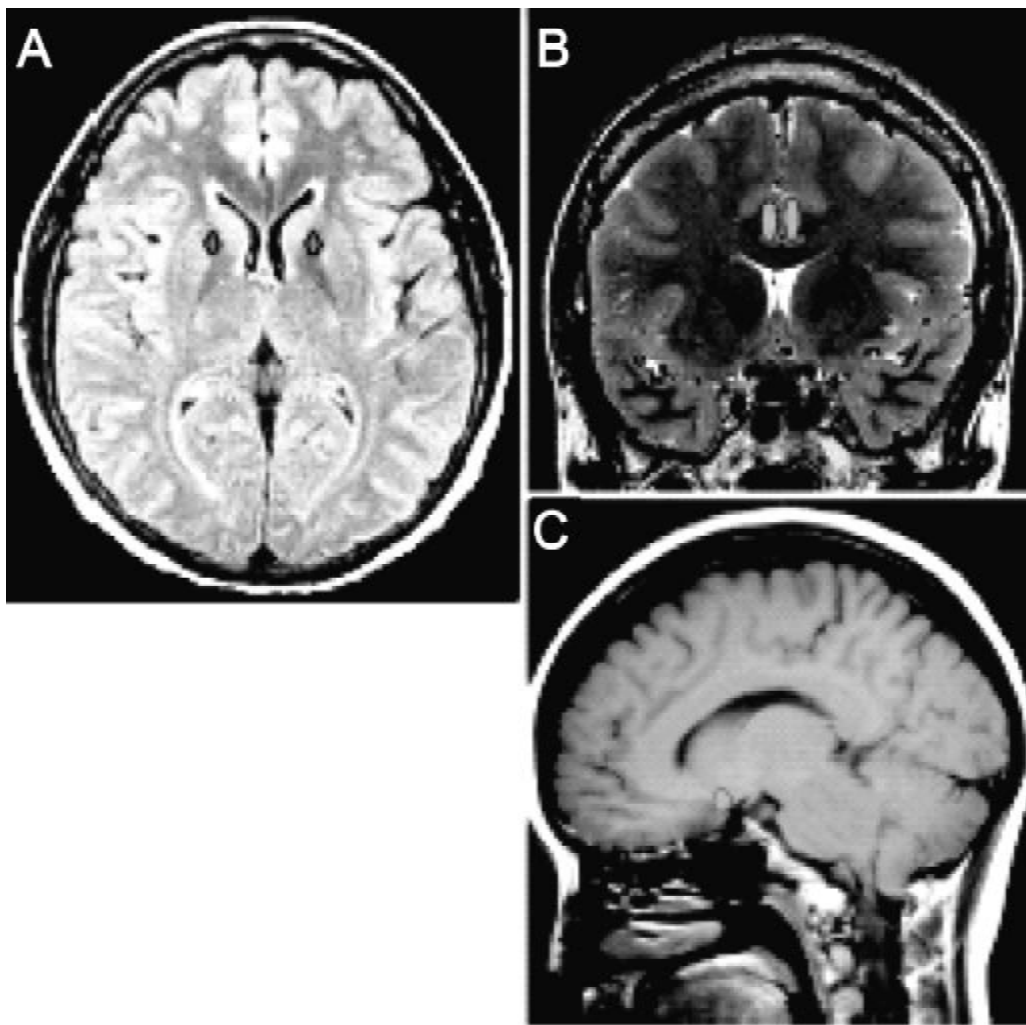


Figura 38. Imágenes de resonancia magnética que muestran los sitios blanco (en naranja) para los procedimientos psicoquirúrgicos más comunes. A. Capsulotomía anterior; B. Cingulotomía; C. Tratóctomía subcaudada estereotáctica. La leucotomía límbica es una combinación de la cingulotomía y la tratóctomía subcaudada estereotáctica. Extraído de Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution. *Neurosurgery*. 2006; 59(4): 720-733; discussion 733-739. Review.

Referencias

1. Robert Feldman, James T Goodrich. Psychosurgery: a historical overview. *Neurosurgery* 2001; 48(3): 647-657; discussion 657-659.
2. Heller AC, Amar AP, Liu CY, Apuzzo ML. Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution. *Neurosurgery* 2006; 59(4): 720-733; discussion 733-739. Review.
3. George A. Mashour, Erin E. Walker, Robert L. Martuza. Psychosurgery: past, present, and future. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48(3): 409-419.
4. Binder, Devin K, Iskandar, Bermans J. Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2000; 47(1): 9-21; discussion 21-23.
5. M. Pedrosa-Sánchez, R.G. Sola. Modern day psychosurgery: a new approach to neurosurgery in psychiatric disease. *Rev Neurol* 2003; 36(9): 887-897.
6. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, Fabriogoule C, Allard M, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 2004; 101(4): 682-686.
7. Greenberg BD, Nuttin B, Rezai AR. Education and neuromodulation for psychiatric disorders: a perspective for practitioners. *Neurosurgery* 2006; 59(4): 717-719.

Nanotecnología

J. David Álvarez Villarraga*, Pablo Arbeláez Echeverri*, Juan Carlos Acevedo González**, Oscar Feo Lee***

Con el advenimiento de nuevas tecnologías y el acelerado avance de los procesos tecnológicos y científicos, se ha entrado a una nueva era de la historia considerada como la era nanotecnológica. El desafiado interés del ser humano por desarrollar elementos cada vez más efectivos, específicos, y menos deletéreos en las actividades de la vida diaria ha generado que surja este nuevo elemento tecnológico. Se propone que este nuevo tipo de tecnología permita al ser humano reconstruir y fabricar su mundo molécula por molécula, adecuar y entender los más ínfimos procesos de la infinita complejidad de los seres humanos y sus interacciones con su medio de manera mucho más clara.

Las nuevas escalas y los nuevos materiales permiten mayor flexibilidad, durabilidad, fuerza y una gran cantidad de ventajas físicas asociadas, que han facilitado un sinnúmero de investigaciones en el campo médico en diferentes áreas tales como el tratamiento de patologías diversas, incluyendo la detección de tumores, desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, como elemento pronóstico y de monitoreo de diversas terapias entre muchas otras. En esta revisión pretendemos dar un enfoque global de este arrollador y envolvente tema de la nanotecnología, iniciando por explicar en qué consiste y cómo funciona este nuevo concepto; en una segunda parte se consideran sus potenciales aplicaciones en el campo de las

neurociencias y se valora el impacto de estas nuevas tecnologías en las mismas.

1. ¿Qué es la nanotecnología?

Una definición formal de nanotecnología fue proporcionada en 1999 y reportada por la Agencia de trabajo en nanociencia, ingeniería y tecnología en donde la definieron como: "nanotecnología concierne a los materiales y sistemas cuyas estructuras y componentes exhiben nuevas propiedades físicas, químicas y propiedades biológicas, producto de su tamaño a nanoescala"¹. El significado de NANO corresponde a una dimensión que equivale a 10 elevado a la -9 metros, lo que es equivalente a decir que un milímetro contiene 1.000.000 de nanómetros; pero este concepto es sólo un punto en la escala de medidas, por lo cual Charles Markus, de la Universidad de Harvard, definió unos rangos en tamaño que comprenden desde 1 a 100 nm, que postuló con el nombre de la mesoescala nanotecnológica, en donde los elementos y componentes que fluctuaran dentro de este rango serían conocidos como elementos nanotecnológicos.

Para comprender la magnitud de este concepto basta con conocer que el tamaño de un pelo es de aproximadamente 150.000 nm y que esta es una de las estructuras de menor tamaño que el ojo humano es capaz de percibir (Figura 1).

Cuando se manipula la materia en el rango de la mesoescala ella demuestra fenómenos y propiedades físicas totalmente nuevos y asombrosos que en las escalas convencionales serían inimaginables; a esta escala la rigen las leyes físicas y mecánicas cuánticas, que en términos generales podrían terminar rigiendo las leyes físicas y mecánicas de la materia a macroescala; es decir este tipo de tecnología permite conocer el intrincado mundo molecular y emitir nuevos conceptos y leyes aún no descritas, que podrían

* Interno de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio.

** Neurocirujano Especialista en Neurocirugía Funcional, Manejo de Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Miembro Consultor Departamento de Cirugía Fundación Santa Fe de Bogotá, Miembro Clínica del Dolor Instituto de rehabilitación y Electrodiagnóstico. Bogotá-Colombia.

*** Neurocirujano Unidad de Neurocirugía Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

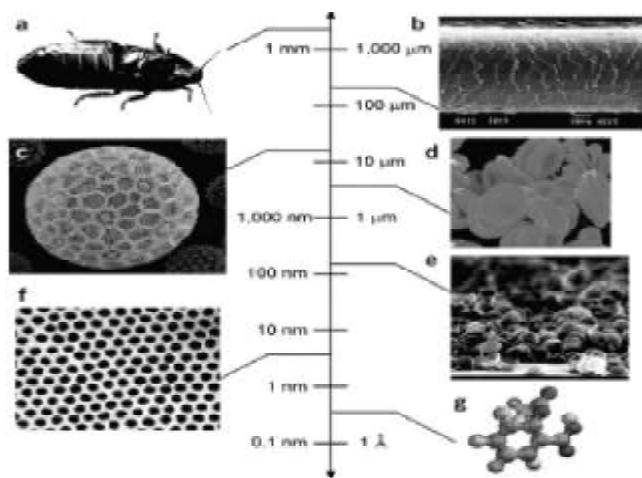


Figura 1. Tamaño relativo de objetos pequeños: (A) Cucaracha. (B) Pelo humano. (C) Grano de polen. (D) Eritrocitos. (E) Agregado de paladio. (F) Nanocrystal de cobalto. (G) Molécula de aspirina².

modificar la realidad y la percepción de la materia existente actualmente.

1.1. ¿Nanotecnología: concepto nuevo?

Los diferentes profesionales en distintas áreas y en especial en el campo médico tienen un gran desconocimiento acerca de este concepto, desconocen la antigüedad del mismo y sus potenciales aplicaciones. Es objeto de esta revisión dar a conocer y entender este concepto de manera fácil y concisa.

La nanotecnología no es un concepto nuevo, de hecho el primer hombre en hablar y proponer este concepto fue el premio Nóbel Richard Feynman quien, en diciembre 29 de 1959, habló por primera vez de la creación de estructuras tan pequeñas que permitiesen reconstruir la materia desde su inicio mismo, promoviendo así un movimiento revolucionario que muchos otros siguieron investigando de manera acelerada; es así como en 1968 Alfred Y. Cho and John Arthur en los laboratorios Bell inventan una técnica molecular conocida como epitaxia que permitía depositar en una superficie una capa fina de átomos. En 1981, Binnig y Rohrer desarrollan una técnica de escaneo microscópico que permitiese ver la imagen individual de átomos. En 1985, Robert F. Curl Jr., Harold W. Kroto y Richard E. Smalley crean una estructura conocida como las "buckyballs" que eran estructuras de solamente un nanómetro de diámetro en forma de balón de fútbol. En 1986, Arthur Ashkinand y los laboratorios de AT&T y Bell desarro-

llaron una técnica que se conoce como pinzas ópticas '*optical tweezers*', que es una técnica que permite manipular simples moléculas biológicas de tamaños nanométricos (Figura 2).

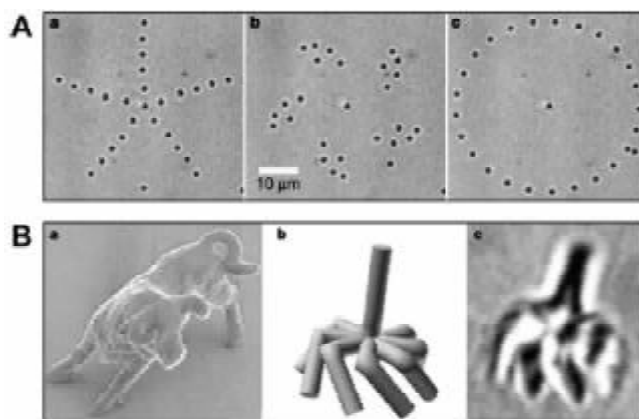


Figura 2. Manipulación molecular. (A) Esferas de poliestireno atrapadas y posicionadas voluntariamente por técnica de pinzas ópticas. (B) (a) Fina escultura a tamaño manométrico de tan solo 100 nm. (B) (b) Turbina creada y atrapada con pinzas ópticas. (B) (c) Giro de turbina suspendida en agua producto de acción de las pinzas ópticas³.

En el 2002 Morita y Sugawara de la Universidad de Osaka en Japón usan un microscopio de fuerza atómica para extraer un átomo único de sílice de una superficie y reposicionarlo con excelente precisión en otra posición, estableciendo así una nueva forma de manipulación de materia a escala nanométrica. Podríamos seguir diciendo múltiples avances y nuevas técnicas cada vez más asombrosas, pero basándonos en el objetivo principal de este artículo nos centraremos en avances en medicina.

1.2 Estructuras y componentes esenciales en nanotecnología

1.2.1 Nanopartículas. Hace referencia a partículas con un diámetro entre 1 y 100 nm (Figura 3). Existen diferentes subtipos de estas partículas como las nanopartículas poliméricas que consisten en estructuras de polímeros biodegradables que pueden cargar medicamentos o partículas en su interior (Figura 4). Dependiendo del método de preparación las nanopartículas pueden ser nanoesferas o nanocápsulas. Las nanopartículas poliméricas representan un elemento efectivo para el transporte y entrega en blancos terapéuticos específicos de diferentes elementos como lo son medicamentos, frente a las vías clásicas

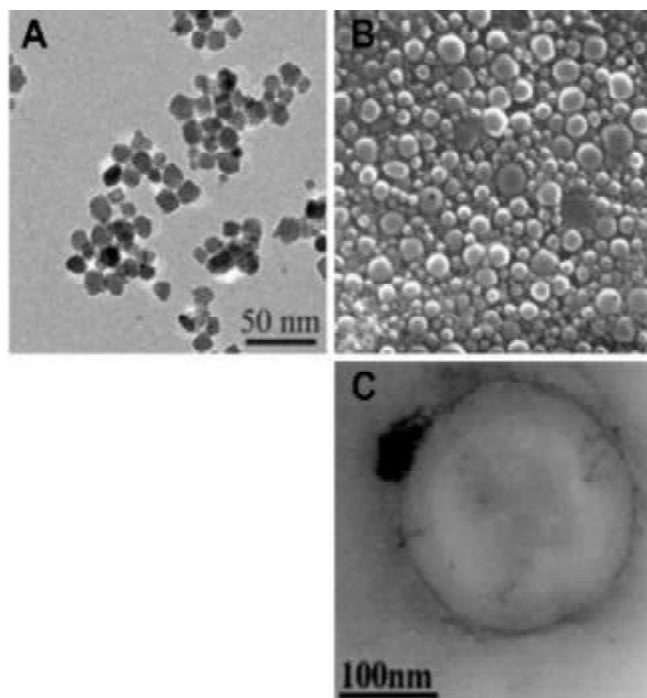


Figura 3. Imágenes de nanopartículas. (A) Nanopartículas de indio. (B) Microfotografía de múltiples nanopartículas cargadas con DNA. (C) Nanopartícula individual⁴.

de administración como lo son la vía oral e intravenosa, y básicamente esta ventaja está dada por dos elementos fundamentales:

1. Su pequeño tamaño permite una penetración directa en redes capilares.
2. Mayor acumulación del elemento en los sitios blancos debido a su recubrimiento polimérico.

Esta característica es importante ya que particularmente en el SNC el paso de distintos medicamentos se ve limitado por la barrera hematoencefálica; por ejemplo la administración de agentes quimioterapéuticos para lesiones malignas en el SNC, que necesitaban de mayores dosis sistémicas para alcanzar una dosis efectiva en el tumor, con el incremento de los efectos adversos.

1.2.2 Micelios poliméricos. Básicamente son estructuras nanométricas formadas por agregados de polímeros cuyo centro es hidrofóbico y se encuentra rodeado por un manto hidrofílico. El centro de esta estructura constituye el punto de unión de sustancias hidrofóbicas que normalmente serían insolubles en agua como medicamentos u otros elementos que

pueden ser cargados en su centro. Su carácter anfipático permite que por parte de la porción hidrofílica los medicamentos cargados en ellas recirculen y duren más, ya que minimizan la eliminación por el sistema reticuloendotelial, además las zonas tumorales al poseer un alto grado de vascularización, facilitan que estos elementos que poseen una propiedad innata de liposolubilidad traspasen mayor cantidad y más fácilmente en este blanco terapéutico.

Una ventaja adicional, valorada últimamente, es la adición de ligandos en la superficie del micelio, generando además especificidad hacia diferentes blancos. Una preparación reciente en medicamentos es la unión de medicamentos insolubles en agua como el tamoxifeno, localizándose en el centro hidrofóbico, y la colocación de ligandos como anticuerpos conjugados antitumor, lo que ha demostrado funcionar efectivamente en tumores de ratones con alta efectividad (Figura 5). Se está utilizando esta misma propuesta para otros agentes quimioterapéuticos como doxorubicina y cisplatino.

1.2.3 Liposomas. Son estructuras en escala nanométrica producidas por hidratación de fosfolípidos. Esta hidratación permite la creación de una cavidad en su interior en donde se localizan los medicamentos o elementos a transportar, que en

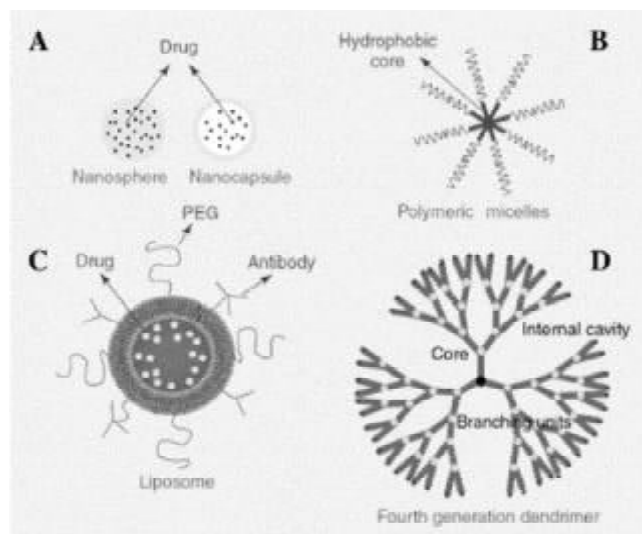


Figura 4. Dibujo esquemático de nanopartículas poliméricas diseñadas como sistema de administración de medicamentos. (A) Nanoesferas y nanocápsulas con carga de medicamentos en su interior. (B) Micelios. (C) Liposoma con medicamentos y anticuerpo de búsqueda en su superficie. (D) Dendrimeros⁵.

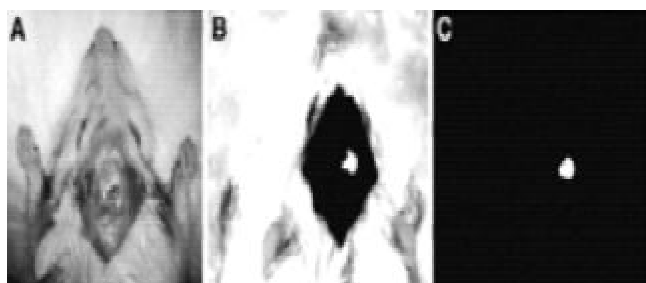


Figura 5. Imagen Multimodal (Fluorescencia magnética e infrarroja). Se usa una nanopartícula intraoperativa. El ratón tiene un Glioma que por ingeniería expresa un marcador específico. La nanopartícula se distribuye de manera exacta en la localización y presencia del tumor⁶.

comparación con otras nanopartículas permite cargar diversas moléculas, y en mayores cantidades. Este sistema ya tiene varios años en utilización; ejemplo de esto es el Doxil (liposoma cargado de doxorubicina) o ambisome, que es la anfotericina liposomal.

1.2.4 Dendrímeros. Estructura similar a los micelios pero a diferencia de estos, estas tienen una capacidad de carga mayor y sus unidades de transporte no se encuentran en su centro sino embebidas en cada una de las ramificaciones, lo cual multiplica exponencialmente su capacidad de carga. Dada esta característica no solo se ha explorado su campo de uso en oncología sino que además se potencia como elemento de transporte de medio de contraste y otros elementos.

1.2.5 Nanotubos. Con el descubrimiento en 1991 de este tipo de estructuras nanotecnológicas se multiplicó exponencialmente el campo de utilidades de este nuevo tipo de tecnología. Los nanotubos consisten en la unión de átomos de carbono dispuestos de forma regular y simétrica, que constituyen macromoléculas (Figura 6). La manipulación de estos átomos y su configuración permite que este elemento simple genere la creación de estructuras de mayor dureza y flexibilidad en comparación con los materiales conocidos actualmente. Es así como un nanotubo puede tener mayor dureza y resistencia que un diamante a pesar de tener la misma composición química.

Utilidades de los nanotubos

Nanopinzas. La unión de dos nanotubos que se someten a cambios de voltaje genera modificación estructural que según su disposición dan movimientos de apertura o cierre, dando opción de modificar partículas a nanoescala con estas pinzas (Figuras 7 y 8).

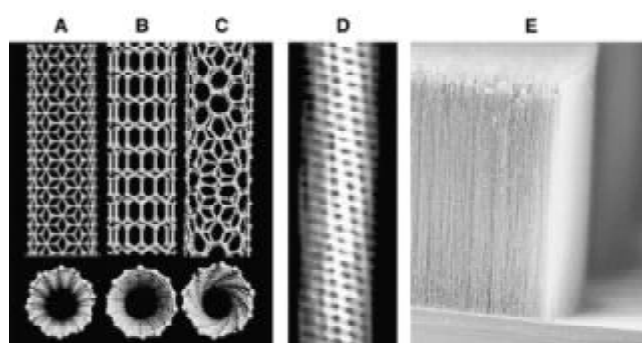


Figura 6. Imágenes de Nanotubos. Representan la construcción de bloques basados en carbón. (A) Nanotubo. (B) Disposición en Zigzag. (C) Enmallado. (D) Estructura Helicoidal de 1.3 nm vista por microscopía electrónica. (E) Imagen de un arreglo de nanotubos en forma de bosque creciente⁷, de Firstnano.com

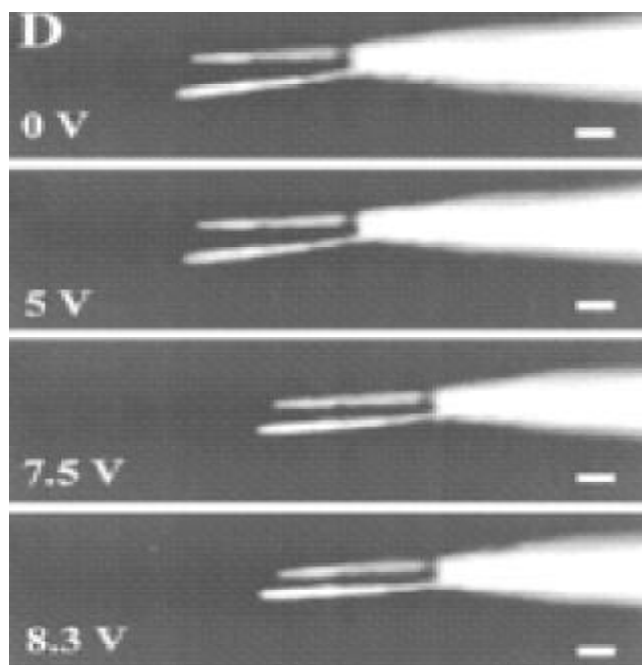


Figura 7. Imagen de una Nanopinza por microscopía electrónica. Nótese que en el extremo distal de la nanopinza hay dos nanotubos, estos al ser sometidos a cambios de voltaje abren o cierran dando el efecto pinza⁸.

Nanoestructuras. Dadas las características físicas generadas por los nanotubos, se desarrollan materiales como mallas y materiales quirúrgicos de alta durabilidad.

1.2.6 Quantum Dots. Son cristales fluorescentes a nanoescala compuestos por unos cientos de átomos. Los electrones contenidos en los Qdots cuando son excitados producen luz.

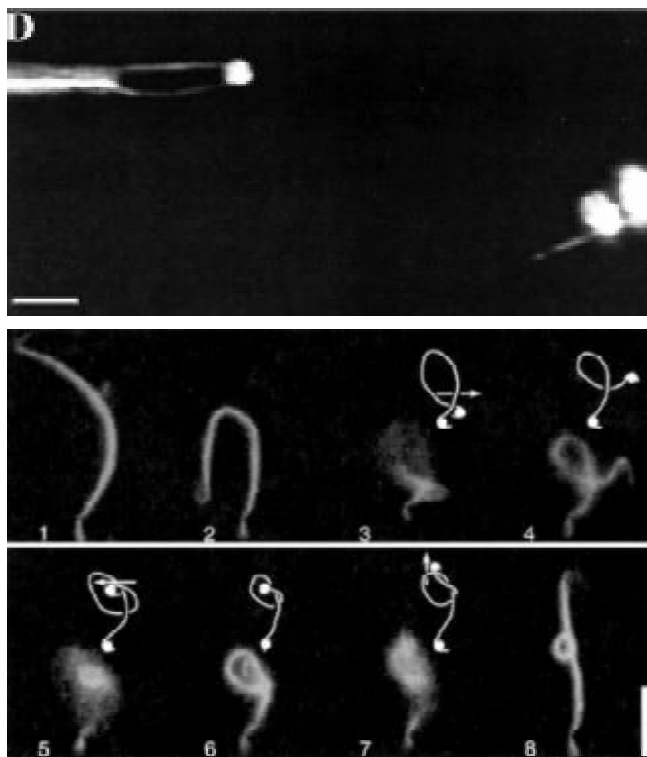


Figura 8. Imágenes de microscopía electrónica. Imagen (Superior) de nanopinza que manipula una nanopartícula de poliestireno. Imagen (Inferior) de realización de nudos con una nanopinza al manipular un filamento⁸.

Esta característica los hace especialmente útiles como un marcador biológico (Figura 9).

Una vez entendidos los conceptos fundamentales de la nanotecnología, y los diferentes elementos que la componen, es más fácil aproximarnos al sinnúmero de posibles utilidades que tiene en el campo de las neurociencias.

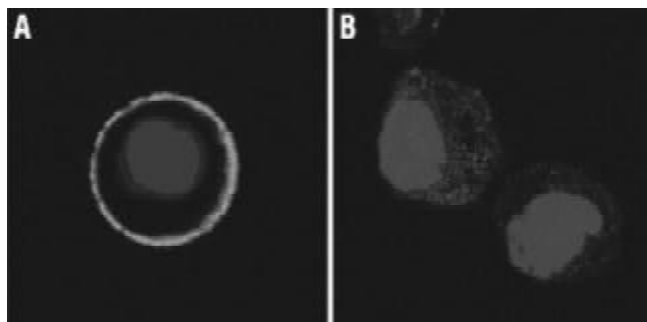


Figura 9. Marcación de Her 2 con Qdots en células cancerosas. (A) Verde Her 2 marcado con Qdots, contenido en el núcleo (azul). (B) Control con Qdots⁹.

2. Aplicaciones de la nanotecnología en la medicina

En junio del 2000, el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) realizó el tercer encuentro de Bioingeniería, el cual se llamó "Nanociencia y Nanotecnología: Dando forma a la investigación biomédica"¹⁰. El objetivo fundamental del simposio era desarrollar un mejor entendimiento de la nanotecnología y de sus aplicaciones en biología y medicina. Para esto los investigadores se centraron en ocho áreas de la nanociencia y tecnología que fueran de gran importancia para la biomedicina:

1. La síntesis y uso de nanoestructuras.
2. Aplicaciones de nanotecnología a los tratamientos convencionales.
3. Nanoestructuras biomiméticas.
4. Nanoestructuras biológicas.
5. Relación electrónica/biológica.
6. Dispositivos para detección temprana de enfermedades.
7. Nanoherramientas para el estudio de moléculas únicas.
8. Nanotecnología e ingeniería de tejidos.

Desde entonces la investigación en este campo ha aumentado tanto que en el 2002 el NIH anunció un programa de cuatro años para la aplicación de nanociencia y nanotecnología en medicina, el cual actualmente cuenta con más de 30 grupos de investigación en nanociencia a escala mundial.

El NIH entra a definir Nanomedicina como la intervención médica altamente específica a escala molecular para diagnosticar y curar enfermedades o reparar tejidos dañados.

2.1 Progresos recientes en aplicaciones a la medicina

Día a día se van abriendo nuevos campos de aplicación para la nanotecnología en la medicina; es así como, por ejemplo, nanopartículas como los quantum dots han mejorado la investigación sobre interacciones moleculares¹¹ y sobre imágenes diagnósticas; vehículos a nanoescala para transporte de medicamentos, incluyendo dendrímeros, liposomas y nanoesferas tienen el potencial de llevar drogas antineoplásicas a los sitios de los tumores¹²⁻¹⁵.

En la tabla 1 se muestran diferentes nanopartículas con sus posibles aplicaciones en la medicina.

La ruta de administración para las nanopartículas ya no sólo es por vía intravenosa, ya se han logrado aplicar por vía subcutánea, inhalatoria, sublingual y oral.

Variables como la polaridad, el pH, el tamaño, la hidrofobicidad, los ligandos, la fuerza tensil y la bioabsorción pueden ser modificadas basados en el tiempo y lugar del cuerpo en el que deseamos que la nanopartícula actúe.

La primera aparición de la nanotecnología fue en el campo de imágenes diagnósticas y en el diagnóstico clínico. Por ejemplo, la FDA ya autorizó el uso de nanopartículas para mejorar la sensibilidad y especificidad para la RNM¹⁷. La incorporación de NEMS (sistemas nanoelectromecánicos) y sondas biomoleculares para pruebas diagnósticas permite menor cantidad de muestra para la toma de exámenes del paciente y son más efectivos para la detección de enfermedades¹⁸.

Entre otros nanodispositivos, las nanopinzas, por ejemplo, pueden ser usadas para manipular moléculas como el ADN y filamentos de actina¹⁹. Las nano-

agujas, por otra parte, pueden usarse para llevar moléculas dentro de células²⁰, y otras nanopinzas a mayor escala podrían usarse para toma de muestras transcutáneas o depósito de medicamentos en zonas específicas del cuerpo²¹.

Los láser de femtosegundos pueden disecar cromosomas humanos o hacer ablación de blancos intracelulares como organelos dañados, el citoesqueleto o un blanco específico del genoma.

De estos ejemplos se desprende que el campo de aplicación en medicina de la nanotecnología es muy variado y virtualmente infinito.

En la tabla 2 se muestran las aplicaciones actuales de nanodispositivos en el campo de la medicina. Desde manipulación intracelular, pasando por la aplicación de moléculas intracelulares e intranucleares sin dañar la célula, nano cirugía de célula única hasta monitoreo de procesos biológicos in vivo.

Barrera hematoencefálica

Uno de los mayores obstáculos que se han tenido para las terapias psiquiátricas y neurológicas ha sido la barrera hematoencefálica; sin embargo, la nanotecnología y sus aplicaciones podrían terminar con

Tabla 1. Ejemplos de nanopartículas

Nanopartícula	Descripción	Aplicación
Óxido de hierro	Superparamagnéticas y de monocristales.	Agentes de medios de contraste para tumores en SNC, inflamación, transporte de medicamentos.
Dendrimeros	Nanopartículas conjugadas con moléculas blanco.	Entrega de medicamentos a blancos.
Micelios	Partículas con centro hidrofóbico y superficie hidrofílica.	Entrega de medicamentos a blancos.
Liposomas	Vesículas compuestas por fosfolípidos.	Transporte de medicamentos y genes.
Nanoesferas	Matriz polimérica de tamaño nanométrico.	Transporte de medicamentos, quelación, agente de contraste.
Nanocápsulas	Envoltura nanométrica recubriendo centro vacío.	Transporte de medicamentos.
"Bucky balls"	Molécula de 60 carbonos organizada esféricamente.	Neuroprotección.
Quantum dots	Partículas capaces de contener una pequeña cantidad de electrones.	Ensayos biomoleculares. microscopía fluorescente.
Nanotubos	Partículas de carbón dispuestas en forma de tubo.	Biomateriales: mallas, nanopinzas, chips, etc.

Modificado de Referencia 16. Elder J: Neurosurgery In The Realm Of 10-9, Part 1: Stardust And Nanotechnology in neuroscience neurosurgery 2008; 62: 1-20.

Tabla 2. Ejemplos de aplicaciones actuales de nanodispositivos¹⁶.

Nanodispositivos	Descripción	Aplicación
Nanopinzas	Nanotubos de carbón configurado como pinzas.	Cirugía intracelular, manipulación molecular.
Nanoagujas	Aguja a nanoescala unida a un microscopio de fuerza atómica.	Inyección de moléculas intracelular o intranuclear sin daño celular.
Láser de femtosegundos	Láser de pulsos ultracortos.	Ablación selectiva o manipulación de blancos genéticos.
Nanobásculas	Básculas y resonadores de tamaño nano.	Traduce un evento biomecánico en una señal electromecánica.
Nanoensayos	Detección de genes y expresión de proteínas.	Biosensores para muestras pequeñas, diagnósticos.
Nanocables	Circuitos eléctricos semiconductores de carbón a	Microchips, microprocesadores, detección biomolecular.
Nanotubos	Conglomerados de átomos de carbono que forman tubos.	Microchips, microprocesadores, detección biomolecular.
Nanosondas, nanobiosensores	Sondas con sensores biológicos para moléculas.	Monitoreo de procesos biológicos in vivo.

este problema. Las nanopartículas, que son de los primeros inventos de la nanotecnología en entrar a la práctica clínica, pueden ser usadas como agentes para el transporte de medicamentos que previamente no cruzaban la barrera hematoencefálica. Al mismo tiempo se están desarrollando modelos de cultivo celular de barrera hematoencefálica que dan luces a los investigadores sobre cómo diseñar nuevos métodos para transportar agentes tanto diagnósticos como terapéuticos a lesiones intracraneales.

2.2 Detección biomolecular

Existen muchas ventajas para usar nanoestructuras como agentes para la detección biológica. Muchos ensayos realizados basándose en nanomateriales han mostrado una mayor sensibilidad y especificidad, así como selectividad y practicidad cuando se comparan con otros métodos de biodiagnóstico convencionales. Las características que hacen que los nanomateriales sean escogidos sobre otros, son principalmente su pequeño tamaño (entre 1 y 100 nm), sus propiedades químicas y físicas que son consecuencia de su tamaño, su composición, su forma, sus propiedades de unión a los blancos y su significativa estabilidad estructural.

Actualmente los protocolos para la síntesis y fabricación de nanomateriales se basan en técnicas cuidadosamente detalladas para garantizar su for-

ma, tamaño y composición, de manera que se pueda tener control absoluto sobre sus propiedades; de hecho, la habilidad de rastrear las características físicas de los nanomateriales es el fundamento para su función en la biodetección y diagnóstico médico.

Por ejemplo, secuencias de ADN que son únicas para cada organismo o patógeno proveen blancos para la identificación y el diagnóstico de varias enfermedades. Con la llegada de la secuenciación de ADN por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) ahora se pueden diagnosticar muchas enfermedades; sin embargo, estas técnicas tienen muchas desventajas como son su costo, complejidad, necesidad de tiempo para su realización y falta de disponibilidad en muchos sitios. También ahora existen métodos para el diagnóstico de enfermedades específicas y algunos tipos de cánceres, midiendo concentraciones de ciertas proteínas; sin embargo, los sistemas actuales solo identifican anomalías cuando los niveles de estas proteínas han excedido un umbral muy alto, y generalmente la enfermedad de base está significativamente avanzada. Por esta razón es que se necesitan métodos más sensibles para permitir la detección temprana de una enfermedad y asimismo iniciar un tratamiento temprano.

2.2.1 Detección de ADN usando nanopartículas. Se basa en un sistema altamente sensible basado en chips, que se ha denominado ensayo

escanométrico; está compuesto de un oligonucleótido modificado, una nanopartícula de oro como sonda y el ADN blanco; fue desarrollado por Mirkin et al²². De esta forma se demostró la detección del gen MTHFR de tan solo 20 microgramos de ADN humano, también se detectó el gen mecA del estafilococo meticilino-resistente (mecA es el gen que le confiere la resistencia a la meticilina). Por lo tanto esta habilidad de detectar ADN genómico tanto humano como de agentes infecciosos sin la necesidad de amplificación por PCR, le confiere una ventaja para la realización de diagnósticos en el campo clínico.

En la tabla 3 se demuestran diferentes nanopartículas que tienen la capacidad de detección de ADN y que servirían como potenciales métodos diagnósticos en el campo clínico.

2.2.2 Detección de proteínas usando nanopartículas. Las técnicas de detección de proteínas usando nanopartículas se basan típicamente en la capacidad de unión del complejo nanopartícula-anticuerpo a la proteína de interés.

En un ensayo diseñado para detectar el antígeno prostático específico (PSA), la proteína se detectó en concentraciones seis veces menores que las que se pueden detectar actualmente con las técnicas convencionales (ELISA)²³. Con este mismo método, proteínas que marcan enfermedades como cánceres de próstata, seno, enfermedad de Alzheimer y VIH podrían ser detectadas en niveles actualmente inalcanzables.

2.3 Nanotecnología en imágenes médicas

2.3.1 Los Quantum Dots (qdots). Son un diferente tipo de nanopartículas que son capaces de contener un pequeño número de electrones. Tienen una característica particular y es que emiten luz en una variedad de amplitudes de onda específicas (Figura 9) por la excitación de los electrones. El tamaño del qdot determina la amplitud de onda y por lo tanto el color de su luz emitida, por lo que es posible utilizar muchos quantum dots diferentes al mismo tiempo. Tienen una gran cantidad de potenciales aplicaciones, incluyendo la detección de biomoléculas específicas (Figura 10), pueden revelar nueva información sobre la anatomía y fisiología celular, entre otros.

2.3.2 Nanopartículas magnéticas. Se han usado para detectar ADN, proteína, enzimas y virus; sin embargo, se han vuelto muy importantes como medios de contraste en RNM. Las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPIOs por sus siglas en inglés) se magnetizan cuando se colocan en un campo magnético. Existen formas comerciales de estas como lo son Lumirem, Endorem y Combindex entre otras. Recientemente se han descubierto formas que exhiben linfotropismo, lo cual se ha comenzado a usar para detectar metástasis linfáticas clínicamente ocultas en pacientes con cáncer de próstata; sin embargo, por este mismo mecanismo lo podrían hacer para muchos otros tumores. Esto es importante porque detectarían metástasis que en el momento no son detectables con otros métodos como RNM con-

Tabla 3. Aplicaciones de la nanotecnología en el diagnóstico médico¹⁶.

Derivado nanotecnológico	Función	Características
Nanopartículas de oro	Detección de ADN.	Test rápido con lectura óptica simple.
Nanopartículas de sílice	Detección de ADN.	Análisis del ADN tipo "sandwich".
Ensayos escanométricos usando sondas de oro	Detección de ADN.	Aumenta 100 veces la sensibilidad sobre ensayos convencionales
Nanoenvolturas de oro	Detección de ADN y proteínas.	Anticuerpos conjugados a la superficie.
Nanotubos y nanocables	Detección de ADN y proteínas.	Se funcionalizan uniéndose a anticuerpos apropiados.
Nanobásculas	Detección de genes, ARN, proteínas, bacterias, virus.	Sensores de masa altamente sensitivos, pueden funcionar con moléculas biológicas.
Nanoarreglos	Detección de ADN y proteínas.	Potencial enorme de detección múltiple de moléculas.
Nanofluidos	Detección de ADN, clasificación celular, perfil genético.	Desarrollo de chips para detección molecular.

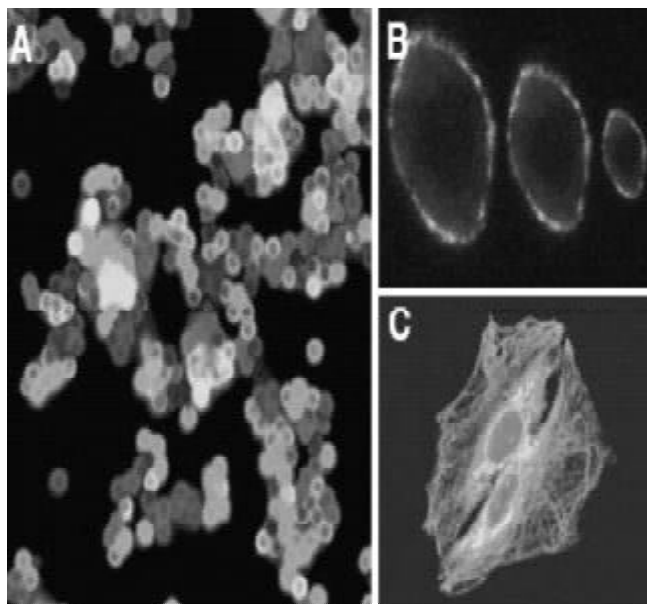


Figura 10. En esta imagen se muestran qdots emitiendo luz en diversas amplitudes de onda. A: Muestra receptores neuronales de glicina localizados por qdots conjugados con anticuerpos contra estos receptores, asociado a qdots marcados para mostrar microtúbulos. En B Qdots marcados para mostrar microtúbulos en una neurona¹⁶. En C se observan múltiples qdots marcando varias moléculas intracelulares simultáneamente¹¹.

trastado, TAC, o PET. Estudios clínicos en este respecto han mostrado que los SPIOs sólo se acumulan en ganglios que no tienen tumor; por lo tanto, áreas en ganglios linfáticos que estén reemplazadas por tumor metastásico no acumularán SPIOs por lo que estos ganglios se verán como ganglios que no captaron el contraste, con lo que según el estudio se aumenta la sensibilidad de la RNM de 4 a 100% y la especificidad hasta el 95.7% (Figuras 11 y 12)²⁴.

En el momento se están investigando estos marcadores de enfermedad metastásica en gran variedad de cánceres incluyendo de seno, renal, vejiga, uterino, rectal, pulmón, cerebro y cuello²⁶⁻²⁹.

Además de ser usados como biosensores y marcadores de cáncer, se están usando como agentes imagenológicos para detectar enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes sintomáticos³⁰, como marcadores de inflamación y angiogénesis³¹.

De interés particular para esta monografía es el uso de nanopartículas magnéticas para las imágenes y marcación de neoplasias intracraneales^{32,33}.

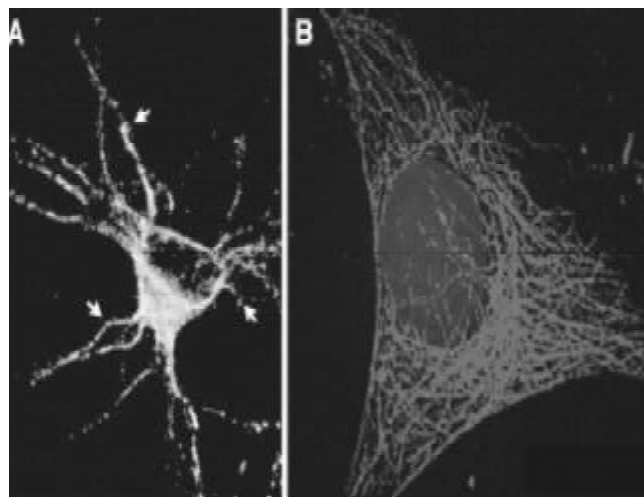


Figura 11. Esta imagen muestra el mecanismo de acción de las SPIOs linfotrópicas. Muestra cómo son inyectadas de forma intravenosa, su extravasación, el posterior transporte a los vasos linfáticos, y dentro de los ganglios linfáticos son internalizados por los macrófagos, para ser detectados por la RNM.²⁵.

Un estudio muy interesante investigó el uso de estas partículas como agentes imagenológicos de forma intraoperatoria y postoperatoria; en este estudio, células gliales malignas fueron estereotácticamente implantadas en los ganglios basales de ratones; dos semanas después, se inyectaban las nanopartículas magnéticas de forma IV y se tomaba una RNM en la que se demostraba un gran tumor intracraneal. Después de la craneotomía se intentaba una resección intencionalmente parcial del tumor y se tomaban RNM postoperatorias que revelaban tumor residual. Como comparación, después de la administración del gadolinio como contraste, había una gran captación de la que no se podía diferenciar cuál era por tumor y cuál derivada de la manipulación en cirugía.

Es posible, entonces, que el uso de este tipo de partículas sea útil como contraste intraoperatorio como una forma de detectar tumor residual, sin imágenes superpuestas, confusas o zonas de realce con contraste producidas quirúrgicamente que son problemáticas con el uso de medios de contraste paramagnéticos convencionales (Figura 13).

Otro estudio se realizó usando una nanopartícula multimodal que servía como medio de contraste para RNM y como sonda óptica intraoperatoria. En este estudio usaron una nanopartícula magnética unida a un marcador fluorescente (Cy5.5). En el modelo

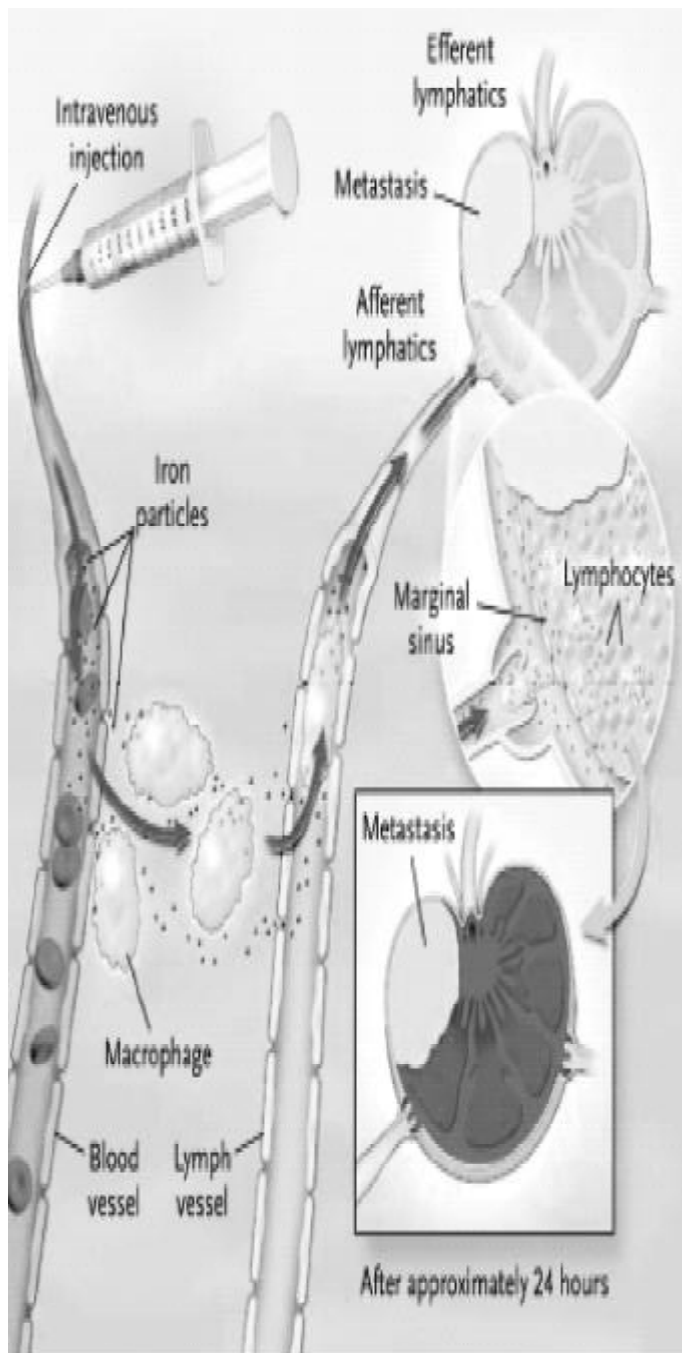


Figura 12. En esta imagen se muestran metástasis clínicamente ocultas mediante SPIOs. En el panel A se muestra la reconstrucción en tres dimensiones de la próstata, los vasos ilíacos y ganglios metastásicos (rojos) y normales (verdes). Hay un nódulo maligno (flecha delgada) junto a un nódulo normal (flecha gruesa). En el panel B se muestra RNM convencional evidenciando que la señal de los nódulos es idéntica y son del mismo tamaño. En el panel C, se muestran los SPIOs demostrando captación en los ganglios metastásicos. En el panel D se muestra una marcación con nanopartículas fusionada con una imagen de TAC mostrando la distribución espacial de metástasis en un paciente con Ca de próstata y en el panel E se muestran metástasis ganglionares solitarias (rojo) junto a ganglios normales (verde)²⁵.

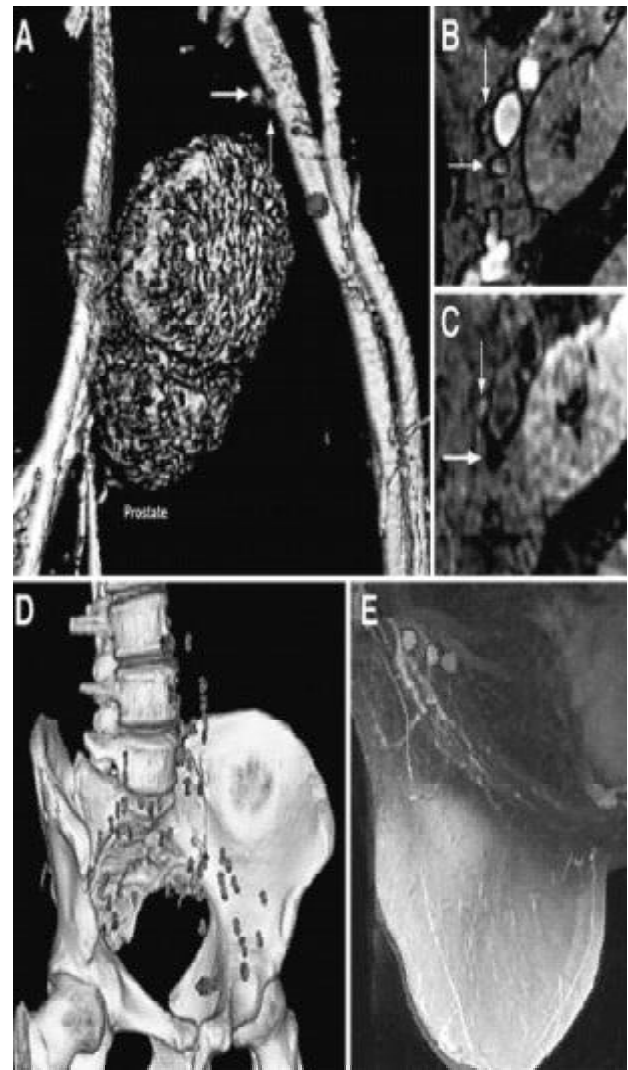


Figura 13. En esta imagen se muestran las nanopartículas como agentes imaginológicos intraoperatorios, en el panel A se muestra el realce 16 horas después de la administración de la nanopartículas en RNM secuencia T1; en el panel B se muestra el control después de la resección intencionalmente parcial con cambios postoperatorios, y en el panel C, se evidencia realce después de la administración de gadolinio que hubiera sido indistinguible para realzar el tumor residual³⁴.

experimental se alteraban genéticamente células de gliosarcoma de rata para que expresaran una proteína verde fluorescente (GFP) y eran inyectadas intracranalmente en las ratas. Después de un tiempo de crecimiento del tumor, las ratas eran inyectadas con las nanopartículas marcadas y se les tomaba RNM que demostraban claramente la presencia del tumor intracranial. Se les realizaba después craneotomía y se retiraba el tejido sobre el tumor, en ese momento se realizaban imágenes

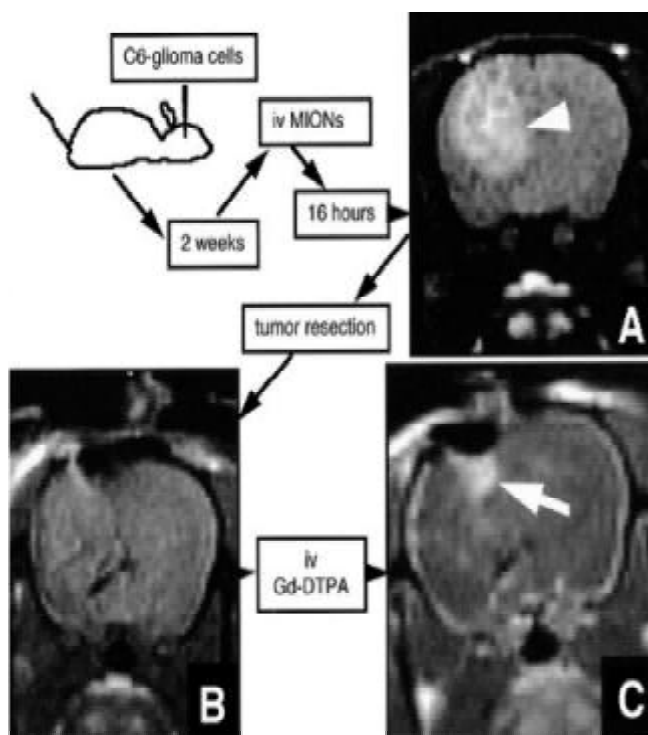


Figura 14. Imágenes de RNM de neoplasias intracraneales con USPIO (nanopartículas ultrapequeñas superparamagnéticas de óxido de hierro). En el panel A se demuestra una lesión pequeña temporal izquierda que realza con gadolinio en la secuencia T1 (resultado de patología: oligodendroglioma), en B después de la administración de USPIO se evidencia la lesión temporal izquierda de mayor tamaño y adicionalmente se evidencian dos lesiones pequeñas bilaterales que no se captaban con el gadolinio. En C, es una RNM con gadolinio donde se demuestra que no hay realce en la zona temporal posterior izquierda (marcada con un círculo), en D se administraron USPIO y se demostró otra lesión en la región temporal posterior izquierda que no captó el contraste con gadolinio. En E se muestran imágenes intraoperatorias que demuestran lesiones que realzan con nanopartículas en el lóbulo temporal izquierdo, y en F se muestra una RNM con gadolinio cinco meses después como seguimiento, demostrando un nuevo tumor que realza que no se había visto en las RNM preoperatorias (A y C). Se resalta que tres de las nuevas lesiones que realzaron con gadolinio se desarrollaron en áreas donde las nanopartículas ya habían mostrado lesiones en los RNM iniciales³⁵.

especiales en donde se visualizaba perfectamente delimitado el tumor según la fluorescencia.

Este estudio demostraba la posibilidad de utilizar nanopartículas multimodales como un método intraoperatorio para localizar el tumor en tiempo real.

Por último, otra nanopartícula ultrapequeña fue evaluada en las imágenes de pacientes con tumores malignos de forma pre y postoperatoria. Todos los pacientes tenían tumores que realzaban en las RNM iniciales; sin embargo, en muchos de estos pacientes

había áreas del tumor que no realzaban con gadolinio pero sí con la nanopartícula. De hecho, las nanopartículas mostraron regiones extendidas de los tumores o nuevas lesiones juntas que no se detectaron en las RNM.

En las imágenes de seguimiento obtenidas cinco meses después, el realce con gadolinio se obtuvo en las zonas previamente detectadas por las nanopartículas; este estudio una vez más confirmó que las nanopartículas pueden ser usadas para identificar tumor residual de forma postoperatoria sin la necesidad de readministrar otro medio de contraste. El mecanismo por el cual las nanopartículas muestran una señal prolongada en la RNM parece ser por una vida media de aproximadamente unas 24 a 30 horas para salir de la barrera hematoencefálica, seguida de una internalización por parte de las células reactivas (en este caso astrocitos y microglia).

2.3.3 Reparación de axón único. Otro nuevo campo de acción para la nanotecnología en neurocirugía se da en los intentos para reparar nervios únicos o axones únicos (Figura 15). Para esto, sin embargo, la tecnología hasta el momento utilizada ha sido en microescala, ya que la nanoescala es muy pequeña para la reparación a este nivel. Por el momento se sabe que cuando existe una lesión de axones del sistema nervioso periférico que se mantienen contenidos en sus vainas endoneurales se pueden regenerar en un proceso lento, para volver a unirse y mantener funcionalidad; sin embargo, en situaciones reales en la práctica, el daño del tejido va mucho más allá, lo que no permite una regeneración funcional exitosa. Otro problema que pasa es que las neuronas se pueden morir al dejar de recibir estímulos retrógrados y el tejido denervado se puede volver atrófico. Sin embargo, también se sabe que en el sistema nervioso central no existe una buena regeneración axonal en parte debido a proteínas inhibitorias asociadas con la mielina y por otra parte a proteoglicanos en el sitio de la lesión.

Para este fin se ha diseñado una teoría en la que resultaría posible reparar axones únicos por medio de un axón donante, al unirlo a los extremos del axón lesionado o si la lesión lo permite, sin necesidad de donante, aproximando los extremos del axón y fusionando los segmentos para reparar el axón dañado.

Para este propósito un grupo de investigadores de la universidad de California crearon micro herra-

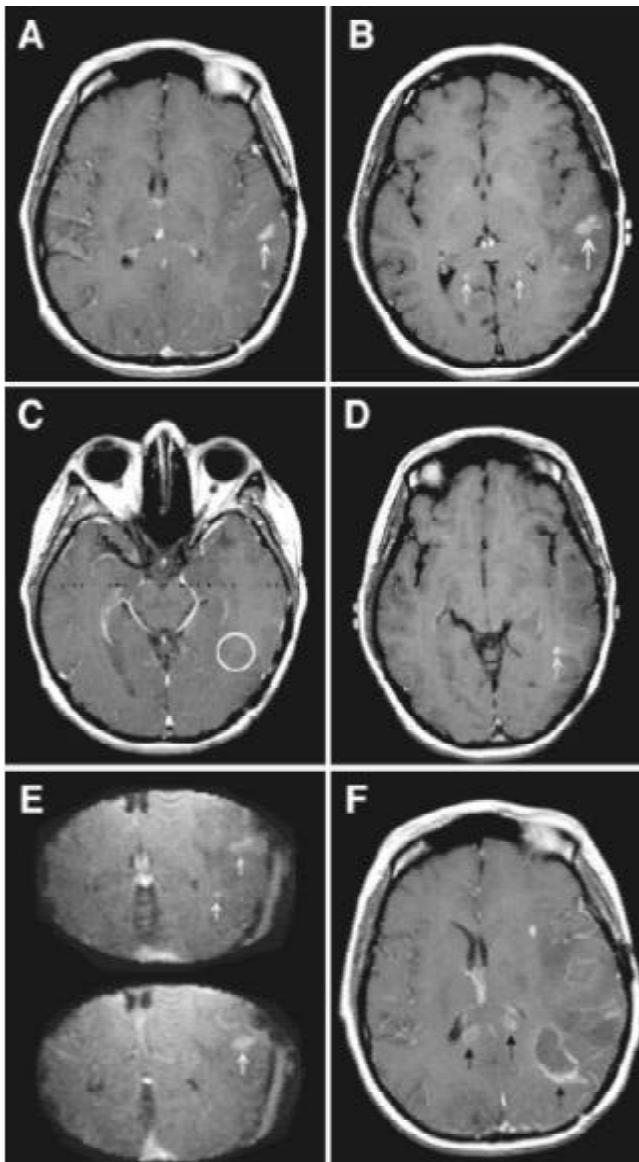


Figura 15. En esta figura se demuestran los dos tipos esquemáticos para reparación axonal. En el panel A se demuestra la lesión axonal, se procede a retirar el segmento axonal lesionado, en el 2, un segmento de axón de un donante se pone en el sitio de la lesión y en 3 se fusionan para reestablecer la función. En el panel B, se muestra un axón en donde se permite movilizar los extremos para realizar una fusión sin necesidad de axón donante³⁶.

mientas capaces de cortar axones únicos de manera muy precisa (Figura 16).

Para continuar con el experimento, los investigadores manipulan los axones usando dielectroforesis, que consiste en el movimiento de objetos pequeños polarizables por medio de microelectrodos. Este proceso se utiliza para poder alinear los axones para la posterior fusión (Figura 17).

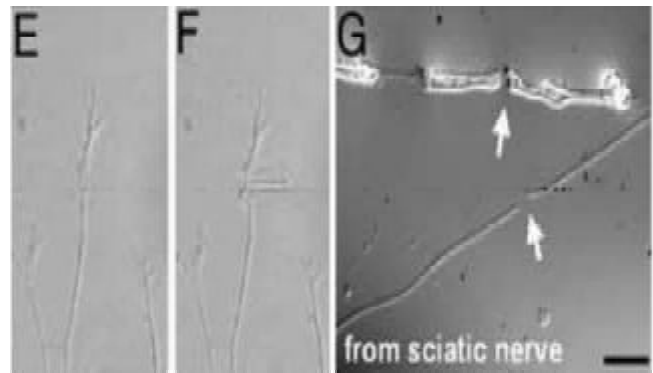


Figura 16. En esta imagen Panel E, se evidencia un axón antes de ser cortado, en F el mismo axón después de ser cortado, y en G son ejemplos de axones de nervios mielinizados y no mielinizados de ratón que han sido cortados³⁶.

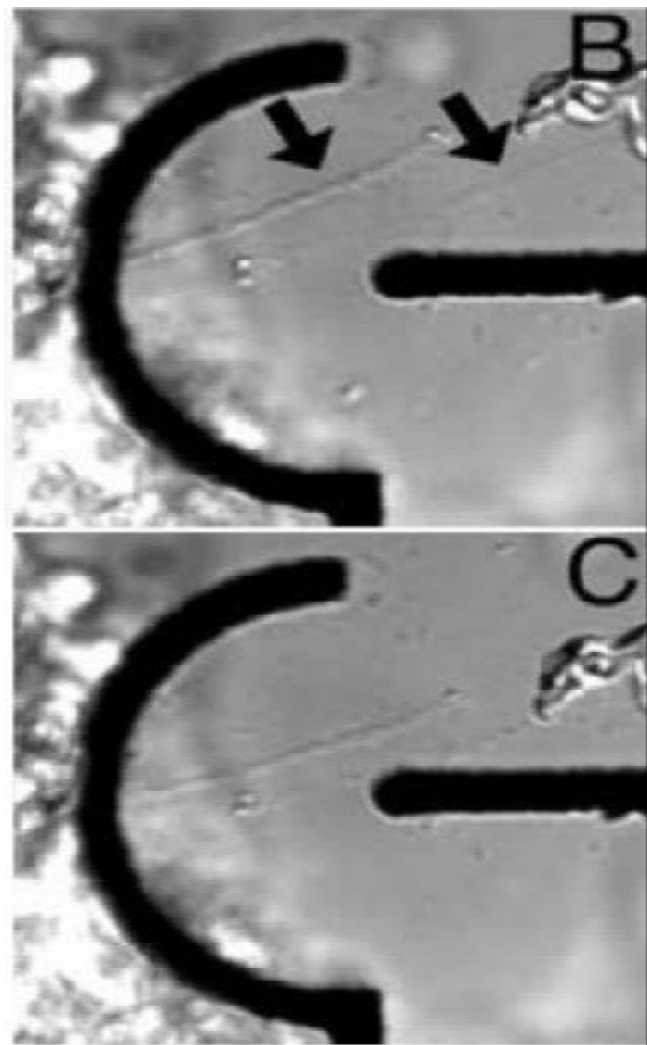


Figura 17. En esta figura panel B se muestran los microelectrodos en negro, uno en forma de C y otro horizontal, antes de activar la corriente, y en panel C, después de activar la corriente se observa el movimiento del axón acercándose al microelectrodo horizontal³⁶.

Después viene el siguiente paso que es la fusión axonal y se realiza por electrofusión (Figura 18).

De esta forma se dan luces sobre una nueva forma de reparación axonal a microescala, en la que todavía existen muchas dudas. Sin embargo, se han propuesto algunas directrices en las que podrían basarse para utilizar estos métodos en práctica clínica, como por ejemplo que el tiempo que debe pasar entre la lesión del sistema nervioso periférico y su reparación debe ser entre 24 y 48 horas; también se plantea que los nervios donantes pueden ser autólogos por ejemplo del nervio sural y que los axones deberían ser expuestos utilizando enzimas para remover la mielina. Una pregunta que se ha planteado es cuántos axones necesitan repararse, y para ello los investigadores responden proponiendo la teoría de la plasticidad por la cual sugieren que no es necesario reparar todos los axones, y que por medio de la plasticidad los axones reparados se encargarían de las funciones de los que no se repararon.

Hay muchas otras preguntas que podrían responderse de manera favorable sobre este procedimiento y son, por ejemplo, la posibilidad de utilizarse en lesiones axonales del sistema nervioso central, sobre la remielinización de estos axones, de cuál axón escoger para reparar, etc.; sin embargo, hasta el momento no se pueden responder y todavía falta mayor investigación en este campo para poder aplicar estos conocimientos y avances en la práctica clínica.

2.3.4 Avances en reparación del SNC y neuroprotección. El daño focal en el SNC puede ser secundario a múltiples causas incluyendo trauma, ACV, neoplasias, entre otras. La propagación del daño en el SNC puede ocurrir como resultado de lesión por radicales libres; para este tipo de daño, se ha comprobado que las "buckyballs" hidroxiladas han demostrado ser útiles como agentes neuroprotectores, revelando capacidades antioxidantes y de neutralización de radicales libres; de esta forma disminuyen la excitotoxicidad y la apoptosis neuronal³⁷ (Figura 19).

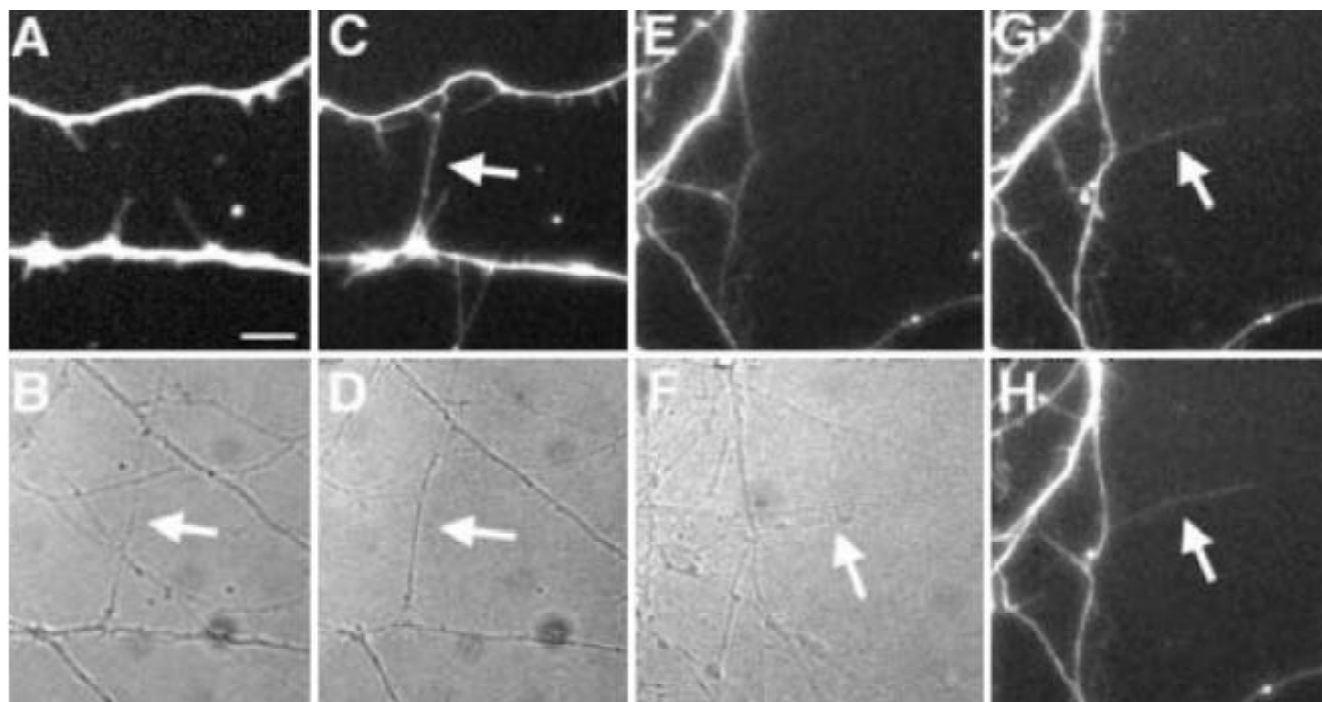


Figura 18. La figura muestra la electrofusión de los axones. Se demuestra por el esparcimiento entre los axones de una proteína verde fluorescente (GFP por sus siglas en inglés) Para esto los investigadores tomaron axones de un cultivo de retina. En el cuadro A se muestran dos axones separados que exhiben la GFP, en el cuadro B son los mismos axones en un campo más claro, la flecha resalta un axón que va a comunicar estos dos axones; en el cuadro C se evidencia la aparición de la GFP en el axón anterior después de 20 minutos de la electrofusión; el cuadro D muestra el mismo axón que en C; en el cuadro E se demuestran los axones marcados con GFP, en F se demuestra una imagen más clara del mismo campo y la flecha señala axones no marcados; en G se ve que después de un minuto de electrofusión, aparece GFP en un axón no marcado antes, y en el cuadro H se demuestra ese axón 15 minutos después de la fusión exhibiendo la proteína GFP³⁶.

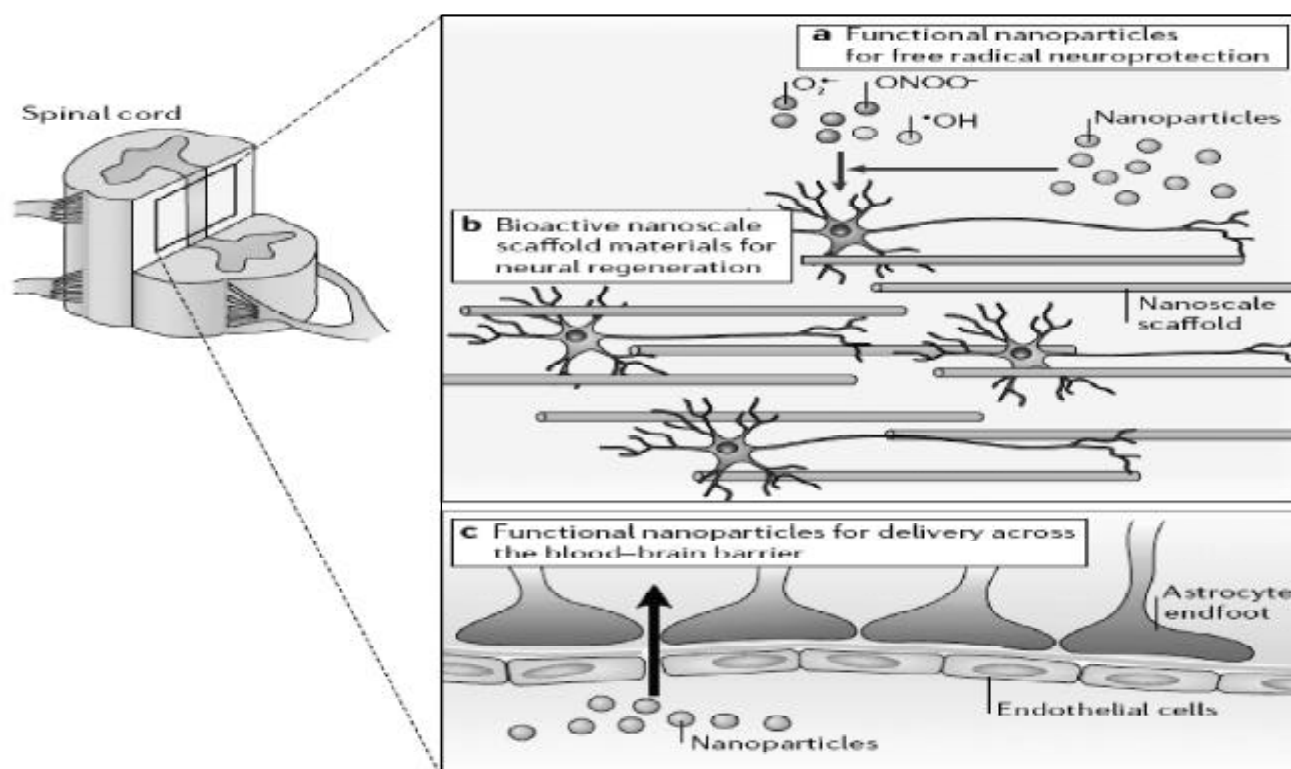


Figura 19. La nanotecnología puede ser usada como elemento para revertir los procesos naturales de la enfermedad. (a) Nanopartículas que proveen neuroprotección limitando los efectos de los radicales libres producidos después de un trauma. (b) Desarrollo y uso de andamios nanodiseñados que proveen sostén físico y bioactivo a la matriz extracelular, dando un medio adecuado para la regeneración (c) Nanopartículas diseñadas para transporte de estos elementos de manera fácil a través de la barrera hematoencefálica³⁷.

Péptidos autoensamblables han demostrado promover el crecimiento de tejido neural en ratas. En este estudio, se utilizaron cinco secuencias de aminoácidos para formar las moléculas, que después se unieron para formar microfibras. El ensamblaje in vitro de las nanofibras en una suspensión de células neurales progenitoras resultó en la organización de estas células en forma de capa dentro de la microfibra. Estas células al final se diferenciaron en neuronas cinco veces más que el grupo control. De este estudio se vislumbran potenciales aplicaciones en el tratamiento de entidades como la lesión medular, ACV o la enfermedad de Parkinson. En el futuro se espera poder tratar las enfermedades desmielinizantes por medio de trasplante de células de Shwan o de precursores de oligodendrocitos. La nanotecnología contribuiría para el desarrollo del trasplante celular.

2.3.5 Avances en monitoreo neural. También se han desarrollado microelectrodos que se pueden implantar temporalmente durante cirugía para mapear las zonas elocuentes del paciente, o pueden

dejarse para mapear actividad en convulsiones. También se podrían utilizar estos microelectrodos como estimuladores en el tratamiento de epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades psiquiátricas y ACV.

Actualmente los electrodos implantados en pacientes para estimulación profunda se conectan por medio de cables transdérmicos a un dispositivo externo para el monitoreo de la actividad del electrodo (ver Figura 20). Avances en las aplicaciones de la nanotecnología y de la telemonitoría tendrían el potencial para disminuir el tamaño de estos dispositivos y además permitir la revisión inalámbrica de los pacientes que necesitan el monitoreo³⁸. También se han demostrado grandes avances en las baterías de estos estimuladores, cada vez reduciendo más el tamaño y haciéndolas recargables.

2.3.6 Aplicaciones a la cirugía craneal. La incorporación de la nanotecnología en el arsenal terapéutico del neurocirujano en el futuro cercano es

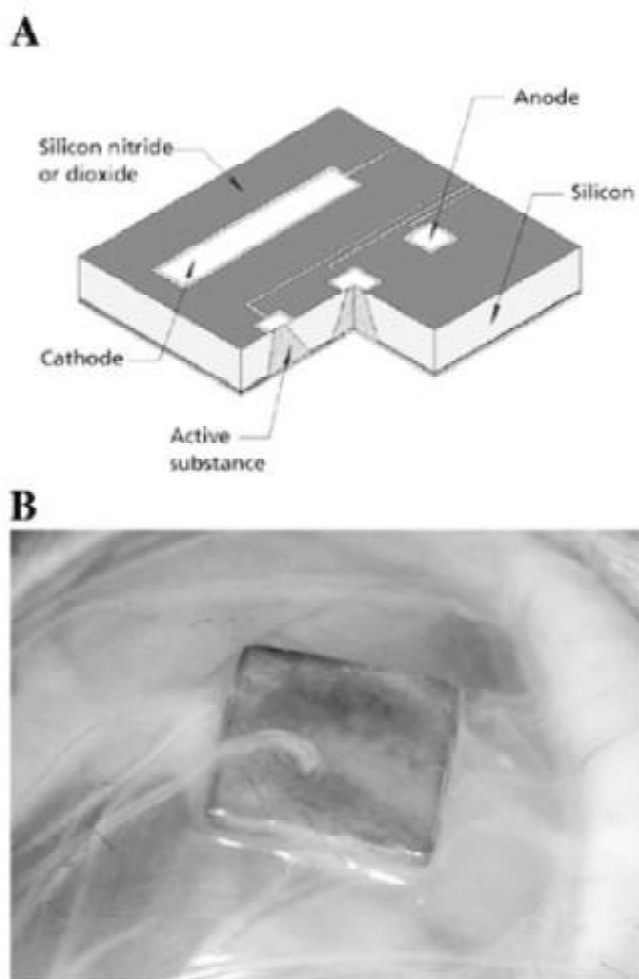


Figura 20. (A) Microchip implantable de liberación controlada. Ilustración esquemática de un microchip para el control de liberación de medicamentos que presenta un reservorio simple. Implante de microchip con tecnología nano seis meses después de implantado en cerebros de ratas, nótese la cápsula fibrosa cubriendo el implante³⁹.

una realidad. Avances tecnológicos que aumentan la precisión y disminuyen la morbilidad de los procedimientos neuroquirúrgicos craneales son un lugar común en el actual estado del arte en la sala de cirugía. Métodos como la neuronavegación y el microscopio quirúrgico son unos ejemplos de estos avances que utilizan nanotecnología.

La industria cada vez tiende a reducir el tamaño de los componentes eléctricos de los circuitos, de esta manera aumentan la densidad de microchips que se usan para el procesamiento de datos. Los avances resultantes de esta tecnología aumentarían la disponibilidad, por ejemplo, de información del paciente, y permitirían acceso instantáneo de forma intra-

operatoria a imágenes del paciente o a la historia clínica. También, gran variedad de instrumentos utilizados en neurocirugía tales como endoscopios, shunts, microelectrodos, entre otros, se beneficiarían de circuitos a nanoescala.

Otro avance importante en neurocirugía sería el desarrollo de imágenes en tiempo real en tres dimensiones, como hologramas que le ofrezcan la capacidad al neurocirujano de obtener una visualización real de la anatomía del paciente.

2.3.7 Avances en el campo operatorio. Actualmente, la irrigación con solución salina es el procedimiento más usado para limpiar sangre y tejido desbridado del campo durante la cirugía cerebral y espinal. Esta técnica consume tiempo y además es necesario repetirla varias veces durante la cirugía. En un trabajo reciente en ratones, un péptido capaz de autoensamblarse mediante nanofibras fue usado para crear un gel transparente como barrera biológica, cubriendo el campo operatorio durante cirugías cerebrales. Este péptido se aplica como un líquido y se convierte en un gel transparente que previene el movimiento de la sangre y el tejido desbridado dentro del campo quirúrgico³⁹.

La hemostasia generalmente se realiza utilizando electrocauterios, presión directa y materiales procoagulantes; sin embargo, se reportó un nuevo método para hemostasia usando un péptido autoensamblable capaz de causar hemostasia en un ambiente húmedo iónico en menos de 15 segundos; esta investigación también podría tener una gran aplicación en la práctica neuroquirúrgica.

En la tabla 4 mostramos nuevas investigaciones que se están desarrollando actualmente en el campo de las neurociencias, aplicando la nanotecnología.

Conclusión

Con la emergencia de nuevas tecnologías, y el afán del ser humano para hacer los procesos más específicos y útiles, surgió este nuevo concepto que, como hemos presentado, modificará tarde o temprano el accionar de la terapéutica actual; no es hora de permanecer quiescente frente a las infinitas posibilidades que nos proporciona la nanotecnología, sino de incluir este nuevo concepto como opción terapéutica en el corto y mediano plazo. El uso de nanopartículas,

Tabla 4. Investigaciones actuales en neurociencias utilizando nanopartículas.

Investigación	Sujeto de estudio	Resultados
Neoplasias intraaxiales del SNC.	Humanos y ratas.	Mejoran, aumentan el tiempo de realce por captación de astrocitos reactivos.
RNM intraoperatoria de tumores cerebrales.	Humanos.	Con una sola dosis de medio de contraste preoperatorio se logra obtener realce durante la cirugía, disminuye artefactos del contraste, la lesión quirúrgicamente inducida a la barrera hematoencefálica no es un problema, como en el realce con gadolinio.
Lesiones inflamatorias del SNC (Esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda diseminada, linfoma, lesiones vasculares).	Humanos.	Aumentan el contraste, exhiben diferentes características de contraste según la lesión.
terapias tumorales.	Ratas.	Aumentan la sobrevida.
Búsqueda de caminos de drenaje del SNC.	Ratas.	Revelan patrones temporales y topográficos del drenaje de LCR.
Imágenes fluorescentes y luminiscentes para tumores de forma intraoperatoria.	Humanos in vitro, ratas	Distinguen tumor del tejido cerebral normal alrededor.
Migración de células madre.	Ratas.	Permiten monitoreo no invasivo para la migración de células madre y su correlación con la clínica.

Modificada de referencia 16.

nanomateriales y nanodispositivos ha permitido tener nuevas y mejores alternativas diagnósticas y terapéuticas en distintas áreas. La revolución nano y el surgimiento de esta nueva era ya inició y es responsabilidad del profesional estar atento y dispuesto a incorporarse en ésta.

Referencias

1. Leary SP, Liu CY, Apuzzo ML. Toward the emergence of nanoneurosurgery: Part I—nanomedicine: Diagnostics and imaging at the nanoscale level. *Neurosurgery* 2005; 57: 606-634.
2. Whitesides GM. The "right" size in nanobiotechnology. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1161-1165.
3. Curtis JE, Koss BA, Grier DG. Dynamic holographic optical tweezers. *OptCommun* 2002; 207: 169-175.
4. Cohen H, Levy RJ, Gao J, Fishbein I, Kousaev V, Sosnowski S, Slomkowski S, Golomb G. Sustained delivery and expression of DNA encapsulated in polymeric nanoparticles. *Gene Ther* 2000; 7: 1896-1905.
5. Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Disc Today* 2003; 8: 1112-1120.
6. Kircher MF, Mahmood U, King RS, Weissleder R, Josephson L. A multimodal nanoparticle for preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative optical brain tumor delineation. *Cancer Res* 2003; 63: 8122-8125.
7. Baughman RH, Zakhidov AA, de Heer WA. Carbon nanotubes—the route toward applications. *Science* 2002; 297: 787-792.
8. Kim P, Lieber CM. Nanotube nanotweezers. *Science* 1999; 286: 2148-2150. 1999.
9. Wu X, Liu H, Liu J, Haley KN, Treadway JA, Larson JP, Ge N, Peale F, Bruchez MP. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2002; 21: 41-46.
10. BECON. Nanoscience and Nanotechnology: Shaping Biomedical Research. Presented at the National Institutes of Health Bioengineering Consortium, Bethesda, Maryland, June 25–26, 2000.
11. Klarreich E. Biologists join the dots. *Nature* 2001; 413: 450-452.
12. Alyautdin RN, J. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm Res* 1997; 14: 325-328.
13. Alyautdin RN: Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by adsorption to polysorbate 80-oated polybutylcyanoacrylate nanoparticles: An in situ brain perfusion study. *J Microencapsul* 1998; 15: 67-74.
14. Sampathkumar SG, Yarema KJ. Targeting cancer cells with dendrimers. *Chem Biol* 2005; 12: 5-6.
15. Silva GA. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood brain barrier. *Surg Neurol* 2007; 67: 113-116.

16. Elder J. Neurosurgery In The Realm Of 10-9, Part 1: stardust And Nanotechnology in neuroscience neurosurgery 2008; 62: 1-20.
17. Frank JA, Miller BR. Clinically applicable labeling of mammalian and stem cells by combining superparamagnetic iron oxides and transfection agents. *Radiology* 2003; 228: 480-487.
18. Lin C, Liu Y, Yan H. Self-assembled combinatorial encoding nanoarrays for multiplexed biosensing. *Nano Lett* 2007; 7: 507-512.
19. Hashiguchi G, Goda T, Hosogi M, Hirano K, Kaji N, Baba Y, Kakushima K, Fujita H. DNA manipulation and retrieval from an aqueous solution with micromachined nanotweezers. *Anal Chem* 2003; 75: 4347-4350.
20. Obataya I, Nakamura C, Han S, Nakamura N, Miyake J. Nanoscale operation of a living cell using an atomic force microscope with a nanoneedle. *Nano Lett* 2005; 5: 27-30.
21. Silva GA. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood brain barrier. *Surg Neurol* 2007; 67: 113-116.
22. Mirkin CA, Letsinger RL, Mucic RC, Storhoff JJ. A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature* 1996; 382: 607-609.
23. Nam JM, Thaxton CS, Mirkin CA. Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins. *Science* 2003; 301: 1884-1886.
24. Han M, Gao X, Su JZ, Nie S. Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 631-635.
25. Harisinghani MG. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 348:2491-2499, 2003; Sensitive, Noninvasive Detection of Lymph Node Metastases. *PLoS Med* 1:e66, 2004; MR Lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with renal cancer. *Supplement to Radiology* 225:441, 2002.
26. Anzai Y, Piccoli CW, Outwater EK, Stanford W, Bluemke DA, Nurenberg P. Evaluation of Neck and Body Metastases to Nodes with Ferumoxtran 10-enhanced MR Imaging: Phase III Safety and Efficacy Study. *Radiology* 2003; 228: 777-788.
27. Harisinghani MG, Weissleder. MR Lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with renal cancer. *Supplement to Radiology* 2002; 225: 441.
28. Jonkmanns D, Saleh A, Rees M. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide MRI of head and neck cancer: Enhancement of the primary tumor and influence on T-staging. *Supplement to Radiology* 2002; 25: 281.
29. Koh D, Temple L, Raja A. MR imaging of pelvic lymph nodes in rectal cancer using USPIO: Preliminary operations. *Supplement to Radiology* 2002; 225: 47.
30. Jaffer FA, Weissleder R. Seeing within: Molecular imaging of the cardiovascular system. *Circ Res* 2004; 94: 433-445.
31. Winter PM, Morawski AM. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with $\alpha_v\beta_3$ -integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003; 108: 2270-2274.
32. Enochs WS, Harsh G, Hochberg F, Weissleder R. Improved delineation of human brain tumors on MR images using a long-circulating, superparamagnetic iron oxide agent. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 228-232.
33. Fleige G, Nolte C, Synowitz M, Seeberger F, Kettenmann H, Zimmer C. Magnetic labeling of activated microglia in experimental gliomas. *Neoplasia* 2001; 3: 489-499.
34. Tomada de Knauth M, Egelhof T, Roth SU, Wirtz CR, Sartor K. Monocrystalline iron oxide nanoparticles: Possible solution to the problem of surgically induced intracranial contrast enhancement in intraoperative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 99-102.
35. Neuwelt EA, Varallyay P, Bago AG, Muldoon LL, Nesbit G, Nixon RR. Imaging of iron oxide nanoparticles by MR and light microscopy in patients with malignant brain tumors. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 456-471.
36. David W. Sretavan, M.D., Ph.D Microscale Surgery on Single Axons, *Neurosurgery*. 2005; 57(4): 635-646.
37. Silva GA. Nanotechnology approaches for the regeneration and neuroprotection of the central nervous system. *Surg Neurol* 2005; 63: 301-306.
38. Meystre S. The current state of telemonitoring: A comment on the literature. *Telemed J E Health* 2005; 11: 63-69.
39. Ellis-Behnke RG, Tay DK, Liang YX, Zhang S, Schneider GE, So KF. Crystal clear surgery with self-assembling molecules that act as a bio barrier in the brain and intestine. *Nanomedicine* 2005; 1: 269-270.
40. LaVan DA, McGuire T, Langer R. Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1184-1191.

Canales de sodio voltaje dependientes y su participación en el estímulo nociceptivo

Jorge S. Daza Barriga*, Dina Luz Pertuz**

Resumen

Los canales iónicos son elementos fundamentales en los procesos de señalización neuronal y transmisión sináptica. Son estructuras de membrana formadas por un grupo de proteínas que contienen un poro central acuoso, el cual permite el intercambio iónico entre la célula y el medio interno. Poseen tres funciones importantes: conducir iones, reconocer y seleccionar iones y se abren o cierran en respuesta a señales eléctricas, mecánicas o químicas. El flujo iónico es la fuente de corriente eléctrica que regula el potencial de membrana, siendo la base de la excitabilidad eléctrica.

El concepto de canal iónico fue propuesto cerca de la década de los cincuenta por Hodgkin y Huxley en sus estudios realizados sobre la naturaleza del impulso nervioso en el axón gigante del calamar y a partir de entonces y en los últimos 50 años, se ha incrementado enormemente el conocimiento de los canales iónicos a nivel molecular.

Los canales de sodio dependientes de voltaje son responsables de la generación de potenciales de acción en el sistema nervioso. El potencial de acción es solamente uno de los fenómenos eléctricos básicos que subyacen a funciones importantes en órganos como el corazón y los músculos, pero nosotros nos centraremos en el sistema nervioso.

El objetivo de la siguiente revisión es hacer una descripción de la estructura de los canales de sodio, de su participación en el fenómeno nociceptivo así

como las medidas terapéuticas disponibles para su modulación en trastornos dolorosos.

Abstract

Ion channels are key elements in the processes of neuronal signaling and synaptic transmission. Membrane structures are formed by a group of proteins that contain a central aqueous pore that allows ion exchange between the cell and internal environment. Have three important roles: lead ions, to recognize and select ions and are opened or closed in response to electrical signals, mechanical or chemical. The ion flow is the source of electrical current that regulates the membrane potential, being the basis of electrical excitability.

The concept of ion channel was proposed near the 50's by Hodgkin and Huxley in their studies on the nature of the nerve impulse in the squid giant axon and then in the last 50 years, has increased greatly the knowledge of ion channels at the molecular level.

Voltage-dependent sodium channel, are responsible for the generation of action potentials in the nervous system. The action potential is only one of the basic electrical phenomena that underlie important roles in organs like the heart and muscles, but we focus on the nervous system.

The objective of this review is to describe the structure of sodium channels, their involvement in the nociceptive phenomenon and therapeutic measures available for modulation in painful disorders.

Conceptos básicos

Las neuronas nociceptivas son moduladas por una gran variedad de mediadores en el espacio extracelular (figura 1). Estos mediadores activan un

* MD. Médico internista y neurólogo, Educador médico, profesor titular Universidad Libre, Presidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, Neurólogo, ESE CARI alta complejidad – Hospital Universitario de Barranquilla.

** MD. RIII Medicina Interna, Universidad Libre, Barranquilla.

gran número de receptores, que a su vez activan una cascada de señalización interior¹. Por ello es pertinente señalar que la neurona es la unidad básica de este proceso, especializada en recibir, integrar y transmitir información a través de su codificación genética, de sus estructuras como el cuerpo neuronal o soma, de las ramificaciones de sus somas denominadas dendritas y de su prolongación somática, larga y poco ramificada llamada axón. La función principal de este último es conducir impulsos electroquímicos y se encuentra recubierto por una estructura glico y lipoproteica, la membrana del axón o axolema; y esta, a su vez, está recubierta de mielina que empieza cerca del origen del axón y finaliza en las cercanías de sus ramas terminales. Su función es servir como aislador eléctrico y también, al igual que el axolema, posee una composición glico y lipoproteica que presenta a lo largo de su recorrido pequeñas aberturas denominadas nodos de Ranvier (Figuras 1 y 2).

Los axones de las neuronas se agrupan a menudo, como tractos o nervios periféricos y en estos pue-

den ser mielinizados o amielinicos. La envoltura de mielina aísla el axón entre los nodos de Ranvier y así hay una conducción casi instantánea del potencial de acción de un nodo al otro inmediato. Esta conducción saltatoria permite una señalización mucho más rápida en el axón mielinizado que en el amielínico². El grosor de la capa de mielina y la distancia entre los nodos tiende a ser directamente proporcional al diámetro y a la longitud del axón; la conducción del impulso nervioso es más rápida cuando el diámetro de la fibra nerviosa es mayor. Los sitios de generación y regeneración del impulso nervioso son respectivamente el segmento inicial y el nodo de Ranvier y ambos son ricos en canales de Na⁺ voltaje dependientes^{3, 4}.

La superficie celular o membrana, que limita la neurona, reviste una especial importancia por su papel en la transmisión de los impulsos nerviosos. El plasmalema o membrana plasmática es una doble capa de moléculas de fosfolípidos que tiene cadenas de hidrocarburos hidrofóbicos orientados

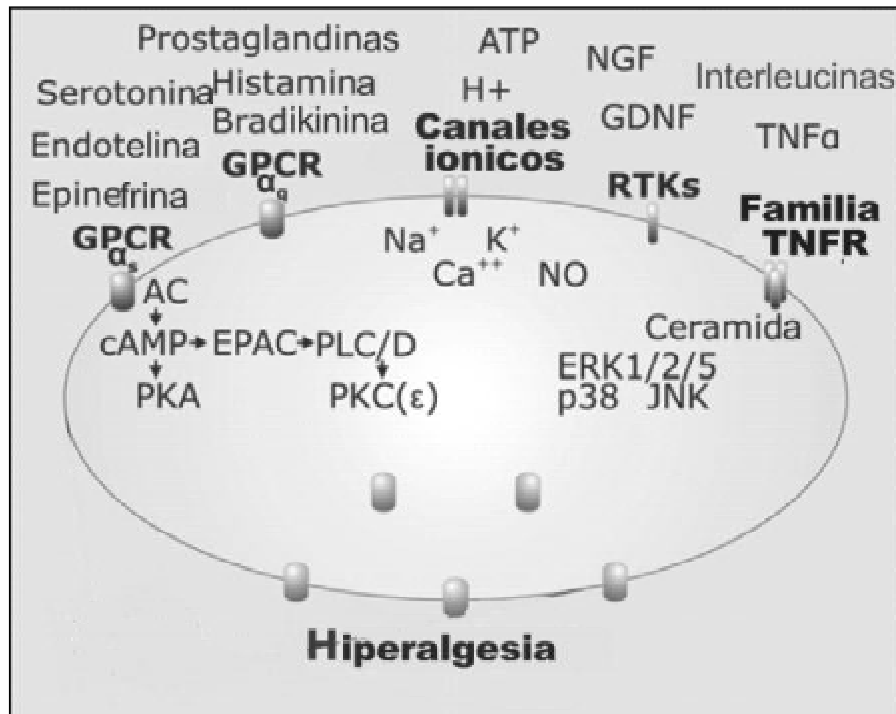


Figura 1. Componentes de señalización en los nociceptores. Un gran número de mediadores extracelular modulan la nocicepción. Actúan a través de varias clases de receptores. Debido a estos, se inicia la cascada de la señalización intracelular. Modificado de Tim Hucho and Jon D. Levine. Signaling Pathways in Sensitization: Toward a Nociceptor Cell Biology. Neuron. 2007; 55: 365-376¹.

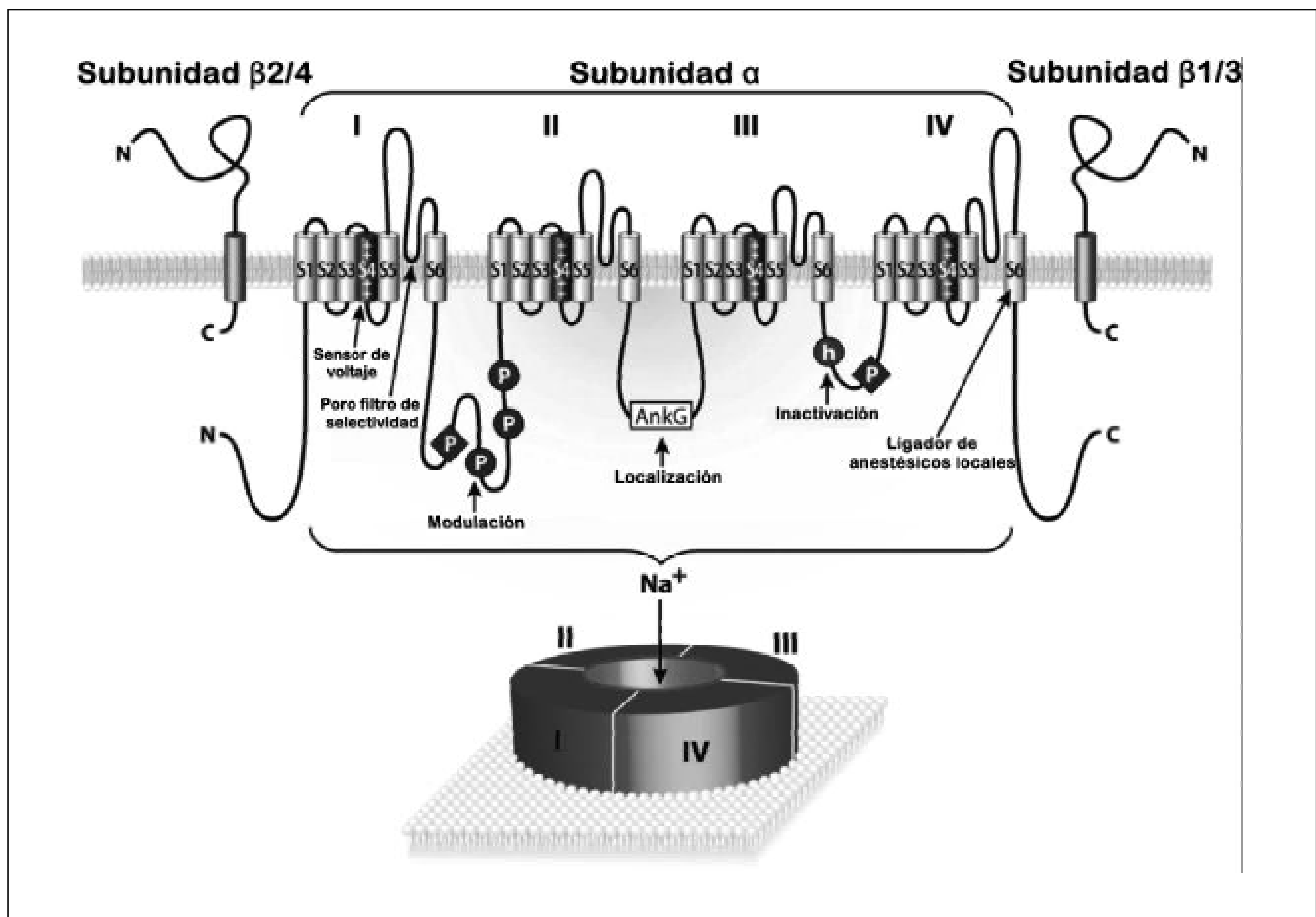


Figura 2. Estructuras primarias de las subunidades α y β de los canales de sodio voltaje dependientes. La subunidad α está compuesta por cuatro dominios homólogos (DI-DIV), cada uno con seis segmentos transmembrana α -hélicoidales (S1-S6). El segmento S4 de cada dominio contiene residuos de aminoácidos cargados positivamente y forma parte del sensor de voltaje. El sitio de unión que conecta S5 y S6 forma la boca externa del poro del canal y el filtro de selectividad. El punto de unión citoplasmático entre DIII y DIV contiene un asa hidrófoba crítica que actúa como una "bisagra" (h) y es responsable de la inactivación rápida. La inactivación lenta depende en parte de los residuos situados en el revestimiento exterior de poro del canal. La subunidad α contiene varios sitios receptores de neurotoxinas (no se muestra). Los residuos de aminoácidos en el segmento S6 de DI, DIII, DIV en la cavidad interior del canal del poro forman el sitio de unión de los anestésicos locales, antiepilépticos y antiaritmicos tales como la lidocaína, mexiletina, carbamazepina y fenitoína. El bloqueo de los canales de sodio por estos fármacos es relativamente débil en el potencial de reposo, pero fuerte si la membrana es despolarizada. Una secuencia de aminoácidos conservada en el asa intercelular que une el DII-DIII liga ankyrin G (Ank) y es fundamental para orientar a los canales hacia específicos dominios de la célula. La gran asa intracelular entre DI y DIII contiene varios sitios moduladores de la fosforilación (P) por las proteínas quinasas A y C. El dominio carboxilo-terminal se asocia con la subunidad β y otro adaptador y la proteína del citoesqueleto. Las subunidades β auxiliar son proteínas con un único dominio transmembrana, un gran y muy glicosilado dominio amino-terminal extracelular que posee una estructura similar a la inmunoglobulina con homología a las moléculas de adhesión celular, y un breve extremo C-terminal intracelular. Estas subunidades regulan la orientación y la cinética del canal. Modificado de Benarroch, E E. Sodium channels and pain. *Neurology* 2007; 68: 233-236²⁷.

directamente hacia la parte externa de la membrana. Dentro de esta estructura se encuentran moléculas de proteínas, de las cuales algunas pasan a través de todo el espesor de la membrana y proporcionan canales hidrofílicos a través de los cuales los iones inorgánicos entran o salen de la célula. Los iones comunes (sodio, potasio, calcio y cloro) poseen un canal molecular es-

pecífico. La membrana celular es el orgánulo que hace posible mantener una composición iónica del medio intracelular completamente distinta a la del extracelular. Esta diferencia en concentración se mantiene por la presencia de bombas, transportadores y canales iónicos, de los cuales solo haremos referencia a los canales iónicos en esta revisión.

En las neuronas el potencial de membrana en reposo varía de -40 mV a -90 mV; normalmente es de -70 mV. Se dice que una célula está polarizada cuando presenta potencial de membrana; los potenciales de acción son cambios rápidos en el potencial de membrana que se extienden a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa hasta llegar al extremo de la misma, en un ciclo que dura unos cuantos milisegundos².

Uno de los elementos esenciales en los mecanismos de transmisión celular es la activación e inactivación de los canales de Na⁺ y K⁺, mecanismos básicos del potencial de acción, que representa la señal integrativa y permiten a las células excitables conducir la información para el control de una gran variedad de eventos fisiológicos entre los que se encuentran la propagación del impulso nervioso, e inducción de una serie de mecanismos, que permiten una plasticidad adaptativa y generación génica para la transducción de estos mecanismos de activación.

Historia de los canales iónicos

La transmisión de los mensajes en el sistema nervioso, y de sus mecanismos químicos subyacentes, era un enigma, a finales del año 1800. El estudiante Ludimar Hermann, alumno de du Bois-Reymond^{5, 6}, pudo llegar a la conclusión de que durante un periodo de excitación, los nervios y las células musculares eran capaces de exhibir una "auto-propagación de ondas de carga negativa que avanza a lo largo de los tejidos", mecanismo que él mismo no podía entender, pero inicia el camino del conocimiento científico, surgiendo varios físicos a partir de la "Escuela Alemana" con la intención de proporcionar una explicación física y química para todos los procesos de la vida⁷. Uno de ellos fue Julius Bernstein, quien hizo la primera contribución teórica, ya que postula la teoría iónica. Bernstein desarrolló su teoría con base en los trabajos de Ostwald y de Nernst sobre la diferencia de potencial eléctrico entre dos soluciones del mismo electrolito a dos concentraciones diferentes, separadas por una membrana selectivamente permeable. Su posición se basaba en que las diferencias de concentraciones de iones potasio (K⁺) entre el interior y el exterior de la célula podrían ser responsables de la presencia del fenómeno de potencial de membrana⁷.

El fisiólogo británico John N. Langley, en 1907, presentó el concepto de "receptores de moléculas"

en las superficies de los nervios y el tejido muscular, en un intento de explicar los efectos directos de algunos productos químicos, tales como la toxina del tétanos. En 1937, uno de los primeros en hacer uso de las neuronas de calamar para estudiar las corrientes de iones fue John Z. Young⁸. Las neuronas del calamar son convenientes porque son aproximadamente de 100 a 1000 veces más grandes en diámetro que las neuronas de otros animales. La facilidad de trabajar con grandes neuronas hace posibles importantes experimentos por primera vez, incluyendo el primer registro intracelular del potencial de acción de las células nerviosas, así como las primeras mediciones de las corrientes iónicas que los producen⁵.

El uso de las neuronas de calamar también hizo posible comparar la composición iónica intracelular con el exterior de la célula. Hodgkin y Huxley (que en 1963 recibirían el Premio Nobel de Fisiología y Medicina) realizaron mediciones en el axón gigante de calamar⁹. En 1945, propusieron juntos diversas explicaciones para el sobrevoltaje, pero resultaron invalidables. Recién en 1949 Hodgkin y B. Katz lograron explicar el sobrevoltaje del potencial de acción por un incremento en la permeabilidad del sodio¹⁰, lo cual curiosamente había sido propuesto por E. Overton a comienzos del siglo XX¹¹.

La técnica experimental que permitió un avance extraordinario en este campo de investigación fue una ingeniosa, conocida como "pinza de voltaje" ("*voltage clamp*"), la cual fue desarrollada por K. Cole y permitía medir selectivamente la corriente de cada uno de los tipos de iones (Na⁺ y K⁺) que forman la corriente total a través de la membrana celular^{12, 13}.

Una toxina usada en la década de 1960 en el método axón de calamar / voltaje clamp fue la tetrodotoxina. Esta bloqueaba exclusivamente al flujo de sodio, pero no bloqueaba el flujo de potasio a través de la membrana, lo cual proporcionó pruebas sólidas para la existencia de los canales de sodio. Poco después, la síntesis de iones tetrametilamonio demostró que también específicamente bloqueaba el flujo de iones, esta vez sólo de iones potasio. Esto demostró que los canales de sodio y de potasio eran distintos canales y puede ser controlado de otra manera.

Hasta la década de 1970, Hodgkin, Huxley y otros sólo habían podido estudiar los canales iónicos en las neuronas colectivamente. Las señales que ellos

medían eran llamadas “corrientes macroscópicas” por falta de métodos experimentales que podrían utilizarse para aislar y caracterizar los canales iónicos. En 1976, Erwin Neher y Bert Sakmann inventaron el método “patch clamp”¹⁴. Desde entonces, ha sido denominado el más importante desarrollo en la investigación de los canales iónicos en la última mitad del siglo XX, porque con él se pudo hacer observaciones directas sobre canales iónicos individualmente.

Una gran revolución en la investigación de canales de iones se produjo a causa de la llegada de la “tecnología de ADN recombinante” en la década de los setenta. Esto proporcionó los medios para la obtención de información sobre secuencias de genes y, por tanto, las proteínas que codifican, así como la producción de grandes cantidades de la proteína en organismos fáciles de cultivar como la bacteria *E. coli*.

En 1998, se publicó la primera estructura cristalina de un canal de iones, el canal de potasio KSCA de una bacteria. En el año 2003, el premio Nobel de Química fue concedido a los estudios sobre los descubrimientos relativos a los canales en las membranas celulares: a Peter Agre, por el descubrimiento de los canales de agua (acuaporinas) y al Dr. Roderick MacKinnon, por los estudios estructurales y de mecanismos de los canales iónicos. MacKinnon junto con el Dr. Agre fue galardonado con el premio Nobel al describir en 1998 la estructura espacial de un canal de potasio¹⁵.

Estructura y nomenclatura de los canales de sodio voltaje dependientes

Los canales iónicos son complejas glicoproteínas transmembrana compuestas por múltiples subunidades que se abren y se cierran en respuesta a una serie de estímulos biológicos, incluido un cambio en el voltaje de la membrana, la unión de un ligando (directamente al canal o a receptores acoplados a la proteína G) y la deformación mecánica¹⁶ y se cierran por una inactivación retardada que se inicia simultáneamente con la activación.

La estructura y la función de las proteínas de canal se han podido estudiar mediante su expresión en células que normalmente no las contienen y con el empleo de diferentes toxinas. En las primeras etapas de estos estudios fue fundamental el empleo de diferentes toxinas, que inactivaban la acción de estos

canales; un ejemplo es la tetrodotoxina y la saxitoxina, producidas por animales marinos, los cuales son venenos que se unen al canal de Na⁺ regulado por voltaje en las neuronas, previniendo la formación de potenciales de acción.

Los canales de sodio en las neuronas están compuestos de una sola subunidad α , conformando el poro de detección selectiva de iones. Esta subunidad consiste en cuatro dominios (D I-IV), cada uno de los cuales contiene seis α -hélices transmembranas (S1-S6) y una adicional asa en el poro entre S5 y S6¹⁷; y las subunidades α auxiliares que parecen influir en la apertura del canal, inactivación y localización celular (figura 2). El segmento S4 en cada dominio contiene residuos de aminoácidos con carga positiva, sirviendo como sensor de voltaje para abrir el canal en respuesta a la despolarización de la membrana. El asa corta que une los dominios III y IV sirve como puerta de inactivación, doblándose hacia el interior del canal y bloqueando el poro desde el interior durante la despolarización sostenida de la membrana¹⁸.

Los canales de sodio voltaje dependiente se abren en respuesta a la despolarización de membrana y, al mismo tiempo que permanecen abiertos, constituyen la vía de entrada de iones de sodio cargados positivamente. Esto resulta en un proceso regenerativo que es necesario para la conducción de los impulsos eléctricos en el nervio y músculo. Dentro de los milisegundos de la apertura, la mayoría de los canales de sodio voltaje dependiente entran en un estado inactivo no conductivo. La rápida transición de estado abierto a inactivado es necesaria para el control de la duración de los impulsos eléctricos en todos los tejidos¹⁹. En muchas de las mutaciones heredadas en los canales de sodio, que se asocian con enfermedades humanas, se altera el proceso de inactivación y, por tanto, se modifica el control esencial de la duración de los impulsos eléctricos, efectuado por la transición al estado inactivo.

En la nomenclatura de estos canales, el nombre individual de un canal consiste en el símbolo químico del ión implicado (Na) con el regulador fisiológico principal (voltaje) indicado con v en subíndice (Na_v), el número que sigue corresponde a la subfamilia de genes y el número siguiente al punto a la isoforma específica del canal¹⁸. Al menos diez diferentes canales de sodio se han descrito en los mamíferos (tabla 1), de los cuales siete (Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.6,

Tabla 1. Nomenclatura y funciones de los canales de sodio.

Proteína	Gen	Subunidades auxiliares	Expresión	Función	Asociado a humanos canalopatías
Na _v 1.1	SCN1A	β1, β2, β3, β4	SNC SNP Corazón	1) Propagación de señales sinápticas 2) Integración de señales eléctricas	Epilepsia febril, GEFS epilepsia general y febril y epilepsia mioclónica
Na _v 1.2	SCN2A	β1, β2, β3, β4	SNC (axones no mielinizados)	1) Potencial de acción axonal 2) Liberación de neurotransmisores presinápticos	Ataques febriles y epilepsia
Na _v 1.3	SCN3A	β1, β3	SNC	1) Control de excitabilidad neuronal 2) Definición de umbral de potencial de acción inicial y de propagación del soma a dendritas y axones	No conocida
Na _v 1.4	SCN4A	β1	Músculo esquelético	Control de la excitabilidad de miocitos esqueléticos	Parálisis periódica hipercalcemia, paramiotonía congénita, y miotonía agravada potásica
Na _v 1.5	SCN5A	β1, β2, β3, β4	Miocitos cardiacos y esqueléticos	Control de la excitabilidad de miocitos esqueléticos y cardiacos	Síndrome QT largo, síndrome de Brugada, e idiopática fibrilación ventricular
Na _v 1.6	SCN8A	β1, β2	Neuronas centrales, ganglios de raíz dorsal, neuronas periféricas	1) Iniciación del potencial de acción y transmisión en neuronas centrales y axones mielinizados 2) En desarrollo, contribuye a maduración de nódulos de Ranvier	No conocida
Na _v 1.7	SCN9A	β1, β2	Ganglios de raíz dorsal, neuronas simpáticas, células de Schwann, y células neuroendocrinas	Inicio y conducción del potencial de acción	Eritromelalgia y canalopatía asociada a insensibilidad al dolor
Na _v 1.8	SCN10A	Desconocido	Ganglios de raíz dorsal	Percepción del dolor: iniciación y transmisión del potencial de acción	No conocida
Na _v 1.9	SCN11A	Desconocido	Ganglios de raíz dorsal	1) Percepción del dolor 2) Despolarización del potencial de reposo, amplifica el umbral lento de despolarización-excitabilidad	No conocida
Nax	SCN6A SCN7A	Desconocido	Corazón, útero, astrocitos	Desconocida	Desconocido

Na_v1.7, Na_v1.8, Na_v1.9) se expresan en el sistema nervioso a niveles fácilmente detectables durante algunas etapas del desarrollo²⁰. Las isoformas de los canales tienen diferentes propiedades electrofisiológicas, difiriendo en el umbral de apertura, en el tiempo que permanecen abiertos como en el tiempo que requieren para la inactivación.

Previo a su identificación molecular de las isoformas, los canales de sodio eran clasificados funcionalmente de acuerdo a la apertura a la corriente que fluía a través de ellos (de umbral bajo o alto, de inactivación rápida o lenta), además de su sensibilidad al bloqueo con tetrotoxina (sensibles o resistentes a la tetrotoxina); este es un alcaloide obtenido a partir de un pez japonés de la familia *Tetraodontidae*, y es capaz de bloquear la permeabilidad al Na⁺ en axones gigantes del calamar^{16, 17}.

Al menos 20 genes codifican cada una de las nueve subunidades α de los canales de sodio, los genes que codifican a la subunidad α de los canales de sodio Nav1.1, Nav1.2, Na_v1.3, y Na_v1.7 se sitúan en el cromosoma 2, compartiendo similitudes en la secuencia, características biofísicas, la capacidad de ser bloqueados por nanomolares concentraciones de tetrodotoxina, y una amplia expresión en las neuronas. Un segundo grupo de genes que codifican la subunidad α de los canales Na_v1.5, Na_v1.8 y Na_v1.9 se encuentra en el cromosoma 3p21-24 y son tetrodotoxina resistentes²¹. En cuanto a las otras dos isoformas, el canal Na_v1.4 es codificado por el cromosoma 11 y el Na_v1.6 por el cromosoma 15 y son tetrodotoxina sensibles en concentraciones nanomolares.

Un décimo canal de sodio, Nax, cuyo gen se encuentra cerca de los canales de sodio codificados por el cromosoma 2²², sus diferencias claves en las regiones funcionalmente importantes del sensor de voltaje y la puerta de inactivación sugiere que puede no funcionar como un canal de sodio dependiente de voltaje²¹.

La localización cromosomal de la subunidad α 1 se encuentra en 19q13, mientras que las subunidades α 2 y α 3 se encuentran situadas en 11q22-23²¹.

Durante los últimos 20 años numerosos estudios han investigado el papel de los diferentes canales iónicos en la nocicepción, la hiperexcitabilidad y en el aumento de la sensibilidad al dolor. Los cambios en

las actividades de diferentes subtipos de canales de iones se han identificado en varios modelos de dolor y hay pruebas que indican que diferentes tipos de canales iónicos pueden desempeñar un papel importante en la nocicepción y alterar la sensibilidad al dolor²³. La mayoría de las pruebas que implican a un determinado canal de iones en la determinación de la sensibilidad al dolor proviene de estudios en individuos que presentan una completa falta de sensibilidad al dolor²⁴. Estos estudios proporcionan pruebas sólidas en las que la pérdida completa de la función de un canal de sodio voltaje dependiente, Na_v1.7, resulta en una completa incapacidad de sentir dolor²⁴. Esto es un hallazgo claramente importante y emocionante porque indica que el canal Na_v1.7 puede desempeñar funciones cruciales en la nocicepción.

Las mutaciones que ocurren en las subunidades α y β de los canales de sodio están implicadas en varios trastornos hereditarios en diferentes sistemas como en el Síndrome de Brugada descrito en 1992, como la presencia de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST en las derivadas precordiales V1 a V3 y muerte súbita, se asocia con mutaciones en el canal de sodio cardíaco Na_v1.5; y la parálisis periódica hiperkalémica asociada con mutaciones del canal Na_v1.4 en el músculo esquelético. Además, también hay evidencia de participación de los canales de sodio neuronal y las subunidades β en una variedad de patologías como la epilepsia, autismo y la percepción del dolor²⁵.

Algunos de estos canales de sodio se expresan en las células de manera específica. Curiosamente, las neuronas sensoriales espinales (ganglios de la raíz dorsal [GRD]) expresan preferentemente tres isoformas de los canales de sodio conocidos como Na_v1.7, Na_v1.8, y Na_v1.9. Los canales Na_v1.7 están presentes en niveles altos en las neuronas nociceptivas del GRD y también en las neuronas del ganglio simpático. Los canales Na_v1.7 exhiben una propiedad biofísica llamada "inactivación a estado cerrado lento", y por lo tanto, producen una despolarización en respuesta a los estímulos pequeños y lentos que, en sí mismos, no pueden llegar al umbral de generación del potencial de acción²⁶.

Los canales de sodio voltaje dependiente tienen un papel importante en los mecanismos periféricos de dolor, incluyendo hiperalgesia inflamatoria, el do-

lor neuropático siguiente a lesión axonal, eritemalgia, y en el dolor central después de la lesión de la médula espinal^{27, 28}.

Canales de sodio y mecanismos periféricos de dolor

En los procesos inflamatorios se produce una sensibilización de los principales nociceptores, lo que resulta en descargas espontáneas y disminución del umbral de activación, manifestándose como dolor espontáneo e hiperalgesia²⁷. Los productos neuroquímicos liberados durante la inflamación (prostaglandina E2, adenosina, serotonina y factor de crecimiento nervioso), aumentan la expresión o actividad de los canales Nav1.7 y Nav1.8 principalmente.

Los canales Nav1.3 normalmente están ausentes o se expresan en muy bajos niveles en el sistema nervioso periférico del adulto, pero en ciertas situaciones como en el daño axonal u otras formas de daño en los nervios como la diabetes, conduce a la sobreexpresión de los canales Nav1.3 en las neuronas sensitivas periféricas los cuales son activados inmediatamente, produciendo una despolarización persistente con estímulos por debajo del umbral de excitación. Se asocia además a disminución de la expresión de los canales Nav1.8 y Nav1.9²⁹.

Al igual que en el daño axonal, en el dolor central después de lesión medular, se produce una sobreexpresión de los canales Nav1.3 en las neuronas del asta dorsal y del núcleo posterolateral ventral del tálamo, lo que se asocia al aumento de la excitabilidad y la tasa de descargas de ambas vías espinotalámicas.

Patologías asociadas a mutaciones de los canales de sodio Na_v1.7

Aunque los canales de sodio transmiten señales de dolor desde las terminaciones nerviosas nociceptivas periféricas a las neuronas de GRD y la médula espinal, el reconocimiento de la participación de estos canales en los síndromes de dolor heredados es bastante reciente.

Los canales de sodio Nav1.7 codificado por gen SCN9A asociados a las neuronas periféricas han demostrado que son el sitio de las mutaciones que llevan a patologías crónicas dolorosas como la

eritemalgia primaria²⁵. Esta condición se caracteriza por sensación de quemazón en las extremidades, dolor evocado por la posición erguida y un fenotipo inflamatorio generalizado. Estas mutaciones aumentan la actividad de los canales Nav1.7 cambiando su activación en una dirección de hiperpolarización (reducción del umbral), desactivación lenta (los canales se mantienen abiertos una vez que se activan) y el aumento de la respuesta a pequeños estímulos^{26, 30}. Cada uno de estos cambios contribuye a la hiperexcitabilidad de las neuronas de señalización del dolor de GRD, explicándose el dolor que experimentan estos pacientes.

Otro trastorno asociado a mutaciones en los canales de sodio Nav1.7 es la insensibilidad al dolor asociada a canalopatía²⁴. Se caracterizan por la interrupción del gen SCN9A, dando lugar a una pérdida completa de estímulos nociceptivos, y las personas afectadas suelen sufrir lesiones permanentemente en la infancia, ya que no notan el estado de enfermedad o lesiones y no aprenden a evitar el dolor.

El trastorno de dolor extremo paroxístico, anteriormente conocido como dolor rectal familiar, es una enfermedad hereditaria que causa dolor intenso quemante y enrojecimiento rectal, ocular y submandibular y también es producido por mutaciones en SCN9A. Todo lo anteriormente expresado apunta a los canales Nav1.7, es un punto clave en la información de señalización nociceptiva y como un objetivo potencial para la terapia para el dolor crónico³¹.

Dolor neuropático y canales de sodio voltaje dependiente

Está claro que los canales Nav1,7 juegan un papel crucial en la transmisión del estímulo doloroso, pero los datos actuales muestran que los canales de sodio tetrodotoxina (TTX) resistentes (Na_v1.8, Na_v1.9) también están implicados en este fenómeno. Normalmente las neuronas GRD expresan una compleja gama de los canales de sodio, y es inusual que se expresen al tiempo canales de sodio TTX sensibles y TTX resistentes³². La población de las neuronas de GRD grandes que contienen, principalmente neuronas mecanoreceptoras de bajo umbral, expresan, en su mayoría, las isoformas que son TTX sensibles y tienen cinética rápida³³. La población de neuronas GRD pequeñas, que contienen principalmente neuronas

nociceptivas, expresa una mezcla de canal con dos isoformas TTX sensibles de cinética rápida y TTX resistente de cinética lenta.

El dolor crónico es uno de los principales síntomas de neuropatías periféricas inducidas por el SIDA, la quimioterapia, la diabetes, o por un trauma físico directo a los nervios. Tal dolor neuropático es a menudo muy debilitante y resistente a la intervención terapéutica. Los modelos animales de dolor neuropático han sugerido que una característica importante en el mantenimiento de la neuropatía es un estado anormal, de persistencia de la hiperexcitabilidad de las neuronas sensoriales aferentes en el nervio periférico después de estímulos lesivos. Un hallazgo clínico común es que los bloqueadores de los canales de sodio de amplio espectro, representados por los anestésicos locales como la lidocaína, pueden suprimir el dolor neuropático.

La contribución relativa de cada uno de los subtipos de los canales de sodio en el dolor neuropático no está clara. Sin embargo, las propiedades biofísicas de los canales de sodio TTX-R, $Na_v1.8$, hacen de este canal un probable candidato para el mantenimiento de las sostenidas y repetitivas descargas de las neuronas periféricas siguientes a la lesión. Es importante destacar que la expresión de $Na_v1.8$ se limita a la periferia en las neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal (GRD), sugiriendo que un bloqueo de este canal podría permitir el alivio de dolor neuropático con efectos secundarios mínimos. Sin embargo, esta posibilidad no puede ser comprobada farmacológicamente dado que los bloqueadores de los canales de sodio que en la actualidad se disponen no distinguen entre los subtipos de los canales de sodio³⁴.

Otro tipo de TTX resistente, también expresado principalmente en las neuronas nociceptivas del GRD, la isoforma $Na_v1.9$, tiene un umbral relativamente bajo para la activación, de manera que el canal puede estar activo en el potencial de membrana de reposo y además tiene una tasa de activación extremadamente lenta, lo que sugiere que contribuye poco a la propagación del potencial de acción. El canal también tiene una inactivación extremadamente lenta, resultando en una corriente persistente que puede contribuir a generación de la descarga³³. Cuando el canal se identificó por primera vez, se creía que se limitaba al sistema nervioso periférico, en particular a las neuronas sensoriales de pequeño diámetro. Pos-

teriormente se confirmó que la expresión de este canal en las neuronas sensoriales se limita en gran medida a las neuronas nociceptivas A α y C.

Farmacología de los canales de sodio voltaje dependientes

En el dolor neuropático, un factor importante que contribuye al inicio y mantenimiento de las descargas repetitivas ectópicas en la aferencias primarias seguida de una lesión parece ser la redistribución de los canales de sodio voltaje dependientes a lo largo de los axones lesionados, y esto provoca una acumulación anormal y aumento de la densidad de los canales de sodio en los sitios de las lesiones, que a su vez contribuye a un umbral más bajo para la activación y la generación de impulso ectópico.

Todos los agentes farmacológicos que actúan en los canales de sodio tienen receptores en la subunidad α . Como mínimo seis diferentes receptores de neurotoxinas y un receptor de los anestésicos locales y medicamentos relacionados, han sido identificados¹⁸.

Los agentes que interactúan con los canales de sodio, tales como anestésicos locales, los antiarrítmicos clase I, anticonvulsivantes, se han utilizado para tratar el dolor, la epilepsia, las ataxias y otras condiciones fisiopatológicas. Como se mencionó anteriormente, cuando llega un impulso a la célula excitable, se abre el canal de sodio durante un milisegundo y pasan grandes cantidades de iones de sodio. Sigue un periodo refractario hasta que los poros se tornan impermeables al sodio, y la membrana se repolariza de nuevo y entra en una fase de inactivación, la cual es debida a la unión intracitoplásmica entre el dominio III y el IV.

Los patrones de expresión restringida de los canales de sodio voltaje dependiente que están asociadas con el dolor se han convertido en objetivos muy atractivos para el desarrollo de nuevos analgésicos. Lamentablemente, los bloqueantes de canales de sodio disponibles en la actualidad no se consideran selectivos y tienen una ventana terapéutica relativamente estrecha, limitando su utilidad. Una alternativa la podrían constituir el uso de bloqueadores selectivos, terapia génica o manejos dirigidos a isoformas específicas, aumentando la eficacia terapéutica para el tratamiento del dolor.

Anestésicos locales

Los anestésicos locales actúan en la membrana de la célula evitando la generación y la conducción de los impulsos nerviosos. Estos bloquean la conducción al disminuir o prevenir el aumento transitorio de la permeabilidad de membranas excitadas al sodio que normalmente se produce por la despolarización de la membrana. Esta acción se debe a su interacción directa con los canales de sodio voltaje dependiente.

La acción de los anestésicos se desarrolla progresivamente, el umbral para la excitabilidad eléctrica aumenta progresivamente, el potencial de acción se reduce, se frena el impulso de conducción, y el factor de seguridad para la conducción se reduce. Estos factores disminuyen la probabilidad de propagación del potencial de acción, y eventualmente la conducción nerviosa no.

Se acepta generalmente que el principal mecanismo de acción de estos fármacos implica su interacción con uno o más sitios de unión en el canal de sodio. Los residuos de aminoácidos que se unen a los anestésicos locales se encuentran en el segmento S6 en los dominios I, III y IV.

El grado de bloqueo producido por los anestésicos locales depende de la forma en que el nervio se ha estimulado y de su potencial de membrana en reposo. Así, un nervio en reposo es mucho menos sensible a un anestésico local que uno que es estimulado repetidamente; a mayor frecuencia de estimulación y más potencial de membrana, causa un mayor grado de bloqueo anestésico. Estos efectos de los anestésicos locales se producen porque la molécula de anestésico local en su forma cargada obtiene acceso a su sitio de unión dentro del poro solamente cuando el canal de sodio se encuentra en un estado abierto y debido a que el anestésico local se une más estrechamente y estabiliza el estado de inactivado del canal de sodio³⁵.

Estos fármacos se han empleado con frecuencia para combatir el dolor agudo que sigue a la inflamación de los tejidos. Sin embargo, los anestésicos locales comenzaron a utilizarse en el dolor neuropático debido al importante papel que tiene la inflamación en la sensibilización periférica³⁶.

Los anestésicos locales han sido utilizados para suprimir temporalmente el dolor mediante el bloqueo de la conducción nerviosa, pero ahora se usan como

un tratamiento efectivo para muchas condiciones de dolor crónico. Administrados sistémicamente, los anestésicos locales tales como lidocaína intravenosa, mexilitine oral y tocainamide oral son eficaces en una serie de condiciones de dolor crónico: neuropatía diabética, neuralgias, lesiones nerviosas periféricas y la distrofia simpática refleja. Sin embargo, a pesar de ello la eficacia en diferentes condiciones clínicas del dolor, los anestésicos locales sistémicos están limitados por sus consecuencias negativas en el sistema nervioso central (vértigo, somnolencia) y efectos cardíacos³⁵.

Una alternativa de administración de los anestésicos locales la constituyen las formulaciones tópicas. Estas formulaciones son ampliamente utilizadas en la actualidad como anestésicos tópicos para procedimientos quirúrgicos menores, y además en condiciones de dolor crónico como la neuralgia postherpética. Por lo tanto, la lidocaína tópica en presentación de gel al 5% o en parches ofrece un eficaz alivio del dolor en la neuralgia postherpética, sin efectos adversos sistémicos.

Antidepresivos tricíclicos

Varios antidepresivos tricíclicos (ATC) han demostrado que bloquear los canales de sodio en los nervios periféricos, puede contribuir a su eficacia analgésica.

Los antidepresivos tricíclicos interactúan con varios objetivos moleculares (inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, bloqueo de los canales de sodio, acción antagonista del sistema colinérgico muscárinico, bloqueo de receptores de histamina H1 y de los receptores alfa-adrenérgicos) y como tales, su capacidad para aliviar el dolor puede no ser atribuible a un solo mecanismo molecular. Con base en la rápida aparición de acción y menor dosis terapéutica, la eficacia de los ATC en el dolor neuropático parece ser independiente de su acción antidepresiva. Teniendo en cuenta que el bloqueo de los canales de sodio es un mecanismo farmacológico compartido por un número de medicamentos con eficacia contra el dolor neuropático, su acción sobre los canales de sodio voltaje dependiente también puede contribuir al alivio del dolor por los ATC.

La amitriptilina y la imipramina, los primeros miembros de esta clase de fármacos, han sido usados

clínicamente para el tratamiento de la depresión y poco después se comprobó que tenían efecto analgésico. La desipramina, otro miembro de esta familia, presenta menos efectos colaterales y la imipramina menor variabilidad en sus efectos.

La respuesta es dosis dependiente. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, antes de acostarse y aumentar progresivamente en función de la respuesta clínica.

Fenitoína

La fenitoína es uno de los más antiguos medicamentos neuroactivos que se mostró eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, con base en un estudio en los pacientes con neuralgia del trigémino. El mecanismo de acción de la fenitoína consiste en que inhibe las descargas repetitivas tónicas en los canales de sodio, suprime las descargas ectópicas e inhibe la liberación presináptica de glutamato³⁷. Este efecto es mediado por una disminución en la recuperación de la inactivación de los canales de sodio voltaje dependiente, una acción que es a la vez dependiente de voltaje y uso (mayor efecto si la membrana es despolarizada). Además, la fenitoína regula la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ y tiende a restablecer el desequilibrio iónico provocado por un exceso de despolarización. A concentraciones altas inhibe la entrada de calcio durante la fase de despolarización y su movilización intracelular, interfiriendo con los sistemas dependientes de la calmodulina y de los nucleótidos cíclicos e inhibiendo la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores.

Se desaconseja la utilización de la fenitoína en el tratamiento del dolor neuropático, dados los pocos estudios realizados, sus resultados contradictorios y los efectos adversos habitualmente³⁶.

Carbamazepina

Al igual que la fenitoína, la carbamazepina actúa fijándose a la forma inactiva del canal de sodio dependiente de voltaje, lo que requiere que se active previamente el canal; cuantos más canales se abran, mayor será la posibilidad de que se fije a su sitio de acción y lo bloquee; por lo tanto, se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada³⁸. Este bloqueo es dependiente del uso

(ya que los potenciales de acción que siguen al primero disminuyen en intensidad hasta desaparecer) y dependiente del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia.

La carbamazepina ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, en donde se ha convertido en el tratamiento de primera elección³⁸. Sin embargo, en otras enfermedades no ha sido suficientemente estudiada y, al considerar sus interacciones y sus efectos adversos, actualmente se utiliza cuando han fracasado otros fármacos de primera línea³⁶.

El uso clínico de la carbamazepina es complicado por sus efectos secundarios en el sistema nervioso central como sedación, interacciones con otras drogas y necesidad de un seguimiento regular (hepáticos y hematológicos).

Una medicación relacionada estructuralmente es la oxcarbazepina (es un 10-ceto análogo de la carbamazepina), que puede ser preferible al tener un perfil de efectos secundarios más favorable.

Lamotrigina

La lamotrigina es una feniltiazina derivada de los antimetabolitos del ácido fólico, pero su actividad antifólica es muy escasa³⁶. La lamotrigina está implicada en inhibición a distintos niveles de la cadena de producción del dolor neuropático: modulando los receptores NMDA, controlando la liberación del glutamato y favoreciendo la expresión de genes y la fosforilación de distintos receptores y canales iónicos³⁹. La lamotrigina ejerce su acción bloqueando los canales de sodio voltaje-dependiente y las descargas de alta frecuencia; también actúa sobre los canales de calcio inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores, como el glutamato. Al igual que otros fármacos antiepilépticos, tiene utilidad en el tratamiento del dolor neuropático. La dosis recomendada se encuentra entre 200 y 400 mg/día.

Topiramato

El topiramato es un nuevo antiepiléptico cuya estructura química corresponde a la de un derivado monosacárido, concretamente un denanciómero de la fructosa. Tiene un mecanismo de acción múltiple:

1) bloquea los canales de Na⁺ voltaje dependiente, 2) es un agonista de los receptores GABA, 3) es un antagonista del receptor kaínico del glutamato, 4) bloquea los canales del Ca⁺⁺ de tipo L y podría ejercer algún efecto en los canales de tipo T, 5) inhibe los tipos II y IV de la anhidrasa carbónica^{37, 40}.

El topiramato ha sido estudiado en la neuropatía diabética a dosis de 400 mg por día donde no sólo mostró eficacia en la mejoría del dolor, sino que también se asoció a reducción del peso sin alteraciones en la glicemia. Además en la neuralgia del trigémino en pequeños estudios también ha demostrado eficacia, pero faltan más estudios que puedan confirmar este hallazgo.

Conclusiones

Los canales de sodio voltaje dependientes se encuentran implicados en la iniciación y propagación del potencial de acción en todas las células excitables. Comprender el papel de los canales del sodio voltaje dependientes en la nocicepción puede arrojar cierta luz para comprender los mecanismos del dolor. Estos canales son importantes para la electrogénesis y la transmisión del impulso nervioso, a la vez que una diana para analgésicos como la lidocaína por su efecto sobre los canales de sodio; lamentablemente, los bloqueantes de canales de sodio disponibles en la actualidad no son selectivos y tienen un margen terapéutico relativamente estrecho, que puede limitar su utilidad. El hallazgo de mutaciones en el Nav1.7 en humanos ha permitido relacionarlas con distintas formas clínicas de dolor.

Actualmente la mayoría de las medicaciones utilizadas para el tratamiento del dolor neuropático no fueron inicialmente desarrolladas como antineurálgicos y sí como antidepresivos, antiepilépticos o antiarrítmicos. Posteriormente se documentó su eficacia en el manejo del dolor neuropático. Los anti-convulsivantes se han utilizado como analgésicos desde hace poco tiempo. Se han indicado tradicionalmente para el dolor crónico de características lancinante y quemante. La carbamazepina, el anticonvulsivante más estudiado, es terapia de primera línea en la neuralgia del trigémino. Los antidepresivos tricíclicos a menudo se consideran el tratamiento de primera línea para el dolor neuropático; tienen múltiples mecanismos de acción, entre ellos el bloqueo de los canales de sodio.

Referencias

- Hucho T, Levine JD. Signaling Pathways In Sensitization: Toward a Nociceptor Cell Biology. *Neuron* 2007; 55: 365-376.
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica, México: McGraw-Hill companies; 2001; 61-77.
- Salzer JL. Polarized Domains Review of Myelinated Axons. *Neuron* 2003; 40: 297-318.
- Salzer JL. Clustering Sodium Channels Minireview at the Node of Ranvier: Close Encounters of the Axon-Glia Kind. *Neuron* 1997; 18: 843-846.
- Lamberti PW, Rodríguez V. Desarrollo del Modelo Matemático de Hodgkin y Huxley en Neurociencias. *Electroneurobiología* 2007; 15(4): 31-60.
- Du Bois-Reymond E. Vorläufiger abriß einer untersuchung über den sogenannten frochstrom und über die elektro-motorischen fische. *Poggendorffs Annalen der Physik und Chemie* 1843; 58: 1-30.
- Bernstein, J. Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. *Pflügers Archiv ges. Physiol* 1902; 92: 521-562.
- Young JZ. The structure of nerve fibres in cephalopods and crustacea, *Proc Roy Soc London B* 1936; 121: 319-336.
- Hodgkin AL, Huxley AF. Resting and action potentials in single nerve fibres. *J. Physiology* 1945; 104: 176-195.
- Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. Physiology* 1949; 108: 37-77.
- Overton E. Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. II. Mittheilung. Ueber die Unentbehrlichkeit von Natrium- (oder Litium-) Ionen für den Contractionsact des Muskels, *Pflügers. Archiv ges. Physiol* 1902; 92: 346-386.
- Bezanilla F. Ion Channels: From Conductance to Structure. *Neuron* 2008; 60: 456-468.
- Cole KS. Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane. *Archives des Sciences Physiologiques* 1949; 3: 253-258.
- Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann F, Sigworth FJ. Improved patch clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches, *Pfluger Archiv: European Journal of Physiology* 1981; 391(2): 85-100.
- Hille B, Armstrong CM y MacKinnon R. Ion channels: From idea to reality, *Nature Medicine* 1999; 5(10): 1105-1109.
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Companies; 2008.
- Castañeda, O. Toxinas animales: acciones facilitadoras de la transmisión colinérgica. *Revista de Biología* 2000; 14: 1-15.
- Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 397-409.
- Kass RS. The Channelopathies: Novel Insights into Molecular and Genetic Mechanisms of Human Disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 1986-1989.
- Black JA, Hains BC. Voltage-Gated Sodium Channels and Pain Associated with Nerve Injury and Neuropathies. *J Neurobiol* 2004; 61: 55-71.

21. Yu FH, Catterall WA. Overview of The Voltage-Gated Sodium Channel Family. *Genome Biology* 2003; 4: 207.1-207.7
22. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 1-20.
23. Akopian AN, Sivilotti LY, Wood JN. Tetrodotoxin-Resistant Voltage-Gated Sodium Channel Expressed by Sensory Neurons.
24. Cox JJ, Reimann F. An SCN9A Channelopathy Causes Congenital Inability to Experience Pain. *Nature*. 2006; 444: 894-898.
25. Wood JN, Boorman JP. Voltage-Gated Sodium Channels And Pain Pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55-71.
26. Waxman SG. Nav1.7, Its Mutations, and the Syndromes That They Cause. *Neurology* 2007; 69: 505-507.
27. Benarroch EE. Sodium Channels and Pain. *Neurology* 2007; 68: 233-236.
28. Devor M. Sodium Channels and Mechanisms of Neuropathic Pain. *J Pain* 2006; 7(1 Suppl 1): S3-S12.
29. Waxman SG, Hains BC. Fire and Phantoms after Spinal Cord Injury: Na⁺ Channels and Central Pain. *Trends Neurosci* 2006; 29: 207-215.
30. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological Properties of Mutant Nav1.7 Sodium Channels in a Painful Inherited Neuropathy. *J. Neurosci* 2004; 24: 8232-8236.
31. Catterall WA, Yu FH. Painful Channels. *Neuron* 2006; 52: 743-749.
32. Rush AM, Cummins TR. Multiple Sodium Channels and their Roles in Electrogenesis within Dorsal Root Ganglion Neurons. *J Physiol* 2007; 579(1): 1-14.
33. Amir R, Argoff CE. The Role of Sodium Channels in Chronic Inflammatory and Neuropathic Pain. *The Journal of Pain* 2006; 7 (5), Supplement 3: S1-S29.
34. Lai J, Gold MS, Kim CS, et al. Inhibition of Neuropathic Pain by Decreased Expression of the Tetrodotoxin-Resistant Sodium Channel, Nav1.8. *Pain* 2002; 95: 143-152.
35. Akil H, Amrein PC, Baldessarini, RJ, et al. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Companies. 2006; 271-284.
36. Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Neurol* 2002; 35(11): 1037-1048.
37. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson, 1997; 489-511.
38. Dworki RH, Backonja M. Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, Mechanisms and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.
39. López-Correa T, Vargas MC. Lamotrigina en el dolor neuropático: revisión bibliográfica. *Rev. Soc. Esp.* 2006; 6: 410-420.
40. Fowler JA, Shen JY. Successful Use of Topiramate in a Patient with Severe Postherpetic Neuralgia. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 139-142.

Realidad y situación actual de la educación en dolor y cuidado paliativo en pregrado de facultades de medicina en Colombia

Germán Gustavo Escobar H.* , Ana Carolina Fernández D.* , Jorge Eduardo Gómez M.* , Ingrid Sofía Guerrero R.* , Deborah Rey O.* , Daniavad Torres M.*

Introducción

Los grandes avances médicos mundiales han traído consigo la posibilidad de combatir numerosas enfermedades que por siglos han aquejado a la humanidad y, del mismo modo, han logrado aumentar ostensiblemente la expectativa de vida y mejorar el pronóstico de los pacientes que las padecen.

A pesar de estas indiscutibles ventajas, hoy en día existen numerosas problemáticas de salud que afectan a la población con respecto al manejo y aproximación del paciente que padece de dolor. Es de resaltar que nuestra población, cada vez de mayor edad y con diversas comorbilidades en las que predominan enfermedades crónicas y como síntoma predominante el dolor, se ve afectada de manera negativa por el inadecuado enfoque y manejo de éste².

Uno de los problemas predominantes a nivel mundial y sobre todo en países en vía de desarrollo es que no hay un adecuado consumo de opioides para el manejo del dolor, posiblemente debido a que los médicos y personal de salud encargados no tienen el conocimiento adecuado para formularlos, además existen muchos mitos y temores alrededor del uso de estos analgésicos, todo esto asociado a dificultades en la formulación y obtención de otros opioides; adicionalmente encontramos que muchos países presentan deficiencias en cuanto a la legislación y ausencia de políticas gubernamentales que establezcan la oferta y la demanda de opioides^{2,7}.

Pregunta de investigación

Basándonos en la observación diaria de la práctica clínica en el nivel hospitalario y viendo cómo los médicos y profesionales de la salud abordan el tema del dolor en sus pacientes, vimos que existe un gran déficit con respecto a la evaluación, enfoque, diagnóstico y manejo del dolor. Además, al realizar una búsqueda de bases teóricas que sustenten este problema nos encontramos con que la ausencia de políticas gubernamentales, la poca disponibilidad de opioides y por último, pero no menos importante, la ausencia de modelos de educación en dolor son los principales determinantes para la implementación del cuidado paliativo en las instituciones médicas. A partir de lo anterior surge la siguiente pregunta: *¿El sistema educativo médico colombiano ofrece entrenamiento sobre dolor y cuidado paliativo a sus médicos en formación?*

Materiales y métodos

Para justificar y conocer más acerca de este problema, es necesaria en primera instancia la búsqueda de información bibliográfica y referencias científicas acerca del tema. A partir de esto, seleccionar las bases bibliográficas y de esta manera hacer un diagnóstico acerca de la situación real de la educación en dolor en Colombia. Además determinar las razones por las cuales no hay un programa de educación como tal en los pénsum de las diversas facultades de medicina del país, posteriormente evaluar y reconocer los aspectos que explican por qué no hay una adecuada enseñanza del dolor y finalmente proponer un modelo de fácil implementación para el pregrado.

* Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina, Electiva en Dolor y Cuidados Paliativos, Semestre XI, 2008.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en revistas a escala regional como Scielo, Revista colombiana de anestesiología y Cochrane.

Los descriptores utilizados fueron educación, facultades de medicina, manejo del dolor, modelos de educación en pregrado, currículo y pénsum de pregrado.

Estado del arte

El número de artículos encontrados referentes a este tema fue de 6.

1. "Educación en dolor y cuidados paliativos: Reflexiones sobre un programa de entrenamiento formal en Colombia".

Publicado en la base de datos de Cochrane, fue escrito en diciembre de 2005 por el doctor René Linares, médico anestesiólogo especialista en dolor y cuidados paliativos del Instituto Nacional de Cancerología.

Este artículo es un planteamiento interesante que surge de un programa de 15 años de experiencia del Instituto Nacional de Cancerología junto con la Pontificia Universidad Javeriana. Nace a partir del aumento en escuelas de educación no formal y la mala práctica que se ejercía hace algunos años en el tratamiento de pacientes con enfermedades terminales y quienes requerían atención referente a cuidados paliativos².

Además observaron: 1) subestimación de la verdadera complejidad de la especialidad, 2) falta de programas formales y estructurados, 3) enfoque clásico basado únicamente en el síntoma (que evidentemente no es suficiente para manejar adecuadamente la complejidad del paciente real). De acuerdo a esto, se vio la necesidad sentida de desarrollar un programa dirigido a médicos especialistas, cuya finalidad más que altruista fuera crear un modelo teórico-práctico que permitiera la formación de especialistas con los conocimientos adecuados para el manejo de pacientes complejos en Colombia².

El modelo inicialmente planteado se basó en los modelos de la IASP/EAPC para entrenamiento formal; era un programa de tres años que evaluaba el paciente en varios escenarios: ambulatorio, hospital día, urgencias, paciente hospitalizado y domiciliario y trataba temas como oncología clínica, pediátrica, for-

mación en dolor no oncológico y rehabilitación. Este programa consideraba que si un médico era capaz de manejar el dolor oncológico, sus conocimientos serían suficientes para las necesidades del país en materia de dolor crónico no oncológico. Sin embargo, este tema constituía un nuevo campo que no podía ser tomado con tal ligereza, por lo que el currículo inicial fue reformado y se elaboró un nuevo modelo que incluía manejo de dolor posoperatorio, neurociencias y dolor crónico no oncológico. Este nuevo modelo fue creado para responder a las necesidades crecientes de la población, la formación integral de especialistas tanto en dolor como en cuidados paliativos y la promoción del programa a nivel nacional e internacional por medio del contacto con universidades de diferentes sitios del país (Bucaramanga, Cali, Medellín, etc.), y finalmente crear conciencia de que se requiere entrenar profesionales que tengan un conocimiento adecuado en estos temas, sobre todo para suplir las necesidades de un país que no dispone de reglamentación adecuada ni define unos requisitos mínimos para prestar servicios en dolor y cuidados paliativos².

Discusión

Aunque este proyecto está muy bien fundamentado y busca consolidar y responder a las necesidades del país en materia de formación de especialistas, olvida que es más costo-efectivo invertir en la formación médica desde sus inicios, porque si se pretende mejorar la calidad de la atención y ampliar los horizontes en esta materia, se hace indispensable focalizarse en la formación no sólo de especialistas sino también de personas pertenecientes al pregrado, que al menos tengan un mínimo de conocimientos y herramientas básicas que les permitan aproximarse adecuadamente a sus pacientes y tratarlos no sólo de manera sintomática sino de manera integral.

2. "Propuesta curricular para el estudio del dolor en las escuelas de medicina"

Inicialmente publicado como Pilowsky I. An outline curriculum on pain for Medical schools. Pain 1988; 33: 1-2 y retomado como Propuesta curricular para el estudio del dolor en las escuelas de medicina, 2001; 4 (10).

El tema principal del artículo señala igualmente que la intensidad de la enseñanza médica en cuanto a dolor está lejos de lo deseable, pues es un tema

que no hace parte de los pénsum de Medicina ni en el nivel básico ni en el clínico. Se plantea un currículo basado en el modelo de la IASP en el que simplemente se toma un listado de tópicos con la *esperanza* de que se estimulen comentarios, críticas y sugerencias por parte de las directivas de las diferentes universidades y que éstas utilicen la propuesta y orienten dentro de sus programas puntos clave en los que los médicos en formación deben ser preparados³.

Discusión

Aunque es un esfuerzo grande exhortar a las facultades de Medicina para implementar un mínimo de temas a tratar, no basta con proponerlo, sino implementarlo y sobre todo concientizar a las directivas de la importancia que tiene el abordaje del dolor como aspecto indispensable en la formación médica.

3. "Interdisciplinariedad en la Clínica del Alivio del Dolor"

Publicado en la revista IATREIA 1992; 5 (2), escrito por el Dr. Tiberio Álvarez

Esta revisión desarrolla la idea de la comprensión del dolor como elemento multidimensional, teniendo en cuenta sus diferentes características y así mismo la necesidad de un manejo integral, en el cual se aborda el dolor desde sus múltiples dimensiones y de esta manera hacer su adecuado manejo tanto farmacológico como no farmacológico, involucrando en ello a diferentes grupos de profesionales que trabajen en conjunto con un objetivo claro y hacia un fin común y, de esta manera trabajar en pro del mejoramiento de la calidad de vida tanto del paciente como de su familia⁵.

Si bien cada uno de los profesionales implicados en el manejo integral del paciente tiene un papel importante, muchas veces el desconocimiento de las bases fisiopatológicas del dolor y sus implicaciones hacen que éste pierda protagonismo y que de la misma manera no se le dé la importancia que merece y no se aplique el manejo adecuado con grupos de profesionales capacitados. Por otra parte, el doctor Álvarez afirma que en ocasiones tener la disponibilidad de un grupo multidisciplinario es imposible o reducida y en estos casos el manejo de dolor queda en manos de un solo profesional que la mayoría de veces no ha tenido un entrenamiento formal, y adecua-

do acerca del dolor y su manejo. Por otro lado, y teniendo en cuenta que el médico general es la persona que en primera instancia asistirá al paciente con dolor, se hace evidente la importancia de que exista un programa en pregrado que supla este punto débil de la educación médica Colombiana⁵.

Discusión

Así como se hace mención en este artículo de la importancia del enfoque interdisciplinario en cuanto al manejo del paciente con dolor, nosotros creemos que primero se deben encaminar acciones hacia una formación integral del médico general, pues es él quien está encargado de valorar y dirigir en primera instancia dicho paciente; sin embargo, esto no resta importancia a que se asuma el tratamiento del paciente y su familia desde diversos campos de acción.

4. "Percepción sobre conocimientos en dolor en estudiantes de Medicina"

Publicación de la asociación latinoamericana de cuidados paliativos, escrita por los doctores Marta Ximena León y colaboradores de la facultad de medicina de la Universidad de la Sabana. Circular N° 23, Artículo regional N° 2, 2005.

En este artículo, médicos y estudiantes notaron la importancia del control del dolor en pacientes que sufren crónicamente de éste y en cómo incide deletéreamente en la calidad de vida de los mismos. De igual modo resalta la ausencia de estudios, investigaciones y docencia en pregrado sobre el tema en el ámbito nacional y su poco desarrollo internacional, solventando lo conveniente de realizar algún tipo de acercamiento hacia el tema. La investigación tuvo como propósito determinar la percepción en conocimientos en dolor en médicos o estudiantes de medicina del territorio nacional¹.

El estudio pretendía provocar impacto en las facultades de medicina del país para así implementar en ellas programas formales de pregrado sobre dolor. Participaron 355 estudiantes de medicina de facultades adscritas a ASCOFAME y los resultados evidenciaron que el 81.9% de ellos no contaban con un programa formal de dolor en su facultad, el 66% afirmó que la formación en dolor fue insuficiente, el 77% no se sentía seguro de iniciar tratamiento en dolor oncológico, y el 69% afirmó no tener conocimientos

suficientes para manejar dolor neuropático, 90% reconoció no conocer o no utilizar adecuadamente la escalera analgésica de la OMS, y finalmente el 71% considera que tienen pocos conocimientos sobre el uso de opioides y temen a alguna de sus reacciones adversas¹.

5. "IX seminario de educación en anestesia"

Publicado en la Revista Colombiana de Anestesiología, escrito por el Dr. Bernardo Ocampo Trujillo. Manizales, agosto 2007.

El tema principal fue el presente y las perspectivas de la anestesiología en Colombia en el nivel de postgrado, por lo cual aportaba muy poco para nuestra revisión. Sin embargo, recalca la importancia de replantear los modelos educativos en el campo de la anestesia. Desde ese entonces el marco tanto económico como socio-cultural ha ido cambiando abruptamente, lo que hace necesario reevaluar la educación en esta especialidad. Se reconoce que la educación a especialistas ha estado direccionada por un modelo en el que predomina la actividad asistencial institucional. Con esto, el autor crea un modelo a manera de octágono en el que evalúa la visión de las universidades respecto a sus programas educativos y los compara con los resultados de los evaluadores; este modelo arroja resultados con grandes discordancias. Por todo esto en el último seminario de educación en anestesiología se concluyó que es necesario promover políticas que mejoren la calidad de la educación del anestesiólogo, además de que esta sea continuada. De igual forma se planteó la estrategia de calidad, por medio de un programa de re-certificación para anestesiólogos. Y se concluyó que la educación en anestesiología no es ajena a problemas de calidad en educación, por lo cual tiene puesta la mirada en las realidades presentes y futuras a los que los anestesiólogos se enfrentan.

Fuentes primarias

Por último y luego de realizar la búsqueda bibliográfica y analizar la información recolectada, se prosiguió a buscar directamente con las facultades de medicina asociadas a ASCOFAME, y se enviaron correos a estas, de las cuales solo nos respondió una facultad de medicina, Instituto de ciencias de la salud –CES, quienes comentan que *"Tienen muy poco tiempo para este tema, y que solo dictan 6 horas como*

tema específico, pues está incluido dentro de otras asignaturas. Sin embargo, están estructurando una especialización en dicho tema". Posteriormente reenviamos a las mismas universidades la misma solicitud de información, para lo cual respondieron cinco universidades diferentes a la CES; dentro de estas universidades sólo dos refieren tener una profundización en dolor y cuidado paliativo (Universidad de Antioquia y Universidad de Caldas) y las demás comentan que sólo dedican algunas horas a dolor y cuidado paliativo incluido en otras materias, como anestesia y/o cirugía. Hasta la fecha, no hemos recolectado más información adicional vía correo electrónico de otras facultades de medicina a las cuales les enviamos la solicitud.

Conclusiones

1. Uno de los más importantes factores determinantes para el adecuado manejo del dolor es la deficiente enseñanza y entrenamiento en las facultades de medicina.
2. En la literatura colombiana los estudios realizados en educación y cuidados paliativos son escasos.
3. Hay mayor profundización en dolor y cuidados paliativos en programas de posgrados.
4. Hasta este punto de la investigación, al parecer sólo dos facultades de medicina contactadas por medio de ASCOFAME tienen programa establecido de dolor y cuidados paliativos en el nivel de pregrado.

Avances segundo periodo 2008

En los últimos seis meses realizamos una nueva búsqueda de información a escala mundial en las mismas bases de datos y además en Medline y OVID, usando los descriptores anteriores y adicionalmente empleamos los siguientes: estudiantes de medicina, manejo de opioides y educación del dolor por cáncer. En esta nueva búsqueda encontramos 16 artículos, de los cuales la mayoría de estos fueron publicados en la base de datos de Medline. Los principales temas tratados por estos nuevos artículos fueron: 1) Aproximación de los estudiantes de medicina a síndromes dolorosos (cefalea, dolor lumbar, dolor pediátrico, dolor en cáncer) y 2) Modelos de enseñanza (ver anexo 1).

Conclusiones

1. Existen investigaciones a escala mundial referentes a la educación de estudiantes de medicina con respecto al manejo del dolor en pacientes con cáncer. Dichas investigaciones proponen métodos para mejorar el entrenamiento de los médicos en el manejo del dolor y el uso de la morfina como analgésico.
2. En la literatura nueva encontrada en diferentes países, pudimos ver que también existe la preocupación por mejorar la calidad de la educación y del entrenamiento de los estudiantes de medicina y que en general hay un déficit en conocimientos teóricos y prácticos con respecto al enfoque del paciente con dolor y en especial aquellos que padecen cáncer.
3. Una de las estrategias más importantes para enfrentar la problemática de la educación en los estudiantes es la creación de modelos estructurados de enseñanza que se enfoquen en desarrollar habilidades en la realización de una adecuada historia clínica, examen físico, manejo analgésico inicial y habilidades para la comunicación con el paciente y sus familiares. Estos modelos aplicados han demostrado ser efectivos en mejorar los niveles de calidad en la enseñanza médica con respecto al dolor.

Referencias

1. León M, Gónima E, Sanabria A, Ríos F. Percepción sobre conocimientos en dolor en estudiantes de medicina. Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos. Circulares en español N° 23.
2. Linares R. Educación en Dolor y Cuidados Paliativos: reflexiones sobre un programa de entrenamiento formal en Colombia. P & B. Vol. 9, Revista N° 2, 2005.
3. Propuesta curricular para el estudio del dolor en las escuelas de medicina MEDUNAB, 2001; 4 (10). Publicado originalmente como Pilowsky I. An outline curriculum on pain for medical schools. Pain 1988; 33: 1-2.
4. Ocampo B. IX Seminario de educación en anestesia. Conferencia inicial del IX seminario de educación en Anestesia. Manizales, agosto 2007.
5. Álvarez T. Interdisciplinariedad en la Clínica del Alivio del Dolor. IATREIA 1992; 5 (2).
6. Reyes G. Perspectivas futuras de los programas de Anestesiología de Colombia. Revista Colombiana de Anestesiología. 2007.
7. De Lima L. Cuidados paliativos en Latinoamérica. ¿Está funcionando la estrategia de la OMS? Id21 Insights Health 2006; (8).
8. Sloan P, Montgomery C, Musick D. Medical student knowledge of morphine for the management of cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management 1998; 15 (6).
9. Plymale M, Sloan P, Johnson M, La Fountain P, Snapp J and Sloan D. Cancer Pain Education: The Use of a Structured Clinical Instruction Module to Enhance Learning Among Medical Students. Journal of Pain and Symptom Management 2000; 20(1).
10. Sloan P, Plymale M, La Fountain P, Johnson M, Snapp J, Sloan D. Equipping Medical Students to Manage Cancer Pain: A Comparison of Three Educational Methods. Journal of Pain and Symptom Management 2004; 27 (4).
11. Sloan P, Plymale M, La Fountain P, Johnson M, Snapp J, Sloan D. Cancer pain management skills among medical students: the development of a cancer pain objective structures clinical examination. 2001; 21 (4): 298-306.

Anexo 1.

Número	Título	Datos de publicación	Resumen
1	Medical student knowledge of morphine for the management of cancer pain.	Sloan P, Montgomery C, Musick D. Journal of Pain and Symptom Management. 1998; 15 (6).	<p>Muchos estudios han revelado que el conocimiento de los médicos con respecto al manejo del dolor es deficiente y además se ha mostrado que los médicos recién graduados no reciben un adecuado entrenamiento para el manejo y control del mismo. Es por esto que la Universidad de Kentucky orienta esta preocupación y realiza una investigación en estudiantes de medicina de último año con el propósito de evaluar el déficit de conocimiento de éstos sobre el uso de la morfina para el dolor por cáncer y además evaluar la eficacia de un curso a corto plazo sobre el manejo del dolor por cáncer. Dicho curso tenía una duración de cuatro semanas para estudiantes de medicina de último año, donde les enseñaban los principios de farmacología clínica y el manejo del dolor. Les hicieron una encuesta de 22 ítems antes y después del curso. En el estudio participaron 96 estudiantes, 86 de los cuales (90%) llenaron las encuestas de los 22 ítems que evaluaban el conocimiento sobre el uso de morfina para el dolor por cáncer. Ellos marcaron sus respuestas según estaban de acuerdo o no con cada ítem y los calificaban de uno a cuatro, siendo uno, muy en desacuerdo y cuatro, muy de acuerdo. Todos los estudiantes completaron el curso corto para manejo del dolor y posterior a esto llenaron el mismo cuestionario de 22 ítems, y al comparar las primeras respuestas con las nuevas (posterior al curso), vieron que hubo aprendizaje con respecto al uso de la morfina, sus indicaciones y sus efectos adversos.</p> <p>Los resultados de este estudio, más específicamente del curso realizado, demostraron que hubo aprendizaje en áreas importantes tales como la valoración y manejo del dolor por cáncer. Sugieren, además, que se realicen estudios futuros de esta naturaleza que pudieran usar como objetivo la valoración del examen clínico como un método para valorar el aprendizaje del material enseñado en este curso y su aplicación en el desempeño clínico. Consideran, además, la importancia de mejorar la educación de los estudiantes de medicina sobre el manejo y enfoque del paciente con dolor por cáncer; por último, opinan que los resultados de este estudio servirán de ayuda para preparar módulos de instrucción sobre el uso de morfina para el dolor por cáncer.</p>

Continuación Anexo 1.

2	Cancer Pain education: The use of a structured clinical instruction module to enhance learning among medical students	Sloan P, Plymale M. Journal of pain and symptom management. University of Kentucky college of medicine. Departments of anesthesiology, surgery and behavioral science. 2000; 20 (1): 4-11.	<p>El módulo de instrucción clínica estructurado (SCIM) es un formato educacional desarrollado para mejorar habilidades clínicas e interpersonales en los estudiantes de medicina que atienden pacientes con dolor por cáncer. Las principales problemáticas que motivaron a la realización del estudio fueron: el desconocimiento de médicos graduados y no graduados acerca del manejo apropiado del dolor, la falta de conocimientos en cuanto a conversión de morfina parenteral a oral, manejo de toxicidad por opioides, y adicción en pacientes con cáncer, la falta de entrenamiento de los estudiantes y ausencia del programa de dolor dentro de los currículos de las facultades. Este módulo fue desarrollado en la Universidad de Kentucky por un grupo multidisciplinario y evalúa la interacción médico-paciente en cinco minutos y un cuestionario de la misma duración acerca del manejo del dolor que permite entrenar habilidades manuales, clínicas y de Interpretación. Se evalúan temas como historia clínica en dolor, examen físico, herramientas de comunicación, manejo analgésico, rutas de utilización de opioide, terapia física, síndromes dolorosos en dolor por cáncer y radioterapia en dolor por cáncer. Se presentó a 34 estudiantes de tercer año durante 16 semanas y fue aplicado a 14 pacientes, 8 integrantes de la misma facultad y 6 pacientes estandarizados sobrevivientes de cáncer.</p> <p>Los resultados arrojados se evaluaron en términos de la calidad del curso y las habilidades adquiridas antes y después de tomarlo. Los estudiantes concluyeron que tomar el módulo fue una experiencia de gran valor educativo y que fue beneficioso el acompañamiento de pacientes con cáncer. Las ventajas que ofrece son: facilidad en la implementación, oportunidad de los estudiantes de darse cuenta de lo que desconocen y motivarse para el aprendizaje y la participación de pacientes con cáncer. A pesar de que los autores concluyen que aún faltan arreglos en el modelo, consideran que este método único de enseñanza tiene el potencial de mejorar sustancialmente la calidad de la educación y consideran que debería ser probado en otras instituciones para ayudar a estandarizar el conocimiento general y las habilidades requeridas para manejar estos pacientes.</p>
---	---	--	---

Continuación Anexo 1.

3	Cancer pain management skills among medical students: the development of a cancer pain objective structures clinical examination	Sloan P, Plymale M, Johnson M. Departments of anesthesiology, surgery and behavioral science. University of Kentucky college of medicine, 2001; 21 (4): 298-306.	El Objective Structure Clinical Examination (OSCE) (Examen clínico objetivo estructurado) es una herramienta ampliamente usada y aceptada para evaluar las habilidades clínicas de los estudiantes de medicina. La meta del estudio fue desarrollar un OSCE para estudiantes en el que se evalúe la competencia clínica de los mismos en cuanto al manejo de dolor por cáncer. La metodología fue rotar en grupos pequeños de estudiantes y evaluar en quince minutos sus habilidades para realizar la historia clínica, el examen físico, el manejo analgésico del dolor por cáncer y la comunicación de mitos a los familiares acerca de la analgesia con opioides. Los resultados demostraron que los estudiantes tuvieron un alto desempeño en cuanto a la realización de la historia clínica (72%), pero con respecto al manejo analgésico sólo el 32% de los estudiantes tuvieron un adecuado desempeño y aunque la mayoría usaron analgésicos opioides, casi ninguno utilizó adyuvantes. En general el desempeño de los estudiantes frente al enfoque del paciente fue pobre. Con respecto al examen físico, el 61% se centró en la evaluación del sistema musculoesquelético, pero solo el 31% evaluó el estado neurológico y linfático. Este estudio concluyó que la herramienta de evaluación individual (OSCE) además de ser muy útil en apreciar las cuatro características más importantes para la evaluación del dolor (historia clínica, examen físico, manejo analgésico y comunicación con familiares), permite conocer más a fondo las destrezas y debilidades de los estudiantes y reforzarlas por medio del desarrollo de otro modelo educativo aplicable a estudiantes y otros profesionales de salud.
4	Equipping Medical Students to Manage Cancer Pain: A Comparison of Three Educational Methods	Sloan P, Plymale M, La Fountain P; Johnson M, Snapp J; Sloan D. Journal of Pain and Symptom Management. 2004; 27 (4).	<p>En este artículo se concluye tras la revisión de varias investigaciones que la falta de educación en el manejo del dolor por cáncer en programas médicos de pregrado y postgrado han generado un mal manejo del mismo por parte del personal de salud, incluyendo estudiantes de medicina, médicos, residentes e incluso por algunos especialistas, para lo cual, la Universidad de Kentucky desarrolló una estrategia para mejorar la educación en dolor en sus estudiantes de medicina a la que denominaron Modelo Clínico Estructurado de Enseñanza en Dolor por Cáncer (SCIM, por sus siglas en inglés), y gracias a los buenos resultados que obtuvieron con el programa piloto se decidió comparar la eficacia y durabilidad de tres métodos educativos distintos con un grupo control.</p> <p>Noventa y dos estudiantes de tercer año de medicina de la Universidad de Kentucky fueron repartidos aleatoriamente en tres grupos, cada uno de 32 estudiantes, con diferentes instrucciones acerca de educación en dolor por cáncer.</p>

Continuación Anexo 1.

			<p>Los cuatro grupos se repartieron según las siguientes estrategias educativas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grupo control con educación en dolor no formal. 2. CD-rom para educación autodidacta sobre dolor en cáncer. 3. Dos horas de educación formal en dolor + CD-rom con información de la SCIM. 4. Educación formal en dolor + CD-rom con información de SCIM + visitas a casas hospicios. <p>Los resultados fueron evaluados los cuatro meses posteriores a la capacitación de los estudiantes, y las principales conclusiones fueron:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los tres grupos de experimentación tuvieron mejor desempeño en el manejo del dolor por cáncer a los cuatro meses que el grupo control ($p < 0,05$). 2. Los estudiantes de medicina que recibieron educación estructurada en el manejo del dolor por cáncer obtuvieron mayor desempeño a cuatro meses comparados con el grupo control o que estuvieron en formatos de instrucción tradicional. 3. Estudiantes que recibieron SCIM más visita domiciliaria se desempeñaron mejor en los aspectos del OSCE, es decir, en el manejo del dolor, examen físico y habilidades comunicativas. 4. El formato SCIM demostró mayor duración y mejor asesoría a cuatro meses post instrucción. Además tiene el potencial único y sustancial de mejorar la calidad de educación en dolor por cáncer. <p>Otras conclusiones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En general el grupo 4 tiene mejor desempeño en el manejo del dolor por cáncer que el grupo 3 y este a la vez que el grupo 2 y el 1. <p>Aunque los tres grupos que se capacitaron en manejo del dolor por cáncer tuvieron mejor desempeño que el grupo control, este resultado no fue estadísticamente significativo.</p>
--	--	--	--

Neuralgia del trigémino relacionada con aneurismas de la fosa posterior

Juan Carlos Acevedo González*, María Paula Rubio Ramírez**, Andrea del Pilar Sierra Ávila**

La neuralgia del trigémino es una entidad poco frecuente en la población y su correlación con el hallazgo de aneurismas de la fosa posterior es muy rara. Hoy en día no existen muchas descripciones acerca de estas dos patologías en conjunto; es por eso que es necesario conocer de manera más profunda ambas entidades para poder entender su correlación. A continuación ampliaremos los conceptos de la neuralgia del trigémino y de los aneurismas de la fosa posterior, basándonos en revisiones de la literatura reciente para poder así concluir con una aproximación acerca de estas dos patologías juntas.

Neuralgia del trigémino

Definición

La neuralgia del trigémino es una condición también conocida como *tic douloureux* que se define como un síndrome neuropático crónico que se presenta como un dolor de inicio y terminación súbita, muy severo, estereotipado, repetitivo, unilateral, tipo corrientazo que se puede desencadenar espontáneamente o secundario a un estímulo sobre regiones de la cara o cavidad oral y que tiene intervalos libres de dolor. Compromete el recorrido de las ramas del nervio trigémino, siendo más frecuente el compromiso de las ramas V2 y V3 del lado derecho, en un porcentaje de 35% y 30% respectivamente; V1 se ve afectado en solo un 4% de los casos. Frecuentemente es descrito por los pacientes como el peor dolor de sus vidas, razón por la cual esta patología sin tratamiento puede incluso llevar a los pacientes al suicidio.

Su incidencia varía entre cuatro y diez casos por cada 100.000 habitantes al año, presentándose más comúnmente en mujeres que en hombres en una proporción de 2:1, entre el grupo de edad de los 50 a 70 años. Esta incidencia aumenta gradualmente con la edad y en general es muy infrecuente por debajo de los 40 años.

La primera descripción de esta patología la hizo Arataeus de Cappadocia en el segundo siglo a.C. a él también se le atribuyen las primeras descripciones de la migraña; él hizo referencia con respecto a la neuralgia del trigémino al dolor tipo espasmo facial que ocurre en esta patología. Más adelante, Jujani, un físico árabe del siglo XI, mencionó el dolor facial unilateral que causaba espasmos y ansiedad y lo relacionó a la cercanía de la arteria al nervio, sin entrar más en detalles. No fue sino hasta 1773 cuando John Fothergill hizo una descripción completa de esta condición al presentarlo a la Sociedad Médica de Londres; él mostró los hallazgos clínicos típicos de la neuralgia del trigémino incluyendo el dolor paroxístico facial unilateral que era evocado por acciones como el hablar, comer o incluso solo el tacto superficial, que iniciaba y terminaba de manera abrupta y que se asociaba con ansiedad de quienes la padecían. Posteriormente, en los siglos XVIII y XIX, se dilucidaron algunos aspectos adicionales para separar dicha patología de otro tipo de dolores faciales, y en 1925 se introdujo el concepto de la compresión vascular del nervio como causante de la neuralgia, como lo conocemos en nuestros días.

Etiología

En general, la neuralgia del trigémino la puede causar cualquier entidad que comprometa el sistema trigeminal del lado afectado. En un principio, con el descubrimiento de la respuesta de la neuralgia del

* Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía del Hospital Universitario de San Ignacio, profesor de la Pontificia Universidad Javeriana.

** Estudiante de X semestre de la Pontificia Universidad Javeriana.

trigémino al tratamiento con agentes anticonvulsivantes como la carbamazepina, se planteó la hipótesis de que esta enfermedad era causada por crisis epilépticas de las estructuras centrales del nervio trigémino; sin embargo, a lo largo de la historia y con los hallazgos de investigaciones recientes se ha podido evidenciar que en la mayoría de los casos (80% a 90%), este compromiso está dado por la compresión del nervio justo en su entrada hacia el puente (Dorsal Root Entry Zone), por una arteria o vena elongada que lo comprime (Figura 1), causando desmielinización y daño axonal. Esta observación lleva a creer que la neuralgia del trigémino es un tipo de neuropatía periférica más que una de origen central. Desde este punto de vista existen otras etiologías que pueden lesionar el nervio a lo largo de su recorrido; los tumores de la fosa posterior que han mostrado ser el agente causal en 1% a 2% de los casos suelen ser meningiomas, tumores epidermoides o neuromas del nervio acústico, los cuales comprometen el ángulo pontocerebeloso, lesionando así el nervio trigémino. Se ha visto que según la localización del tumor y su velocidad de crecimiento se darán los síntomas; así, si el tumor afecta las ramas periféricas del ganglio de Gasser, se presentarán cambios sensitivos y dolor constante, mientras que tumores de crecimiento lento que tienden a distender la raíz nerviosa más que a invadirla, aparecerán con neuralgia del trigémino.



Figura 1. Esquema que muestra el sitio de entrada del nervio trigémino en el sistema nervioso central.

Otras etiologías descritas son las malformaciones arteriovenosas, esclerosis múltiple en 1% a 8%, la cual suele presentarse en pacientes más jóvenes y frecuentemente de manera bilateral y aneurismas de la circulación posterior. Cuando la etiología es un asa vascular esta pertenece principalmente a la arteria cerebelosa superior (Figura 2) y a la arteria cerebelosa antero-inferior, (AICA por sus siglas en inglés) como se ampliará más adelante.

Otra de las observaciones que recientemente se han realizado basándose en biopsias y autopsias de pacientes con esta condición y asintomáticos es que necesariamente debe haber un factor predisponente, seguramente genético, que explique la aparición de este síndrome, ya que no todos los pacientes con compresión del nervio presentan dolor, ni en todos los pacientes con neuralgia del trigémino se les encuentra una etiología determinada.

Fisiopatología

Tomando en cuenta el daño periférico del nervio trigémino y su principal causa, la compresión del mismo por una estructura vascular, Dandy, uno de los primeros en notar esta relación, describió que la compresión microvascular dada por el movimiento pulsátil y crónico sobre la fibra nerviosa causaba desmielinización de los axones en la raíz trigeminal, y que este era el proceso primario dentro de la presentación de la neuralgia del trigémino. Más adelante, Jannetta y cols. mostraron que la des-

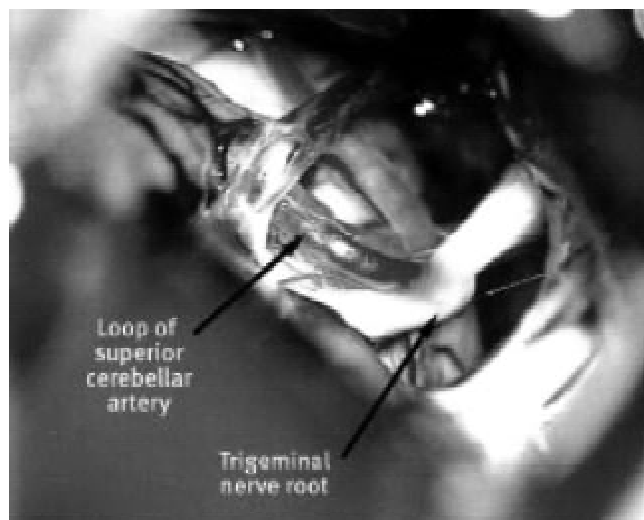


Figura 2. Angulo pontocerebeloso que muestra la relación del V par con la arteria cerebelosa superior.

compresión microvascular aliviaba el dolor en este grupo de pacientes, ya que con este procedimiento se facilitaba la remielinización axonal. Sin embargo, teniendo en cuenta la fisiología neural, nos damos cuenta que la desmielinización por su propia cuenta no puede ser la única responsable de los ataques de dolor en la neuralgia del trigémino, ya que la actividad de los axones mielinizados se asocia generalmente a sensaciones de tacto y vibración, no al dolor; por lo tanto se ha generado la hipótesis en la que el dolor paroxístico en esta patología es atribuido al contacto entre los múltiples axones desmielinizados que están cercanos, los cuales, se cree, amplifican la señal dolorosa generando hiperalgesia y alodinia.

A continuación ampliaremos los fenómenos fisiopatológicos que explican los síntomas y signos de la neuralgia del trigémino paso por paso, sabiendo de antemano que todos estos son causados por una injuria de las fibras nerviosas como se mencionó anteriormente y que por lo tanto estamos ante una neuropatía periférica. Se han descrito tres pasos fundamentales en la fisiopatología de esta enfermedad que son: el efecto gatillo o "triggering", la amplificación y el mecanismo de detención.

1. *Efecto gatillo o "Triggering"*: para entender este fenómeno hay que tener en cuenta que en algunos casos, una fibra desmielinizada puede estar en un estado de hiperexcitabilidad y tender a generar impulsos de manera autónoma en sitios anormales. En el caso de la neuralgia del trigémino, estos sitios generadores de impulsos o marcapasos se forman donde el axón no se encuentra recubierto por mielina y/o donde existe inflamación del nervio, generando hiperexcitabilidad, la cual es secundaria a cambios en la regulación celular e intercambio de ciertas proteínas de membrana que son responsables de la génesis del impulso nervioso. Es así como la descarga inicial es desencadenada por un estímulo externo que genera una despolarización momentánea de la fibra nerviosa y que posteriormente es perpetuada de manera patológica por la acción del marcapaso. Adicionalmente se puede relacionar al efecto gatillo un *feedback* positivo producido por la conexión anómala entre varios axones injuriados; en este punto cada axón de manera individual puede generar este mecanismo de

despolarización autónoma a través del marcapaso y además de comenzar el impulso nervioso en él, también lo puede hacer con las fibras nerviosas vecinas.

2. *Amplificación*: la intensidad del dolor causado por la neuralgia del trigémino y la manera como es desencadenado por un estímulo no nociceptivo, nos hace pensar que debe haber algún mecanismo que aumente y sincronice la respuesta neural a dicho estímulo. La primera hipótesis planteada para explicar este fenómeno es el "corto circuito eléctrico" entre las neuronas, situación en la cual las corrientes eléctricas de una neurona excitan directamente actividad eléctrica en las neuronas vecinas. El otro mecanismo que puede explicar la amplificación del dolor es el denominado "crossed after-discharge" en el cual además de la corriente eléctrica, también se ven involucrados neurotransmisores y electrolitos como el potasio que median en la excitación de las múltiples neuronas que están en contacto. Dicha unión entre los axones y la manera como su conexión patológica causa despolarización en conjunto, explica por qué un estímulo no doloroso dispara el dolor característico de la neuralgia del trigémino; en primera instancia el impulso del estímulo no nociceptivo entra por las fibras encargadas del tacto, principalmente las fibras nerviosas A α , pero al estar en contacto todo tipo de fibras nerviosas por el corto circuito, bien sea mediado por la corriente eléctrica o por neurotransmisores y electrolitos, las fibras encargadas de la aferencia dolorosa también se excitan, causando el dolor paroxístico súbito y severo, tipo corrientaza, característico de la patología mencionada.
3. *Mecanismo de detención*: básicamente ocurre por el flujo de corrientes iónicas que causan hiperpolarización de la neurona. Inicialmente, con el gatillo y la amplificación, iones de calcio entran a la neurona y activan canales de potasio que permiten la salida de este ion hacia el espacio extracelular, lo cual produce una hiperpolarización neuronal y hacen que el efecto doloroso cese por inactividad nerviosa. Esto explica por qué los ataques dolorosos de la neuralgia del trigémino sólo duran pocos segundos y generalmente no hay dolor inmediato posterior, ya

que la neurona queda eléctricamente inactiva y no puede generar nuevas despolarizaciones.

Diagnóstico

El diagnóstico de la neuralgia del trigémino es clínico, por lo tanto no existen estudios paraclínicos disponibles que confirmen esta patología. Para confirmarla grupos como la Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP) y la Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza (IHS) han determinado criterios para facilitar su diagnóstico, los cuales se encuentran resumidos en la Tabla 1.

El examen neurológico suele ser normal a excepción de leves cambios sensitivos que pueden presentar pocos pacientes en la región del dolor. En algunos casos los pacientes pueden presentar interrupciones al hablar como respuesta al *tic* doloroso y generalmente muestran aversión hacia alguien o algo que pueda generar el estímulo desencadenante.

En casos seleccionados es necesario solicitar TAC o RNM para descartar posibles etiologías como esclerosis múltiple o tumores en el ángulo pontocerebeloso, especialmente si los pacientes se presentan con pérdida sensitiva total u otra disfunción evidente al examen físico del nervio. La angiografía ha mejorado la sensibilidad y especificidad en la detección de malformaciones arteriovenosas y compresiones del nervio trigémino por estructuras vasculares, por lo tanto es útil solicitarla en el estudio de dichas patologías. Meaney y cols. desarrollaron una técnica imagenológica específica para la correlación de la

neuralgia del trigémino y la compresión por un vaso sanguíneo que es la MRTA (magnetic resonance tomographic angiography), la cual ha mostrado muy buenos resultados identificando arterias (Figura 3), pero no ha demostrado resultados satisfactorios cuando se trata de vasos venosos. Se estima que la sensibilidad de este examen varía entre 92% y 100% y su especificidad entre 50% y 96%; sin embargo, no existen estudios prospectivos que hayan comparado la MRTA en pacientes con neuralgia del trigémino y asintomáticos, por lo que la precisión de este estudio para diferenciar el dolor facial causado por la compresión del nervio trigémino o por otras entidades es aún incierta.

Como último paso para hacer el diagnóstico de neuralgia del trigémino, como se mencionó en la Tabla 1, es necesario descartar que el dolor esté siendo generado por otra patología. La lista de diagnósticos diferenciales incluye múltiples afecciones de los senos paranasales, los dientes, la articulación temporo-mandibular, los ojos, la nariz o el cuello; sin embargo, con un adecuado interrogatorio acerca del cuadro clínico y examen físico, en la mayoría de los casos es fácil descartar varias de estas condiciones. Otras neuralgias como la del nervio glosofaríngeo, laríngeo superior o la neuralgia occipital suelen presentar un

Tabla 1. Criterios diagnósticos para neuralgia del trigémino.

- Ataques de dolor paroxístico que dura de segundos hasta máximo dos minutos, que afecta la cara de manera unilateral en una o más divisiones del nervio trigémino.
- El dolor tiene por lo menos una de las siguientes características: intenso, agudo, superficial, tipo lancetazo o corrientazo que se precipita por estimulación sobre áreas gatillo.
- Inicio y terminación súbita.
- No hay déficit neurológico evidente.
- Dolor no es atribuible a otras patologías.

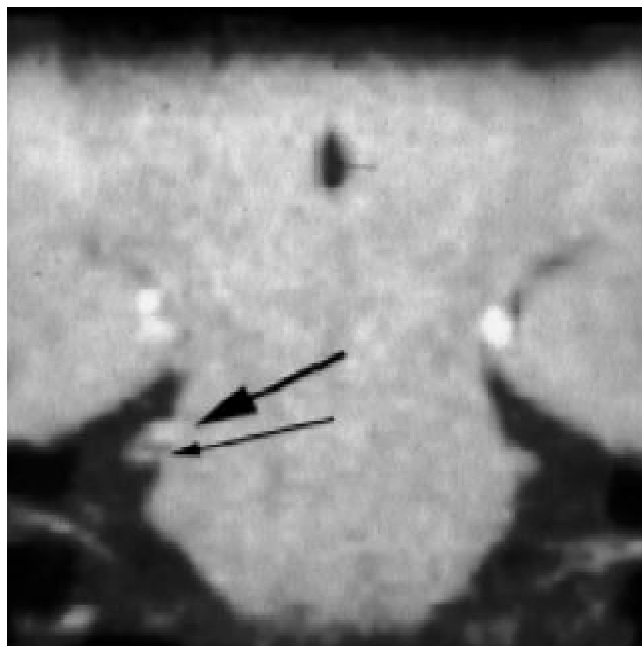


Figura 3. MRTA. Corte coronal que muestra la relación del nervio V con la arteria cerebelosa superior. Tomado de Trigeminal neuralgia – pathophysiology, diagnosis and current treatment. Br J Anaesth 2001; 87: 117-132.

dolor idéntico al de la neuralgia del trigémino pero en una localización diferente.

Tratamiento

A pesar de la limitación para el total entendimiento de esta patología, se han desarrollado varias terapias tanto médicas como quirúrgicas para su tratamiento. Sin embargo, ninguna opción es exitosa para todos los casos, por lo cual suele ser necesaria la utilización de varias terapias para el manejo del dolor.

1. *Farmacoterapia*: en términos generales la farmacoterapia es la primera opción para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y se utilizan medicamentos con propiedades anticonvulsivantes más que fármacos analgésicos. La evidencia disponible muestra que la carbamazepina es el medicamento de elección ya que tiene una respuesta inicial satisfactoria en 70% de los pacientes. Su NNT es de 2.6. Se cree que alivia el dolor a través de la supresión de los focos ectópicos hiperexcitables en la raíz del nervio trigémino por la estabilización de los canales de sodio. La dosis inicial para el tratamiento de la neuralgia del trigémino es de 200 mg al día, con una dosis de mantenimiento que puede variar entre 400 y 1200 mg/día según la mejoría de los síntomas. Puede causar sedación, mareo e inestabilidad, alteración cognitiva, cefalea, síntomas gastrointestinales, rash, leucopenia, deficiencia de folatos e hiponatremia, entre otros; dichos efectos adversos suelen estar relacionados a la dosis, y dado que generalmente el paciente genera tolerancia al medicamento, en algún punto de la terapia será indispensable suspenderlo. Se ha desarrollado un compuesto modificado que es la oxcarbazepina, generalmente mejor tolerado por los pacientes. Otros medicamentos que se han utilizado son la pregabalina, gabapentín, baclofen y la lamotrigina como segunda opción terapéutica o como adición al tratamiento con carbamazepina, también la fenitoina, clonazepam y el ácido valproico. Aproximadamente dos tercios de los pacientes consiguen adecuado control del dolor con la terapia médica; sin embargo, un tercio de éstos no logra soportar los efectos adversos

de los medicamentos: para este grupo se hace indispensable el tratamiento quirúrgico para el manejo de los síntomas.

2. *Tratamiento quirúrgico*: se han descrito diferentes procedimientos dentro del tratamiento quirúrgico de los pacientes con neuralgia del trigémino: descompresión microvascular (MVD), gangliolisis con radiofrecuencia, gangliolisis con glicerol, compresión del ganglio con balón tipo Forgarty, cirugía estereotáxica, neurotomía periférica y crioterapia, entre otros. Teniendo en cuenta que la principal causa de presentación de la neuralgia del trigémino es la compresión del nervio por una estructura vascular, nos centraremos en el tratamiento de esta causa, dentro de las posibilidades de tratamiento quirúrgico.

- Descompresión microvascular (MVD): desde la propuesta de Dandy en 1925 de la compresión nerviosa por un vaso sanguíneo como etiología de la neuralgia del trigémino, tuvieron que pasar casi cincuenta años para que Jannetta desarrollara, y fuera aceptada, la MVD como método terapéutico para esta condición.

Este procedimiento expone el área del ángulo pontocerebeloso a través de una craneotomía lateral de la fosa posterior para poder identificar con esto el vaso o vasos que están causando la compresión; una vez separados los vasos se procede a colocar un material como una esponja sintética o teflón entre el nervio y la estructura nerviosa para mantenerlos aislados (Figura 4). Este procedimiento generalmente produce alivio inmediato del dolor que suele ser de larga duración y que no genera pérdida sensitiva. Los hallazgos intraoperatorios en 70% a 80% de los casos muestran compresión producida por la arteria cerebelosa superior, seguida por la arteria cerebelosa infero-anterior en 10% de las veces; en el primer caso suelen comprometerse las ramas V2 y V3, mientras que en el último, la afección es principalmente de V1. Las venas comprimen el nervio en 5% a 13% de los casos, hallazgo que se relaciona con menor respuesta al tratamiento y mayor recurrencia del dolor a corto plazo.

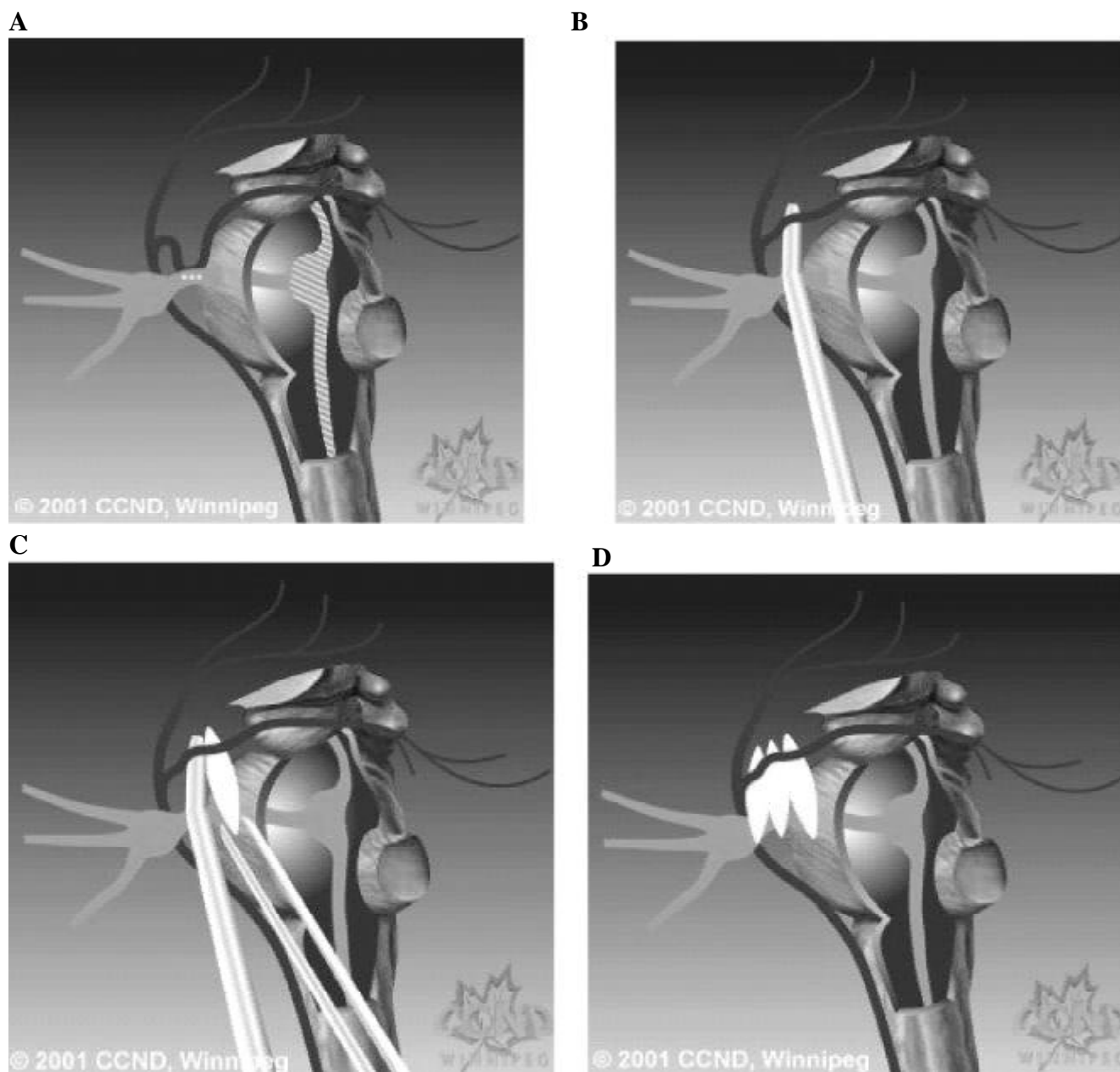
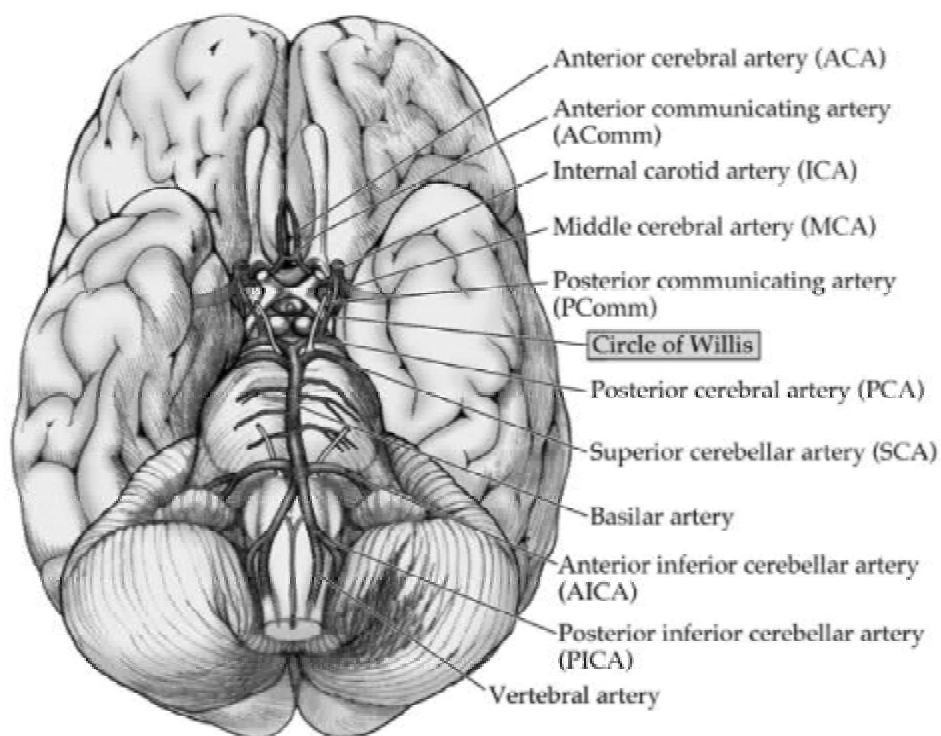


Figura 4. Descompresión microvascular. **A.** Contacto anormal entre el V par y la arteria cerebelosa superior. **B.** Disección que levanta la arteria en contacto anormal con el nervio. **C.** Colocación de teflón que separa la arteria del nervio. **D.** Tratamiento definitivo.

Al ser comparada con otros procedimientos quirúrgicos, la MVD está asociada con la menor tasa de recurrencia del dolor y menos casos de pérdida sensitiva; sin embargo, tiene altos porcentajes de morbilidad (5%) y mortalidad (0.5%) con respecto, por ejemplo, a la gangliolisis. Otra ventaja es que este tratamiento se puede realizar en pacientes de cualquier edad mientras no tengan riesgo de morbilidad por la anestesia.

Varias series de casos han demostrado que los pacientes con evidencia de neuralgia del trigémino clásica, que tengan demostración de compresión del nervio por una estructura vascular, con sintomatología reciente y que no tengan antecedente de manejo quirúrgico, tienen mejor respuesta a la MVD; y en general como estos criterios caracterizan a la mayoría de los pacientes con esta condición, este procedimiento es ideal para su tratamiento.



© 2002 Sinauer Associates, Inc.

Epidemiología

Los aneurismas intracraneales son lesiones comunes. Según la forma de identificación cambia su prevalencia. En estudios post-mortem se muestra una prevalencia que varía entre 0.4 y 5% y en estudios radiológicos con arteriografía es de 3.7 a 6%, por lo que se estima que aproximadamente de 10 a 12 millones de personas, sólo en Estados Unidos, viven con esta entidad.

Entre el 50 y 80% de los aneurismas son pequeños y asintomáticos, pero se calcula que aproximadamente 30.000 personas se presentan con hemorragia subaracnoidea anualmente en Estados Unidos, lo que equivaldría a un caso por cada 100.000 habitantes.

El 85% de los aneurismas saculares se presentan en el polígono de Willis. La localización más frecuente es en la arteria comunicante anterior (35%), seguida por la carótida interna (30%), la arteria cerebral media (22%) y en último lugar las arterias de la circulación posterior, especialmente en la basilar. En la figura 6 se muestran las ubicaciones más frecuentes de los aneurismas intracraneales.

Existen factores intrínsecos y extrínsecos que predisponen a la existencia de aneurismas. Dentro de los intrínsecos se puede identificar el sexo, teniendo las mujeres mayor incidencia de ruptura de aneurismas; también se ve aumentado en algunos síndromes genéticos. El síndrome autosómico dominante de riñón poliquístico presenta aneurismas hasta en el 15% de los afectados. Otros síndromes en los que puede coexistir esta patología son el síndrome de Ehlers-Danlos, neurofibromatosis y el déficit de α -1 antitripsina. Solía asociarse con síndrome de Marfan, pero en estudios recientes se ha demostrado poca relación.

Patogénesis e historia natural

Existen varios tipos de aneurismas: fusiformes, desecantes, micóticos y saculares; este último corresponde al 90% de todos los aneurismas, por ende es el más visto en la práctica clínica.

El vaso arterial normal posee tres capas: íntima, media y adventicia; existen además dos capas más que separan la íntima de la media (lámina elástica interna) y la media de la adventicia (lámina elástica externa). Los aneurismas saculares se producen cuando existe un defecto en el colágeno (congénito o ad-

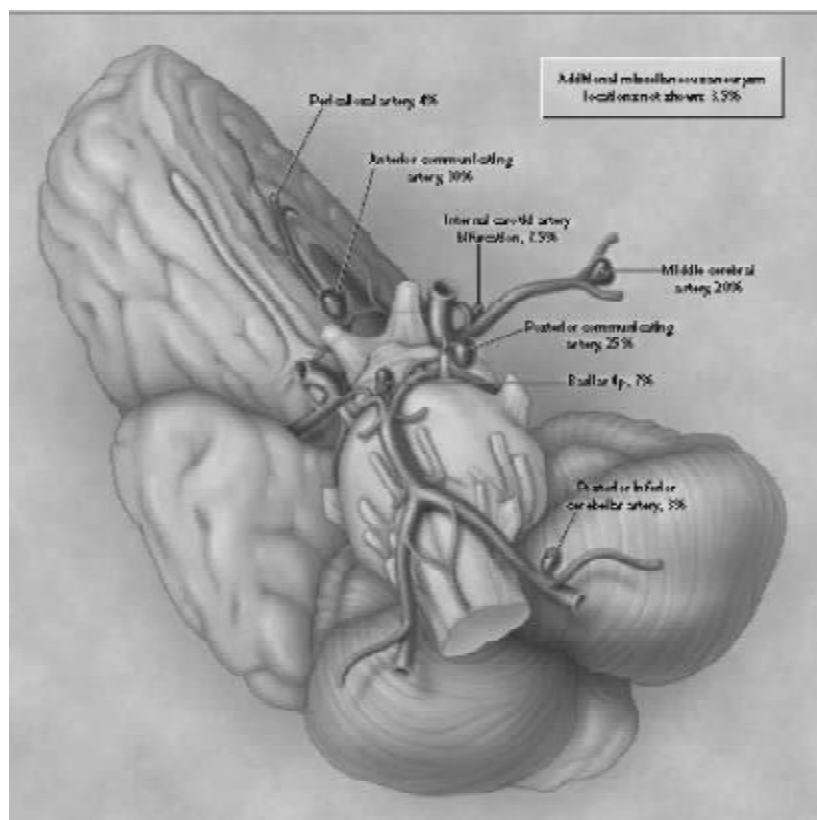


Figura 6. Ubicación más frecuente de los aneurismas cerebrales. Tomado de Cerebral Aneurysms, N Engl J Med 2006; 355: 928-939.

quirido) en la lámina elástica interna y una ruptura en la túnica media; es por aquí por donde se produce una herniación de la túnica intima y adventicia, produciendo el saco aneurismático.

Los factores intrínsecos relacionados con los aneurismas fueron explicados en la sección de epidemiología; dentro de los factores extrínsecos relacionados con el aumento en el riesgo de presentar aneurismas cerebrales están aquellos que producen alteración en el colágeno de los vasos con degeneración de la lámina elástica interna como lo son la edad, la hipertensión arterial, el tabaquismo, el abuso de alcohol, la deficiencia de estrógenos, la hipercolesterolemia y la estenosis de la arteria carótida.

El desenlace más comúnmente visto en los aneurismas cerebrales es la ruptura; sin embargo, hasta un 80% pueden cursar sin este desenlace, constituyendo un hallazgo incidental dentro del estudio de alguna otra patología; sin embargo, el crecimiento y el comportamiento son impredecibles, y la nece-

sidad de corrección depende del contexto del paciente y de la situación del aneurisma.

Posterior al estudio ISUIA en 1998, el manejo y la historia natural de los aneurismas tuvieron un cambio importante. En este estudio, que tuvo parte prospectiva y retrospectiva, se encontró que aneurismas menores a 10 mm sin historia de hemorragia subaracnoidea previa tenían un riesgo de ruptura de 0.05% anual y para mayores de 10 mm de 1%, concluyendo que el riesgo y las complicaciones de los procedimientos practicados sobrepasa el riesgo de ruptura del aneurisma.

De este estudio también se concluyó que el tamaño y la localización del aneurisma son factores independientes para riesgo de ruptura. Los aneurismas en la circulación posterior tienen mayor riesgo de ruptura, comparando a cinco años con los de circulación anterior (2.5% vs. 0% respectivamente), y el corte para definir entre aneurisma grande y pequeño debe ser 7 mm.

La coexistencia de hemorragia subaracnoidea previa aumenta diez veces la probabilidad de resangrado, por lo que la instrumentación debe ser tomada en cuenta en el servicio de urgencias cuando se presenta esta entidad.

Clínica

Como ya se mencionó anteriormente, la hemorragia subaracnoidea es el desenlace más visto en los aneurismas cerebrales, constituyendo la primera causa de HSA espontánea.

Es una entidad con una altísima morbilidad, con un 10% de muerte antes de alcanzar atención hospitalaria; el 45% de los pacientes mueren a los 30 días por complicaciones como vasoespasmo y sangrado y el 30% de los sobrevivientes tendrán secuelas moderadas a severas. Clínicamente el paciente presenta una cefalea súbita de intensidad severa, "el peor dolor de sus vidas", asociado a náuseas, alteración en el estado de conciencia, emesis y focalización neurológica en algunos de los casos.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que solo aproximadamente el 20% de los aneurismas se hacen evidentes con una HSA. El 80% no se rompen, y solo del 10 al 15% de estos aneurismas no rotos produce sintomatología.

Los síntomas asociados a aneurismas no rotos se deben principalmente al efecto de masa de un aneurisma grande o a pequeños escapes de líquido que no se pueden clasificar como una hemorragia. Por lo tanto se pueden producir cefalea (10% a 43% de los paciente con HSA presentaron cefalea centinela dos meses antes del evento), parálisis del tercer par por aneurismas en la comunicante posterior, hemianopsias bilaterales por compresión del quiasma óptico en aneurismas de la arteria comunicante anterior y convulsiones por el efecto de masa.

Dentro de la literatura poca información se obtiene sobre la relación de aneurismas posteriores con los pares bajos. En series de casos solo 2 de 774 pacientes presentaron compromiso del trigémino por aneurismas gigantes de la comunicante posterior. El compromiso del VII par es aún más raro.

Abordaje diagnóstico y tratamiento

Existen tres posibilidades para el estudio de los aneurismas cerebrales: angiografía intraarterial digital, angiografía por TAC y la angiografía por resonancia magnética nuclear.

El patrón de oro para el diagnóstico es la angiografía intra-arterial: se entra a través de una vía arterial hasta llegar a la arteria de elección en donde se inyecta medio de contraste delimitándose la anatomía vascular con imágenes digitales tomadas en secuencia.

La angiografía por TAC es una reconstrucción tridimensional, que se puede girar, también utiliza medio de contraste y se toman imágenes de tomografía identificando los vasos y las posibles alteraciones.

El tercer método es la angiografía por RNM, que a diferencia de las dos anteriores no requiere la inyección de medio de contraste, sino que la anatomía se hace evidente por un cambio en la energía magnética de los componentes celulares.

La erección de cada una de las técnicas diagnósticas depende de la disponibilidad, rapidez con la que se requiere y estado propio del paciente, teniendo en cuenta que la angiografía digital es un procedimiento invasivo con su consecuente morbilidad, y que esta como el TAC necesitan la inyección de medio de contraste el cual no es adecuadamente tolerado por todos los pacientes.

Las figuras 7, 8 y 9 muestran las diferentes modalidades diagnósticas a las que se pueden recurrir.

El tratamiento de los aneurismas rotos dependen del estado neurológico del paciente, con clasificación Hunt & Hess entre I y IV se prefiere llevar a un procedimiento temprano en las siguientes 72 horas. Para el H&H V dado el mal pronóstico neurológico del paciente en el momento no hay una conducta aceptada universalmente para el manejo de este tipo de pacientes.

En cuanto al tratamiento de los aneurismas no rotos, hay tres posibilidades terapéuticas: Observación, ligamento del aneurisma con clip o la terapia endovascular con coils, cada una con sus riesgos inherentes, la probabilidad de éxito y el análisis individual de cada caso.

La observación se debe limitar a aquellos pacientes asintomáticos, con aneurismas menores a 7 mm, lesiones en la circulación anterior, en menores de 64 años sin historia personal de HSA. Se debe tener en cuenta el curso clínico incierto de los aneurismas, por lo que se debe hacer un seguimiento con imágenes diagnósticas dando siempre signos de alarma para reconsultar inmediatamente.

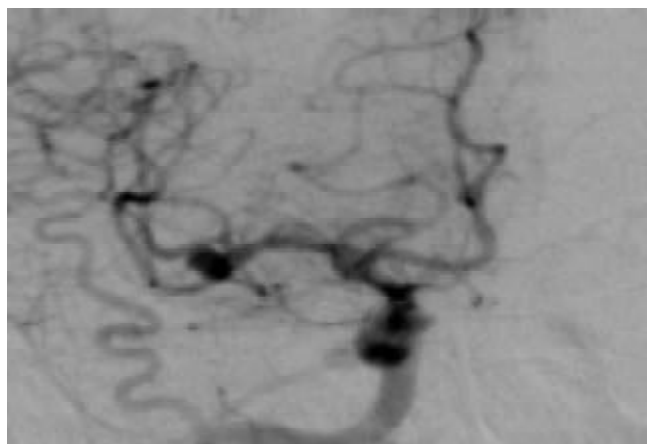


Figura 7. Angiografía digital. Tomado de An overview of intracranial aneurysms MJM 2006; 9(2): 141-146.

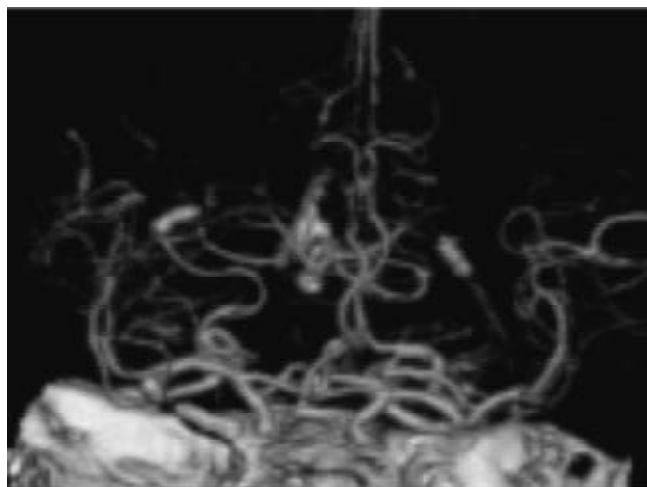


Figura 8. Angiografía por TAC. Tomado de An overview of intracranial aneurysms MJM 2006; 9(2): 141-146.

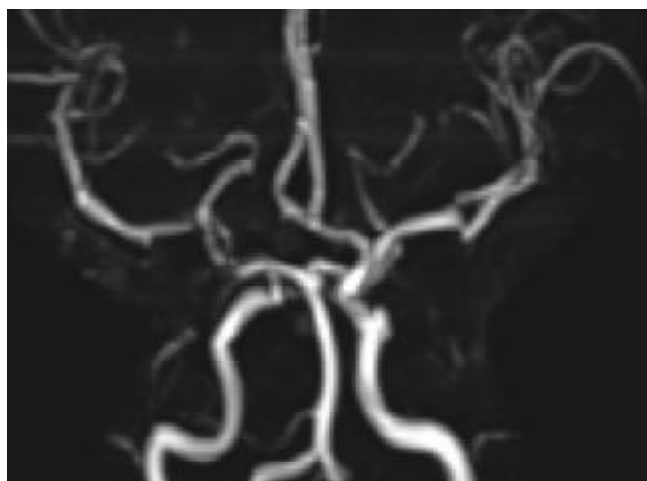


Figura 9. Angiografía por RNM. Tomado de An overview of intracranial aneurysms MJM 2006; 9(2): 141-146.

Las otras dos técnicas invasivas que poseen diferentes tasas de éxito, siendo la terapia endovascular la que menor estrés fisiológico presentan. Dentro de los riesgos conocidos están los inherentes a cualquier procedimiento invasivo, además del daño neuronal permanente y/o transitorio que pueden ocasionar y a la ruptura del aneurisma intra-procedimental.

Neuralgia del trigémino y su relación con aneurismas de la fosa posterior

Los aneurismas de la fosa posterior son una causa totalmente exótica de la neuralgia del trigémino. En la literatura se encuentran pocas revisiones acerca de esta relación, por lo que nos hemos basado en reportes de casos para explicarla, sin embargo los más recientes datan de 1996.

Las descripciones han mencionado la presencia de aneurismas comprimiendo el nervio trigémino de las arterias cerebelosa superior y cerebelosa antero-inferior (AICA); en algunos casos se han presentado también con aneurismas gigantes de la arteria comunicante posterior, sin embargo estos casos son anecdóticos.

Su presentación al igual que la compresión dada por vasos sin aneurisma, está causada por el daño crónico sobre los axones lo cual genera dolor; sin embargo, en los casos revisados, Terao y cols. notaron que se produce principalmente dolor atípico de la neuralgia del trigémino, es decir, mezclando dolor de la neuralgia per se y dolor neuropático en conjunto. De esta manera, los pacientes suelen presentar disestesias faciales acompañado de dolor paroxístico de predominio periorbitario y generalmente se adicionan otros síntomas secundarios a compresiones de otros nervios adyacentes.

El estudio de esta entidad se realiza igual que los de aneurismas en otras localizaciones; la angiografía por RMN puede visualizar el vaso, tamaño del aneurisma y otras características. En uno de los casos revisados, un paciente de 56 años con síndrome renal poliquístico se presentó con dolor hemicraneano súbito de predominio orbitario principalmente persistente acompañado de náusea, al estudio imagenológico con RNM mostraba un saco aneurismático gigante trombosado que comprometía la raíz del nervio trigémino (Figura 10). Fue llevado a cirugía por eminencia de ruptura; tres meses después todos los síntomas se habían resuelto.

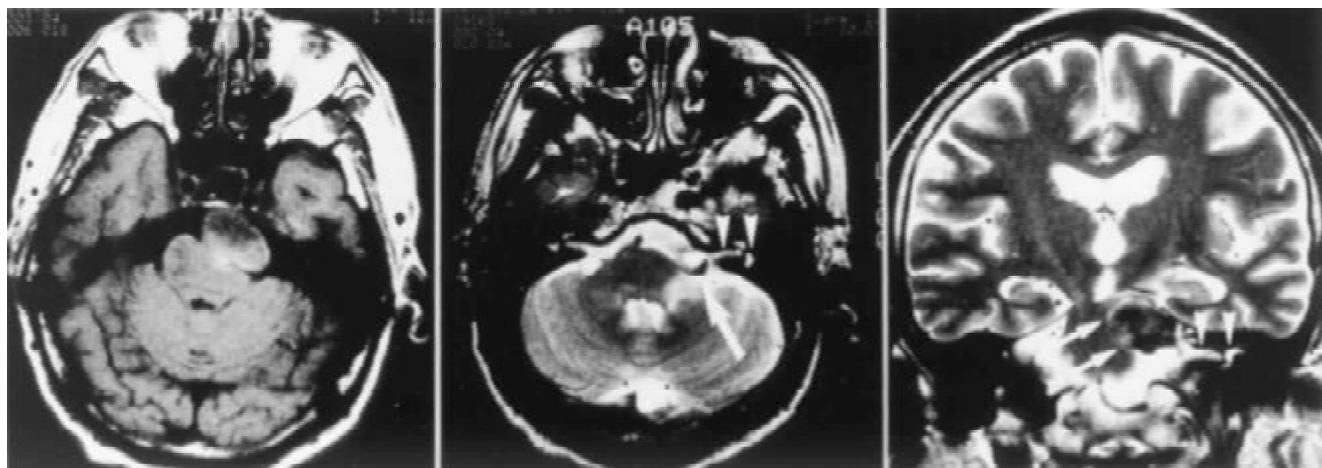


Figura 10. Aneurisma gigante arteria comunicante posterior. Tomado de A Giant Internal Carotid-Posterior Communicating Artery Aneurysm Presenting With Atypical Trigeminal Neuralgia and Facial Nerve Palsy in a Patient With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Case Report Surg Neurol 2001; 56: 127-131.

En el caso anterior se cree que la neuralgia del trigémino atípica era secundaria a la compresión directa de la raíz del nervio por el saco aneurismático, correlacionándose con la sintomatología del dolor por neuralgia del trigémino. Investigaciones de Raps y cols. manifiestan que aproximadamente la mitad de los aneurismas tiene algún tipo de sintomatología clínica; con el ejemplo anterior y dada la localización del aneurisma el síntoma esperado corresponde al dolor por compresión del nervio trigémino.

Se reconoce entonces a los aneurismas de fosa posterior como una causa extremadamente rara de neuralgia del trigémino; ante la sospecha de una neuralgia del trigémino, se deben tener en cuenta los criterios diagnóstico y en los casos especiales los exámenes imagenológicos adicionales e iniciar el tratamiento adecuado para cada uno de los casos.

Es importante tener en cuenta que existen causas diferentes de la neuralgia del trigémino a la compresión por vasos sin aneurismas, conocer otras causas como tumores o patologías como la esclerosis múltiple ayuda a dar un manejo a esos pacientes en los que las medidas y estudios convencionales resuelven el problema.

Referencias

- Kishor A. Choudhari. Quadruple vessel involvement at root entry zone in trigeminal neuralgia. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007; 109: 203-205.
- Satoshi Terao et al. A giant internal carotid-posterior communicating artery aneurysm presenting with atypical trigeminal neuralgia and facial nerve palsy in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease: a case report. *Surg Neurol* 2001; 56: 127-131.
- Alexander Keedy. An overview of intracranial aneurysms. *MJM* 2006; 9(2): 141-146.
- Katsuhiro Toda. Operative treatment of trigeminal neuralgia: review of current techniques. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008.
- Francesco Tomasello. Clinical presentation of trigeminal neuralgia and the rationale of microvascular decompression. *Neurol Sci* 2008; 29: S191-S195.
- Joji Inamasu. Long-term outcome of 17 cases of large-giant posterior fossa aneurysm. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2000; 102: 65-71.
- F. Seijo, Neuralgia del trigémino. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1998; 5: 70-78.
- W. Jeffrey Elias, et al. Trigeminal neuralgia and other craniofacial pain syndromes: An Overview. *Seminar in neurosurgery*; 16: 1.
- A.L. Spatz et al. Decision analysis of medical and surgical treatments for trigeminal neuralgia: How patient evaluations of benefits and risks affect the utility of treatment decisions. *Pain* 2007; 131: 302-310.
- Joanna M. Zakrzewska. Facial pain: neurological and non-neurological. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(Suppl II): ii27-ii32.
- Luke Bennetto, et al. Trigeminal neuralgia and its management. *BMJ* 2007; 334: 201-205.
- Jorge L. Eller et al. Trigeminal neuralgia: definition and classification. *Neurosurg Focus* 2005; 18(5): E3.
- Jonathan L. Brisman, et al. Cerebral Aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355: 928-939.
- Charles Vega et al. Intracranial aneurysms: current evidence and clinical practice. *American Family Physician* 2002; 66(4).

Dolor de miembro fantasma.

Enfoque sobre mecanismos y fisiopatología

Juan Carlos Acevedo González*, Diego Guerrero**, Lina Gutiérrez**, Juliana Guzmán**

Historia

La primera descripción médica fue realizada por Ambrosie Paré (1510-1590), cirujano militar francés, quien reportó pacientes que se quejaban de dolor severo en el miembro perdido post-amputación, caracterizando el síndrome post-amputación y proponiendo diversos modelos que explicaban el dolor. Ambrosie Paré postuló en 1552 factores periféricos y una memoria de dolor central que generaba el dolor. Estudios posteriores por Charles Bell (1830), Magendie (1833), Rhone (1842), Guénot (1861) y otros aportaron descripciones en detalle del fenómeno y en 1871 Mitchell acuñó el término de "*miembro fantasma*"¹.

Las sensaciones de miembro fantasma pueden provenir de la práctica de anestesia caudal, raquídea o regional. A veces el paciente considera dolorosas dichas sensaciones. Los fantasmas inmediatos después de anestesia local pueden deberse a interrupción repentina de la actividad eléctrica de los nervios periféricos. Tal hipótesis ha sido confirmada por la observación de que tan pronto reaparece la sensibilidad, desaparece la sensación fantasma. Wall sugirió que el "*silencio*" o inactividad de fibras C origina sensaciones de miembro fantasma, pero las pruebas no son concluyentes. El estudio de Nyström y Hagbarth sugirió que las fibras C participaban activamente en sujetos con este tipo de dolor³.

Actualmente las causas de amputaciones traumáticas se deben a explosiones por minas subterráneas (desde la segunda guerra mundial), y las no

traumáticas en su mayoría se deben a enfermedades vasculares y neoplásicas².

Generalidades

El dolor fantasma es una secuela común post-amputación, que ocurre en el 80% de las personas que tuvieron dicho procedimiento. Este dolor debe ser diferenciado del fenómeno de miembro fantasma no doloroso, y si éste es residual o no.

Los cambios a nivel central parecen ser el factor determinante en los mecanismos de dolor fantasma, pero también existen factores periféricos y psicológicos que ejercen gran influencia en la etiología de este tipo de dolor.

En algunos casos de amputación, la región fantasma inicia con un dolor intenso, que en ocasiones es de difícil tratamiento¹.

La amputación de un miembro presenta comúnmente la sensación de la presencia de dicho miembro, que puede incluir una posición específica, movimiento, calor, frío, quemazón, tipo corriente, o punzada^{2,1}. Este tipo de dolor es clasificado como neuropático.

Etiología

La hipótesis sobre los aspectos fisiopatológicos del dolor de miembro fantasma se divide en cuatro categorías: a) Periféricas (por pérdida de la actividad de nervios periféricos o la aparición de actividad anormal en el neuroma o en las células del ganglio de la raíz dorsal); b) De segmentos medulares (p.ej., efectos de la desaferenciación); c) Centrales (por cambios en el tálamo y la corteza encefálica), y d) Psíquicos (que denotan que los síntomas del enfermo fueron causados por fenómenos psíquicos).

* Jefe de neurocirugía Hospital Universitario de San Ignacio. Profesor Pontificia Universidad Javeriana.

** Estudiante de X semestre. Pontificia Universidad Javeriana.

Una gran cantidad de nervios sensoriales periféricos establecen sinapsis en las astas dorsales de los segmentos medulares apropiados, así que se ha supuesto que dichas neuronas de segundo orden intervienen decisivamente en la génesis de las sensaciones fantasma. Sin embargo, no hay que olvidar que los axones que forman las columnas dorsales también envían colaterales al aparato segmentario; su primera sinapsis está en el bulbo, lo cual plantea la posibilidad de que la actividad anormal en los núcleos de columna dorsal también pudiera intervenir de algún modo en las sensaciones fantasma. Kjerulf y Loeser indicaron que la desaferenciación de miembros anteriores en el gato originaba actividad espontánea y provocaba anomalía en el núcleo cuneiforme lateral³.

Se han señalado cambios rápidos en los campos sensoriales de las neuronas del asta dorsal después de rizotomía dorsal o neurotomía periférica, pero ni siquiera son instantáneos. Los mecanismos medulares segmentarios no bastan para que aparezcan las sensaciones fantasma, porque las alteraciones de sus impulsos de salida pudieran llegar a centros superiores para que la persona se percate de la zona fantasma. Se sabe que las lesiones que surgen en niveles más altos del sistema nervioso influyen en la presencia o ausencia de sensaciones fantasma³.

Un gran número de observaciones corroboran la participación del muñón y sus neuromas en la génesis del dolor de miembro fantasma. Se ha argumentado que los tratamientos especiales de los nervios seccionados en el muñón de la amputación aminoran la posibilidad de dolor. A menudo se han señalado anomalías de fibras sensoriales y de tipo autonómico en los muñones de individuos con dolor de miembro fantasma. La aplicación de anestésicos locales y regionales y la extirpación de los neuromas suelen interrumpir temporalmente este tipo de dolor. La estimulación mecánica o la deformación del muñón también lo modifican. El hecho de que el bloqueo del receptor de N-metil-D-aspartato alivie el dolor fantasma sugiere la posibilidad de sensibilización de origen central por lesión de un nervio periférico.

Factores centrales

La evidencia en personas amputadas sugiere una etiología de mecanismos a nivel medular; por ejem-

plo, al colocar anestesia raquídea en estas personas, ellas refieren dolor de miembro fantasma, sin haberlo presentado antes. En estudios basados en modelos de daño parcial del nervio en animales, se ha demostrado un incremento en la actividad en los nociceptores periféricos que conlleva a un cambio permanente del asta dorsal de la medula espinal, proceso conocido como *sensibilización central*^{2,23}. Este proceso además incluye disminución del proceso inhibitorio, y cambios estructurales en las terminales nerviosas de las neuronas sensitivas primarias, las interneuronas y las neuronas de proyección. La sensibilización central está mediada por el receptor NMDA y su neurotransmisor glutamato^{2,24}. Dentro de estos mecanismos se cree que los potenciales de bajo umbral hacen conexiones con neuronas de proyección de la medula que envían información nociceptiva donde las interneuronas inhibitorias se destruyen por descargas rápidas provenientes del estímulo nociceptivo (zona de injuria), lo que produce señales de hiperexcitabilidad en la medula. La injuria del nervio periférico sobrelleva a la degeneración de las fibras terminales tipo C en la lámina II, lo cual puede inducir aparición de fibras terminales tipo A sobre esta lámina, cuando normalmente están en la lámina III y IV^{2,25}. Estas fibras podrían ser interpretadas como nocivas, siendo una causa de alodinia.

La pérdida de impulso de interneuronas conlleva a la desinhibición de la medula espinal con disminución de la actividad GABAérgica y una disminución de los receptores opioides, mientras que los receptores de colecistoquinina y el inhibidor de opioide endógeno aumentan en el tejido dañado.

Otro mecanismo relevante en el fenómeno fantasma es la invasión de regiones en la medula espinal donde el miembro desaferenciado era representado anteriormente (se ha observado en modelos animales expansión de campos receptivos de las neuronas en las zonas de desaferenciación)^{2,27}, un fenómeno explicado por expresión de conexiones ocultas o aparición de nuevas conexiones.

También se conoce el mecanismo de "*switch fenotípico*" en la expresión de la sustancia P y otros transmisores. Estos normalmente son expresados por fibras aferentes nociceptivas Ad y C pero en casos de injuria son expresadas por fibras A α , produciendo hiperexcitabilidad de la medula espinal^{2,28}.

Los cambios supraespinales relacionados con el dolor fantasma involucran el tallo cerebral, el tálamo y la corteza. Melzack^{2,29}, sugiere la teoría del “**neuromatrix**” (neuromatriz), el cual propone que el dolor es una experiencia multidimensional producida por patrones de impulsos nerviosos generados por una amplia red neural, que incluye el tálamo, la corteza somatosensorial, la formación reticular, el sistema límbico, y la corteza parietal posterior. Las eferencias de ese sistema generan información del cuerpo y sus sensaciones. Esta matriz neuronal está determinada genéticamente y modificada por experiencias. De modo que una amputación puede crear aferencias a la matriz neural debido a la falta de actividad sensorial o sobreactividad relacionada con los nervios dañados, provocando una sensación alterada del miembro fantasma.

Otros estudios han mostrado cambios estructurales y funcionales sobre la corteza primaria somatosensorial, post-amputación y desaferenciación en monos. Se ha visto que hay una invasión de áreas en la zona de representación de la parte fantasma^{2,31}. Ramachandran y colaboradores reportaron que personas post-amputación mostraban un cambio en la corteza somatosensorial de la boca por la mano (fantasma) como se muestra en la figura 1.

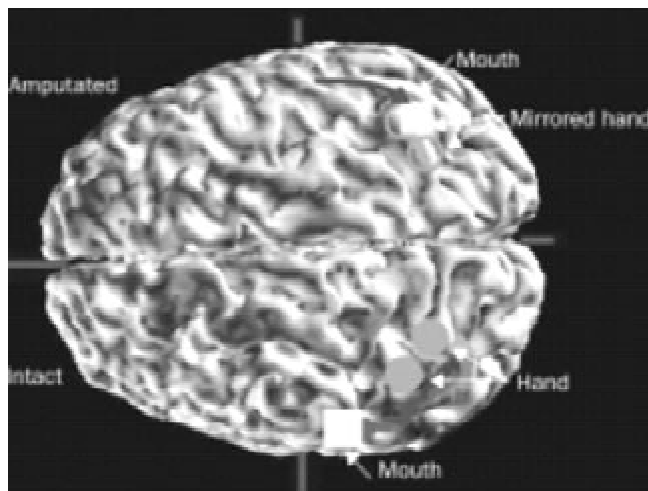


Figura 1. Reorganización de la corteza somatosensorial primaria en un individuo, postamputación del brazo, con dolor de miembro fantasma. La localización de la mano en la región de amputación se traspasó al lado intacta. La región de la boca ha invadido la región de la mano en el lado amputado. La flecha roja indica la reorganización cortical. Este estudio neuromagnético se utilizó para definir la localización de las manos y la boca, sobre el lado contralateral del lado amputado y la localización contralateral del lado intacto. Los campos magnéticos evocados por estimulación neumática de los dedos del lado intacto. Las zonas de la boca fueron integradas con RM.

Estos cambios en la corteza se pueden revertir con anestesia en el plexo braquial del miembro amputado^{2,33}.

Del mismo modo se ha visto “brote” axonal en las capas corticales con reorganización a nivel talámico en monos. Así, los movimientos del labio conllevan a activar el área cortical de la zona amputada, fenómeno que no se ve en los amputados con dolor como se observa en la figura 2.

Factores periféricos

El dolor de miembro fantasma es significativamente más frecuente en aquellos pacientes amputados que han presentado dolor en el muñón por un tiempo prolongado.

La aparición del dolor de miembro fantasma puede no ser inmediata, y a veces varía la naturaleza de las sensaciones anormales; por tales causas hay que pensar en múltiples orígenes del problema. Los estudios animales han indicado la posibilidad de que participen factores periféricos en la génesis del dolor, e incluyen: a) conexiones efápticas; b) actividad espontánea en el neuroma o en células del ganglio de la raíz dorsal cuyos axones están incluidos en el neuroma; c) sensibilidad anormal a estímulos mecánicos y químicos en el neuroma; d) alteraciones en las velocidades de conducción neural lesionados, y e) cambios reflejos en la actividad simpática³.

Los estudios microneurográficos en dos sujetos con dolor de miembro fantasma efectuados por Nyström y Hagbarth indicaron claramente que podría registrarse actividad axónica espontánea de fibras C en los nervios seccionados; se ha observado que posterior a este fenómeno de sección nerviosa, ocurre la formación de neuromas, los cuales ejercen una actividad anormal y espontánea, que después se convierte en un estímulo químico o mecánico. Esta actividad espontánea y evocada se empieza a incrementar desde la periferia, y es la razón por la cual se asume que también hay un incremento en la cantidad de canales de sodio, produciendo más excitabilidad, siendo ésta una compuerta para la generación de dolor.

En el estudio previamente mencionado se aplicó un anestésico local al neuroma en el muñón, y se observó que se interrumpió la actividad eléctrica provocada y el dolor del muñón informado por el paciente cuando se

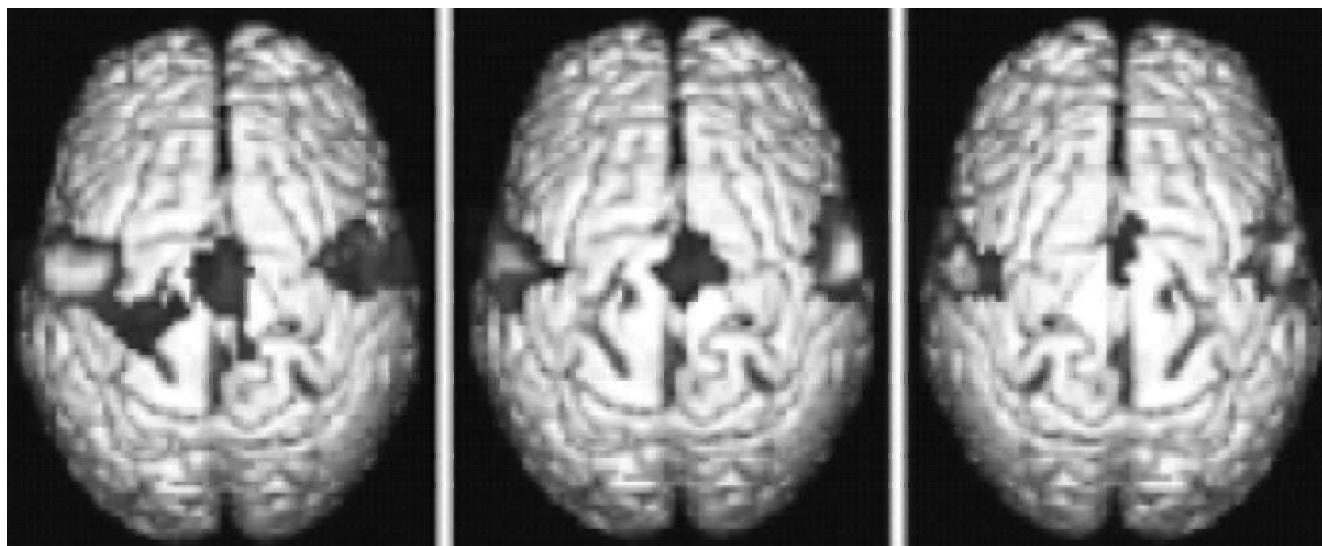


Figura 2. Reorganización de la corteza somatosensorial con amputación unilateral. Izquierda: dolor de miembro fantasma; Medio: sin dolor de miembro fantasma; Derecha: control (normal). Obsérvese que el que no tiene dolor del miembro amputado no hace reorganización. La flecha roja indica la reorganización cortical. Este estudio neuromagnético se utilizó para definir la localización de las manos y la boca, sobre el lado contralateral del lado amputado y la localización contralateral del lado intacto. Los campos magnéticos evocados por estimulación neumática de los dedos del lado intacto. Las zonas de la boca fueron integradas con RM.

estimuló en forma mecánica el neuroma, pero el dolor de miembro fantasma o la actividad eléctrica espontánea en el nervio no se alteraron al bloquear el neuroma. Los resultados anteriores denotan el dolor de miembro fantasma y que parte de la actividad en el nervio periférico es generada en sentido proximal al neuroma, en el ganglio de la raíz dorsal, en el asta dorsal o en estructuras más rostrales³.

Otros estudios también han demostrado que una inyección perineuromal de gallamine aumenta la conductancia del sodio y produce dolor en personas amputadas. En cambio la lidocaína, bloqueador inespecífico de los canales de sodio, bloquea el dolor del miembro fantasma cuando se inyecta en el neuroma o en el tejido que lo rodea.

En las células del ganglio de la raíz dorsal, ocurren una serie de cambios cuando un nervio es seccionado. En este caso sucede algo similar a lo que fue descrito anteriormente; una actividad espontánea y anormal incrementa la estimulación mecánica y neuroquímica en lo que se traduce en un aumento en la producción de los canales de sodio.

Los cambios periféricos, como aferencias nociocéptivas del miembro residual, han sido observados como un determinante importante del dolor de miembro fantasma. Descargas ectópicas del neuroma del muñón

han sido postuladas como uno de los mecanismos periféricos más importantes. Cuando los nervios periféricos han sido seccionados o lesionados, ocurre un surgimiento regenerativo del axón comprometido. En este proceso, un neuroma en el miembro residual puede ser formado agrandado y desorganizado con fibras C y fibras A desmielinizadas que evidencian un incremento en la rata de actividad espontánea. La estimulación mecánica y química incrementa el nivel de descargas, que parece estar relacionado principalmente con ectopia (descarga neuronal generada a lo largo del axón o del soma). Estas descargas ectópicas han sido relacionadas con la estimulación del muñón (presión o frío), pero también pueden ocurrir espontáneamente como consecuencia de injuria en el nervio como resultado de la regulación y expresión de los canales de sodio. Adicionalmente, las conexiones disfuncionales entre axones pueden contribuir en esta actividad espontánea. Sin embargo, el dolor de miembro fantasma es presentado en muchos pacientes inmediatamente después de la amputación antes de que el neuroma pueda ser formado. Es más, la anestesia local del muñón no elimina el dolor en todos los casos.

Modelos computarizados de desaferenciación y procesos relacionados han sugerido que los factores periféricos pueden incrementar la reorganización central de las redes neuronales. Así, la aferencia anormal

originada en el muñón incrementa la entrada de la reorganización del mapa central, indicando que los factores periféricos y centrales pueden interactuar para crear la experiencia de dolor del miembro fantasma.

Otro sitio de descarga ectópica está ubicado en el ganglio de la raíz dorsal, en donde se amplifican las descargas provenientes del miembro amputado o puede llevar la excitación cruzada e inducir la despolarización de neuronas vecinas. En seres humanos, el bloqueo del neuroma con anestésicos elimina la actividad nerviosa relacionada con la estimulación del muñón pero no con la actividad espontánea, la cual puede ser originada en el ganglio de la raíz dorsal. Las descargas simpáticas, las cuales pueden ser causadas por estrés emocional, incrementan la circulación de adrenalina la cual puede desencadenar y exacerbar la actividad neuronal del neuroma. El dolor de miembro fantasma desencadenado por el neuroma depende del nervio comprometido, de cómo fue seccionado y del estado neuronal posterior a la injuria. Adicionalmente factores como la oxigenación, temperatura e inflamación local puedan estar relacionados. También hay evidencia de factores genéticos como predisposición para este tipo de dolor. Por ejemplo Seltzer sugirió que los genes en el cromosoma 15 pueden ser responsables de la aparición de este tipo de dolor en roedores. Sin embargo, en seres humanos, hay evidencia de una familia de amputados que mostró una presentación diversa de fenómenos de miembro fantasma a pesar de la cercanía familiar.

Los mecanismos simpáticos son desencadenados por la transmisión efáptica, la activación simpática de nociceptores y la activación de umbral bajo de los mecanorreceptores que desencadenan la sensibilización de las neuronas de los cordones espinales. Adicionalmente, además de desarrollar un papel en la periferia, el componente simpático también participa en el ganglio de la raíz dorsal.

El papel que ejerce el componente simpático en algunos tipos de dolor de miembro fantasma ha sido confirmado por la evidencia de que bloqueadores B-adrenérgicos o el bloqueo quirúrgico de la activación simpática puede reducir este tipo de dolor. Inyecciones con adrenalina llevan a un incremento del dolor de miembro fantasma y parestesias en algunos pacientes.

Se ha observado que la sensibilidad frente a las catecolaminas es más intensa cuando la extremidad

del miembro amputado se encuentra a bajas temperaturas, por eso se ha sugerido que el dolor de miembro fantasma es inversamente proporcional a la temperatura de la piel del muñón.

La disminución del flujo sanguíneo en el muñón ha sido correlacionada como un factor fisiopatológico en el dolor del miembro fantasma tipo ardor. La insaturación e intensidad de la sensación de calambres y de presión descritas en estos pacientes han sido relacionadas con tensión muscular en el miembro residual, demostradas por cambios observados en el trazado electromiográfico con relación de pocos segundos con estos síntomas.

Es importante aclarar que no se debe tomar como la única causa de dolor de miembro fantasma a los factores periféricos, ya que el dolor se presenta incluso si no hay evidencia de cambios patológicos periféricos.

Cambios del asta dorsal

Se han planeado también, como factor que interviene, los cambios en la aferenciación segmentaria del asta dorsal. Con base en observaciones clínicas, Howe planteó que el corte del nervio originaba la pérdida de estímulos aferentes de umbral alto a las neuronas del asta dorsal; y las aferentes de bajo umbral hacían nuevas conexiones. La hipótesis anterior quizá explique el informe que hacen los pacientes de que la estimulación no nociva de otras regiones corporales podría desencadenar dolor de miembro fantasma. Muchos años atrás, Haber advirtió que la piel del muñón después de amputación era mucho más sensible a estímulos de diversa índole que la región homóloga en la extremidad contralateral. Las observaciones en cuestión refuerzan sin duda los argumentos de que los cambios en las conexiones del asta dorsal son factores fundamentales en la aparición del miembro fantasma y tal vez del dolor en el muñón.

Factores psíquicos y emocionales

Los aspectos psíquicos del dolor de miembro fantasma han sido tema de enorme especulación. Algunos han planteado que el problema es de tipo psicósomático. Bailey y Moersch revisaron 55 casos de la Clínica Mayo y concluyeron que era imposible

contar con alguna explicación fisiológica de este tipo de dolor. Plantearon que el dolor de miembro fantasma era una enfermedad "psíquica". Sin duda el hecho de que se desconozcan aspectos fisiopatológicos no define ni corrobora el diagnóstico de cuadros psicopatológicos.

Otros autores han advertido que las diversas formas de estrés y los factores emocionales agravan del dolor. Almagor et al. indicaron que las personas con amputación doble tenían mayor probabilidad de sufrir dolor de miembro fantasma en la extremidad dominante, pero que la respuesta del sujeto a dicha pérdida de la extremidad al parecer no influía en la incidencia del dolor mencionado. Parkes y Napier describieron factores psicosociales característicos: se trata de personas rígidas, seguras de sí mismas hasta el extremo, y sin empleo. Las personas en cuestión con gran frecuencia tuvieron manifestaciones de dolor notable. Las publicaciones sobre psiquiatría están atestadas de explicaciones teóricas que no se pueden verificar por medios racionales: *"el fantasma, similar a un sueño, es producto de deseos o impulsos inconscientes"*. Las personas que padecen dolor de miembro fantasma están más deprimidas, se quejan con mayor frecuencia de otros tipos de dolor y tienen un número mayor de problemas interpersonales que los amputados que no presentan el dolor fantasma^{3,4}.

Sin duda, el estado emocional de un amputado depende de las circunstancias en que acaeció la amputación, y también de la personalidad del sujeto y el entorno social. El estudio de Shukla et al. indicó que el 66% de un grupo no seleccionado de amputados civiles mostraron notables síntomas psiquiátricos tempranos y la persistencia de dolor de miembro fantasma. Gallinek planteó que las alucinaciones de los psicóticos eran diferentes de los fenómenos fantasma observados en amputados, si bien no hubo razón para sugerir que los mecanismos en que se fundaban los dos fenómenos tuvieran aspectos o puntos comunes.

El encéfalo, sin duda, es el órgano del comportamiento, y los factores emocionales provienen de fenómenos electroquímicos en centros superiores. Estamos muy lejos de entender estos comportamientos cognoscitivos y emocionales complejos, al grado de que su explicación está plagada de un lenguaje no fisiológico. Tal situación suele hacer pensar que los procesos psíquicos en cierta manera no son con-

secuencia de actividades eléctricas y químicas del encéfalo. Las pruebas de modulación "corriente abajo" de los procesos aferentes son de gran peso; ello no es privativo de los problemas para explicar la génesis del dolor del miembro fantasma^{3,4}.

Factores cognoscitivos

Una explicación de las sensaciones y el dolor de miembro fantasma se basa en procesos cognoscitivos. Ewalt indicó que *"el dolor fantasma aparecía en personas que experimentaban sensaciones fantasma, pero las que, por razones de psicopatología, interpretaban las sensaciones mencionadas como desagradables y dolorosas"*. Se sabe que el ser humano genera un conjunto complejo de mapas del espacio interno y externo. La imagen corporal al parecer depende de las experiencias sensoriales y motoras de cada región. Cuando se distorsiona repentinamente la información o los estímulos aferentes hay una discordancia entre el mapa central y las señales aferentes. La forma en que el paciente percibe y nombra este fenómeno pudiera ser el elemento fundamental para que él describa las sensaciones o el dolor de miembro fantasma. Quizá no exista diferencia alguna en la actividad de nervios periféricos ni en la respuesta del asta dorsal a la desaferenciación, que es el elemento que rige si la persona sentirá dolor. El factor crítico pudiera ser la "etiqueta" que se imponga a la experiencia sensorial normal; ello a su vez se basa en la experiencia, el tipo de personalidad, factores genéticos, edad y otros factores desconocidos.

Edad

La edad al momento de la amputación se considera un factor final de máxima importancia. El dolor de miembro fantasma es raro en niños de corta edad y se torna más frecuente conforme se incrementa la edad. Dicha relación sugiere que la plasticidad del sistema nervioso es uno de los factores que se oponen al surgimiento de un síndrome doloroso.

Conclusión

Hoy en día resulta imposible plantear una hipótesis unitaria que explique la patogenia del dolor de miembro fantasma. Lo que se ha descrito anteriormente nos indica que existen una serie de diversos mecanismos en la generación del dolor de miembro

fantasma, y estos mecanismos incluyen elementos de la periferia, de la medula espinal y el cerebro. Seguramente los primeros eventos deben ocurrir en la periferia, lo cual generaría consecuentemente una cascada de eventos que empiezan a dirigirse hacia la parte central, involucrando después estructuras de la corteza cerebral. Esto último es lo que se hace responsable de la sensación tan compleja que se percibe en el dolor de miembro fantasma. Lo que no se ha dilucidado es si los factores emocionales y de tipo cognoscitivo constituyen reacciones a hechos periféricos o por sí mismos son capaces de modificar el procesamiento de información segmentaria.

Bibliografía

1. Herta Flor. Phantom Limb Pain. Characteristics, Causes and treatment. *The Lancet Neurology*. 2002; 1: 182-188.
2. Nikolajsen L, Jensen T.S. Phantom Limb Pain. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(1): 107-116.
3. Loeser John D. Bonica, *Terapéutica del dolor*. 3a Edición, Vol I parte III Capítulo 21 Síndromes de Dolor Generalizado, Sección A. Dolores Neuropáticos, págs. 497-508 Editorial McGraw Hill.
4. Anne Hill B. Phantom Limb Pain: A Review of the Literature on Attributes and Potential Mechanisms. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 17(2): 125-142.

Neuropsicología y dolor no-orgánico

Juan Daniel Gómez Rojas*, Alejandro Avendaño Pimentel*, Juan Carlos Acevedo González**

La evaluación neuropsicológica tiene como objetivo general elucidar la presencia o ausencia de una disfunción cortical y localizarla, de ser posible, enfocando su diagnóstico en hacer una descripción y cuantificación precisa de los trastornos de las funciones cerebrales superiores en función de una rehabilitación. Una de sus muchas aplicaciones en el campo clínico, entre las que se cuentan facilitar la rehabilitación del paciente y detectar alteraciones leves que pueden resultar imperceptibles al clínico y otros estudios diagnósticos, es la de determinar si un conjunto de síntomas (aquello que el paciente percibe de sí mismo) y signos (señales objetivas evidenciables por los sentidos) existen, si se han agravado o si son exagerados o simulados. Asimismo, la evaluación neuropsicológica resulta pertinente siempre que se presuma la existencia de algún tipo de simulación de síntomas.

En este espectro, se encuentran tres tipos de trastornos: la *simulación*, definida como la producción intencionada de síntomas físicos o psicológicos desproporcionados o falsos, motivados por incentivos externos en busca de ganancias secundarias, tales como compensaciones económicas, justificación para la inasistencia laboral u obtención de drogas, entre otros.

El *trastorno facticio* en el que, al igual que en la simulación, se presenta una producción o exageración de síntomas y signos, físicos o psicológicos, con la particularidad de que no existe algún incentivo externo que justifique la producción de los síntomas, más que el deseo mismo de asumir el rol de enfer-

mo. En este trastorno es más común la exacerbación de una sintomatología existente con el fin de permanecer en instituciones de salud (clinofilia), aunque bien puede ser inventada o autoinflingida e incluso una combinación o variación de estas modalidades. Es común encontrar junto con este diagnóstico un trastorno de la personalidad antisocial, que se ha visto asociado a la simulación de sintomatología. Dentro de los trastornos facticios encontramos el síndrome de Münchhausen en el que existe un deseo de llamar la atención del personal médico a partir de la producción o exageración de la sintomatología, y el síndrome de Münchhausen por poderes en el que un adulto provoca o hace fingir las enfermedades a un menor en busca de ganancias secundarias.

Por último, se encuentra el *trastorno de conversión* en el que se presenta una sintomatología que carece de un sustrato biológico evidenciable en exámenes de laboratorio, pero que no se debe a un deseo deliberado del paciente por generar los síntomas, sino que estos aparecen como resultado de mecanismos psicológicos inconscientes que escapan al control voluntario del individuo.

Dentro de los síntomas simulados más frecuentemente se encuentran: los trastornos del estado de consciencia, tales como el estupor, la somnolencia e incluso el coma; las epilepsias; los trastornos en la percepción auditiva y en la percepción visual (cegueras y agnosias); los trastornos motores y los trastornos sensoriales.

Tres principales indicadores resultan útiles al momento de determinar la simulación: los indicadores comportamentales y de personalidad, algunos relacionados con la historia de vida del individuo, y los indicadores neuropsicológicos obtenidos a partir de la aplicación e interpretación de pruebas neuropsicológicas, llevado a cabo por un profesional de la psicología especializado en el área. Miller (2002) da

* Neuropsicólogo, Pontificia Universidad Javeriana.

** Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía del Hospital Universitario de San Ignacio, profesor de la Pontificia Universidad Javeriana.

cuenta de algunas generalidades en la simulación: el paciente nunca es un niño; los síntomas tienden a aparecer después de que el paciente ha sido dado de alta; existe una muy baja incidencia de simulación sintomática después de accidentes deportivos o domésticos; el afectado no desempeña actividad laboral alguna o bien presenta un historial de bajas laborales y visita constantemente centros hospitalarios (DSM-IV); el paciente está convencido de su incapacidad para volver a su trabajo habitual. De igual manera, existen factores de gran importancia al momento de efectuar pruebas o exámenes por parte del paciente que permiten pensar en la presentación de una conducta de simulación. Ellos son: el paciente presenta escasa o nula cooperación durante la aplicación, con conductas de hostilidad, agresividad e irritabilidad hacia el evaluador, olvidando con facilidad las instrucciones dadas, solicitando frecuentes aclaraciones y presentando respuestas evasivas, aproximadas y/o distorsionadas, con una gran latencia de respuesta y frecuentes indecisiones. Aún así, se debe tener la precaución en casos de pacientes psicóticos, quienes usualmente y con más frecuencia que los simuladores, muestran poca colaboración durante la evaluación y no por ello están simulando su sintomatología.

Existen además otros factores que pueden indicar la simulación y frente a los cuales se debe considerar siempre la posibilidad de estar frente a un paciente simulador. Estos factores son:

1. Cuando exista de base una ganancia secundaria externa como fuente posible del empeoramiento o de una elaboración psicológica del dolor; asimismo, cuando el paciente se presenta en un contexto médico-legal (vg. cuando ha sido enviado al examen por un abogado). Se estima que el 16% de los exámenes forenses son casos de simulación; ello frente a un 7% de las evaluaciones realizadas en ámbitos clínicos extraforenses, luego la posibilidad de que se esté frente a un simulador cuando existe un proceso legal de por medio se duplica.
2. Cuando el tiempo comprendido entre el momento del traumatismo y el comienzo de los síntomas es más largo de lo esperado.
3. Cuando las molestias subjetivas o los resultados de los test no corresponden con el estatus

neurológico o funcional del paciente (según índices de gravedad del traumatismo, pruebas neuropsicológicas, neurofisiológicas, neuroimágenes y funcionamiento en la vida diaria).

4. Cuando se presenta una inconsistencia en las respuestas o en la ejecución de diferentes pruebas que exploran las mismas habilidades.
5. En aquellos casos en que el paciente da cuenta de una mala disposición para cooperar en la evaluación e intenta evitar una relación empática con el examinador, adoptando actitudes reivindicativas y aún agresivas; asimismo, el paciente puede reaccionar con poco entusiasmo, o incluso de forma negativa, a las sugerencias acerca del tratamiento.
6. Cuando se da muy bajo rendimiento en pruebas neuropsicológicas en las que aún la mayor parte de las personas con lesiones cerebrales obtendrían buenos resultados.
7. Cuando hay antecedentes personales que indican serias dificultades del sujeto para enfrentarse a la vida diaria o que sugieren la existencia de rasgos antisociales de personalidad.

Dentro de las pruebas que permiten evidenciar la simulación se encuentran aquellas que implican tareas cognitivo-espaciales que confunden la inteligencia y tienen un componente de velocidad tales como DAUF (prueba que evalúa atención selectiva y sostenida junto con tiempos de reacción) o el test de matrices progresivas de Raven. Asimismo, la repetición de series de números en orden regular (2-4-6-8...) suele dejar en evidencia a simuladores quienes presentan fallas en esta prueba a pesar de que incluso pacientes con grave compromiso amnésico obtienen buenos resultados. Otra herramienta de gran utilidad es la evaluación de tiempos de reacción simple mayores a 1000ms en las que los simuladores suelen presentar latencias de respuestas exageradamente amplias, aspecto que sólo debe esperarse en pacientes con lesiones en el tallo cerebral o serios compromisos del hemisferio derecho.

En las tareas de memoria de rostros y memoria autobiográfica pacientes simuladores presentan inconsistencias y dificultades que pacientes neurológicamente comprometidos no presentarían. De igual forma, existe una prueba diseñada exclusivamente

para discernir entre compromisos reales de la memoria y simulaciones de afecciones mnésicas: el test de simulación de la memoria (TOMM, por sus siglas en inglés) en el que se le presentan al sujeto 50 tarjetas con objetos comunes y acto seguido se le muestran paneles que contienen un objeto nuevo y uno de los mostrados anteriormente, pidiéndosele al sujeto que identifique el objeto ya visto. Por azar, teniendo únicamente dos posibilidades de respuesta, el sujeto debe acertar como mínimo en el 50% de las preguntas, lo que sumado a la comparación con los puntajes promedios de muestras clínicas, arroja un resultado del que se puede afirmar si el sujeto simula en aquellos casos en que los puntajes son demasiado bajos.

Otras pruebas en las que los simuladores presentan un desempeño irregular son las pruebas de percepción y reconocimiento, en la evaluación de praxias constructivas gráficas en las que presentan dibujos bizarros, en la prueba de Rey, en la curva de aprendizaje y reconocimiento y en el test de colores y palabras (STROOP) en el que se presenta una exacerbación del efecto Stroop.

Existen también técnicas avanzadas en la determinación de la simulación que, haciendo uso de la electroencefalografía, evalúa las respuestas de los individuos a preguntas relacionadas con su experiencia de vida, con aspectos que se le piden al individuo que memorice y preguntas irrelevantes; contrastando los registros de su actividad parietal y frontal con muestras de sujetos normales. Los eventos conocidos dejan una huella 'digital' (Brain Finger Printing) que hace que se presenten potenciales de latencia

breve frente a eventos conocidos y de mayor latencia cuando no lo son. Esta técnica también evalúa las memorias reales del sujeto y las falsas memorias, tomando registro de su actividad neuronal y contrastándola. Esta prueba suele ser usada en el ámbito forense para determinar la culpabilidad de un individuo, a partir de evaluar su conocimiento sobre los hechos del crimen.

El uso de pruebas neuropsicológicas en la determinación de la simulación cuenta con la ventaja de poder hacerse en poco tiempo, sin mayor requerimiento de equipos y presupuesto, permitiendo también la adecuación a cada caso particular que se presente, manteniendo criterios de validez y confiabilidad, soportados además mediante investigaciones y evidencias empíricas. A pesar de ello, no se debe olvidar que en algunas de estas pruebas existe un sesgo por edad, un sesgo educativo y sociocultural, que pueden invalidar la veracidad de las conclusiones obtenidas.

Bibliografía

1. Cediell, R. *Semiología médica*. Bogotá: Celsus. 2008.
2. Farwell, LA. Using brain MERMER testing to detect knowledge despite efforts to conceal. *Journal of Forensic sciences*. 2001; 44 (1).
3. G. Schuhfried. *DAUF Continuous Attention*.
4. Kolb, B., Whishaw, I. *Neuropsicología humana*. Madrid: Médica panamericana. 2006.
5. Test of Memory Malinger. En: [https://www.mhs.com/ecom/\(y4byorndj1et1d55kvgtgp55\)/TechBrochures/TOMM.pdf](https://www.mhs.com/ecom/(y4byorndj1et1d55kvgtgp55)/TechBrochures/TOMM.pdf)