

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

DOLOR



**GLOBAL YEAR AGAINST
MUSCULOSKELETAL PAIN**
OCTOBER 2009 - OCTOBER 2010



Volumen 5 – Número 1 – 2010

ISSN 1692-9985

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

DOLOR

Volumen 5 – Número 1 – 2010



EDITORES

Juan Carlos Acevedo González y John Jairo Hernández

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

Ricardo Salazar Arias

Médico intensivista. Especialista en medicina del dolor y cuidado paliativo. Especialista y magíster en bioética. Especialista en docencia universitaria e investigación. Docente de bioética, Universidad el Bosque, Bogotá, Colombia. Docente de cuidado paliativo y bioética, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Miembro de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED) y Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

Marco Antonio Morales Osorio

Kinesiólogo. Licenciado en Rehabilitación. Magíster Terapia Manual Ortopédica.

Aline Carreiro Pires

Fisioterapeuta. Maestría en Biomecánica. Afiliación Científica: Sociedad Científica de Fisioterapia Basada en Evidencia. Barranquilla, Colombia. Teléfono: 3573477 - Fax: 3573477. Correo: sc.fisioterapia.be@gmail.com

Antonio Iglesias Gamarra

MD. Profesor titular, Facultad de medicina, UNAL. Contacto: iglesias.antonio1@gmail.com

Mario Quintana Duque

MD. Residente 3, Medicina Interna, UNAL. Contacto: maquintanad@gmail.com

Luis Alberto Padilla Drago

Médico Cirujano, Universidad de Cartagena. Cirujano Ortopedista, Universidad de Florencia, Italia. Patología y Cirugía de la Columna Vertebral, Universidad de Florencia y Pisa, Italia. Ex presidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Co-Fundador y Ex presidente del Capítulo de Columna de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Co-Fundador de la Facultad de Medicina de Unilibre. Conferencista Nacional e Internacional. Profesor titular de la Universidad Libre Seccional Barranquilla.

Gerardo Quintana López

MD. Profesor asociado, Facultad de medicina, UNAL. Contacto: ge_quintana@yahoo.com

Francisco Hinestrosa

MD. Asesor Médico, Grünenthal Colombiana S.A.

Jairo Andrés Martínez

MD, MSc. Director Médico, Grünenthal Colombiana S.A. Instructor Asociado de Farmacología, Universidad El Bosque.

Germán Ochoa Amaya

MD. Ortopedista y Traumatólogo. Especialista en Patología de columna vertebral y Dolor. Profesor de Pre y Posgrado. Universidades Militar, Juan N. Corpas y El Rosario. Coordinador de la Unidad de Columna Vertebral y Dolor. Departamento de Ortopedia y Traumatología. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá, D.C. Colombia.

Jorge Daza Barriga

Médico Neurólogo. Internista. Educador Médico. Ex Presidente Asociación Colombiana de Neurología. Ex Jefe de Educación Médica de la Universidad Libre. Presidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). Profesor titular de Pregrado y Posgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. Coordinador de la Unidad de Neurología del Hospital Universitario ESE CARI ALTA COMPLEJIDAD de Barranquilla. Contacto: jorgedaza@hotmail.com

Andrés Córdoba Sánchez

Residente III de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. Contacto: andrescs9s@yahoo.com

Ornella Ruiz Pérez

Estudiante de Medicina IX Semestre, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

Camilo Andrés Romero

Neurólogo. Departamento de Neurología, Fundación Cardio-Infantil. Bogotá, Colombia.

Jennifer Echeverry

Residente de Neurología. Departamento de Neurología, Fundación Cardio-Infantil. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.



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

JUNTA DIRECTIVA
2009-2010

PRESIDENTE
Jorge Santiago Daza Barriga

VICEPRESIDENTE
Germán William Rangel

SECRETARIO
Luis Enrique Florez Montalvo

TESORERA
Ginna Rocío García Parra

FISCAL
Doris Cecilia Montealegre G.

VOCALES
Onofre Silva Cantillo
Jesús Antonio Chaustre

DIRECCIÓN EJECUTIVA
Elsa Bejarano Ramírez

CORRESPONDENCIA:

JOHN JAIRO HERNÁNDEZ, MD. (Editor)
Revista DOLOR

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.
Calle 134 No. 7B-83 Of. 715, Bogotá, DC., Colombia.

Teléfono y fax: (571) 6271645 - 6271897

Correo electrónico: jjhernan@urosario.edu.co



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
Julio César Vergara

**COORDINADORES
REGIONALES**

BOGOTÁ
Doris Montealegre

COSTA NORTE
Juan Miguel Griego

ANTIOQUIA – CHOCÓ
John Jairo Vargas

ANDINA
Claudia Inés Correa

SUROCCIDENTAL
Eduardo Alape

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 ésta los derechos de copia. Ningún aparte 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 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 contener 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 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 debe anexar 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 puntos, a espacio simple o sencillo.

ORGANIZACIÓN

Los trabajos deben tener un título, autores, resumen en español e inglés, palabras clave, 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 clave en español e inglés. Introducción: 500 palabras. Discusión: 1500 palabras. Material y métodos, y resultados: sin límite de palabras. Si se desea pasar de estos límites se debe tener permiso escrito del editor principal de la Revista.
2. Página de título. Ésta 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) Número de páginas de texto que contiene 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 presentar entre paréntesis mencionando 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 puestas todas las referencias citadas en el texto, en orden alfabético por autor principal. Éstas 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 arábigos de acuerdo con la secuencia de aparición en el texto, referidas como Fig. 1, Fig. 2, y así sucesivamente. Se agradece 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 sobrecosto 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. Éstas también deben ser escritas 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 incluir 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 situarse 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

EDITORIAL	8
La muerte de un paliativista	
"Un Decálogo de reflexión para un Modelo de toma de decisiones al final de la vida"	
<i>Ricardo Salazar Arias.....</i>	9
Tratamiento fisioterapéutico enfocado en disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad en artrosis de cadera	
<i>Marco Antonio Morales Osorio, Aline Carreiro Pires</i>	29
Mecanismos inmunológicos del dolor neuropático y musculoesquelético	
<i>Antonio Iglesias Gamarra, Mario Quintana Duque, Gerardo Quintana López</i>	31
Farmacoeconomía: Conceptos básicos y utilidad en dolor	
<i>Francisco Hinestrosa, Jairo Andrés Martínez</i>	43
Síndrome de la Charnela Toraco-Lumbar Impacto clínico en el diagnóstico diferencial de lumbalgias y patologías abdominales	
<i>Luis Alberto Padilla Drago</i>	48
El dolor de espalda como una expresión de dolor musculoesquelético	
<i>Germán Ochoa Amaya</i>	56
Neuralgia herpética y posherpética estado del arte	
<i>Jorge Daza Barriga, Andrés Córdoba Sánchez</i>	73
Los opioides: prospectivas básicas clínicas	
<i>Jorge Daza Barriga, Ornella Ruiz Pérez</i>	94
Síndrome doloroso regional complejo: implicaciones terapéuticas	
<i>Camilo Andrés Romero, Jennifer Echeverry</i>	111

EDITORIAL

Año 2010, año de retos; año de elecciones en Colombia; año de lucha contra el dolor de origen musculoesquelético; año para celebrar los 20 años de fundada nuestra amada ACED.

En 1990 se reunieron 25 personas del área de la salud, motivadas por nuestro amigo y bien recordado Pedro Bejarano, en el Salón Fundadores de la Fundación Santafé de Bogotá – Centro Médico de los Andes y se creó la Asociación Colombiana para Estudio del Dolor (ACED), como capítulo colombiano de la IASP.

Todavía recuerdo algunos nombres de esos fundadores, quienes aún se encuentran vigentes en la asociación: Pedro Bejarano, Germán Ochoa, Felipe Atalaya, Carlos Moreno, José Vicente Pardo, Bernardo Ocampo, Ruby Osorio, John Jairo Hernández, Tiberio Alvarez y otros más. Todos han dado lustre al alivio del sufrimiento humano, a la educación y a la permanente información sobre el tratamiento adecuado del dolor; a la organización de eventos nacionales y regionales, que fueron sembrando la semilla para que nuestra organización creciera y los ideales se fueran forjando.

Hoy tenemos una ACED sólida, aguerrida, donde impera la democracia, la amistad y el afán por crecer y ser mejores. ¿Tenemos problemas? Siempre han existido; unos de mayor envergadura que otros, pero siempre han estado ahí. No obstante, las organizaciones quedan, las personas pasan. La Asociación se mantiene.

A pesar de todos los embates y crisis durante estos 20 años, la ACED brilla con luz propia; con la luz de ser mejores, con la del camino ascendente, con el proyecto que deja sin aliento el sufrimiento humano.

Hoy la ACED necesita de todos; sus miembros activos e inactivos, los que le dieron su forma y su competitividad. Hoy más que nunca debemos estar juntos y muy contentos por estos primeros 20 años. El futuro es inmenso. Cada vez somos más importantes y mejores. En Latinoamérica estamos en primera fila; la IASP reconoce nuestro liderazgo; el mundo gira pensando en todos nosotros.

Debemos estar listos para la magna celebración, estar prestos para agradecer a aquellos líderes que abrieron un camino y que demostraron que este tipo de empresa es posible. Luchar contra el sufrimiento ajeno siempre será visto como un objetivo de vida, y en los que estamos cerca a la ACED es algo que vivimos de manera permanente.

Una forma de estar con la ACED es apoyar sus actividades. El Congreso, por ejemplo, y su órgano de difusión (la revista). Al primero siempre asisten más de mil personas desde hace algunos años, situación que se ha venido manteniendo a ritmo constante. Queda su publicación: la Revista Dolor. Continuamos siendo negados para escribir; le tememos, aunque lo poco que realizamos termina siendo excelente.

Compañeros y amigos: sus escritos, todos, tienen cabida en esta publicación. Los artículos de revisión, presentaciones de caso, puesta al día, meta-análisis, escritos de opinión, son recibidos y analizados por su comité editorial. Comuniquen su experiencia, esa será siempre valiosa.

Revista Dolor: sinónimo de vida, de vida académica.

John Jairo Hernández
Editor

La muerte de un paliativista

"Un Decálogo de reflexión para un Modelo de toma de decisiones al final de la vida"

Ricardo Salazar Arias*

Resumen

Se propone un modelo para toma de decisiones al final de la vida, específicamente de cara a la lógica científica y bioética que conlleva en tres pasos a la determinación de la candidatización de un paciente al proceso de Sedación Paliativa. Siendo esto así, se discute el determinar la presencia de Enfermedad Terminal y Síndrome de Declinación Funcional, como paso inicial, seguido de la aplicación de las limitaciones terapéuticas, diagnósticas y reanimatorias que haya a lugar, terminando con la estructuración de una Sedación Paliativa y la caracterización de la misma. Genera un llamado a los profesionales sanitarios a reconocer variables críticas frente al complejo proceso de toma de decisiones en la liminidad de la muerte, siempre con la premisa humana y técnica de disociar la muerte de la agonía.

Palabras clave: bioética, final de la vida, sedación, enfermedad terminal, muerte, agonía.

Abstract

I propose a model for decision making at the end of life, specifically in the face of scientific logic and bioethics in three steps involving the determination of a patient candidatizacion process Palliative Sedation, being discussed and to determine the presence of terminal illness and Functional Decline syndrome as an initial step, followed by the application of restraints

therapeutic and diagnostic reanimatorias you have to place, ending with the structuring of a Palliative Sedation and the characterization of it. Generates a call to health professionals to recognize critical variables compared to the complex process of decision making in the nearly of death, always with the premise of human and technical decouple the agony of death.

Keywords: bioethics, end of life, sedation, terminal illness, death, agony.

I. Introducción

En el presente ensayo pretendo realizar un serio llamado a la reflexión, a los colegas junto a otros integrantes de la asistencia sanitaria y a la comunidad misma, respecto a las diferentes afirmaciones, actitudes, vacíos en el conocimiento y juicios de valor morales y éticos, que se realizan frente a seres humanos que penosamente padecen una forma o varias de pérdida irreversible de su funcionalidad orgánica, y se enfrentan a la liminidad del proceso de la muerte.

Los abordajes actuales de tipo clínico para realizar procesos de limitación de esfuerzos terapéuticos, diagnósticos y reanimatorios, se basan sólo en algunas escalas funcionales, que no han sido validadas frente a conocimientos cada vez más sólidos; en el explicar, determinar y medir el Síndrome de Declinación Funcional, limitando el valor de la aproximación de concepto que realiza el tratante, antes de ejercer los procesos mencionados, lo cual revisaré bajo el prisma de la bioética, develando inquietantes situaciones, propias de este ejercicio.

Revisaré con actitud crítica reflexiva, a manera de expiación de sentires personales y profesionales, los paradigmas sobre los que se sostiene el concepto del

* Médico intensivista. Especialista en medicina del dolor y cuidado paliativo. Especialista y magíster en bioética. Especialista en docencia universitaria e investigación. Docente de bioética, Universidad el Bosque, Bogotá, Colombia. Docente de cuidado paliativo y bioética, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Miembro de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED) y Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

padecimiento humano y la connotación anímica de la muerte.

Finalmente, presentaré una propuesta de valor, circunscrita como generación de un nuevo conocimiento técnico, que intentará resolver algunas de las problemáticas planteadas.

II. Objetivos

- Discutir la fenomenología de la muerte a la visita de la Medicina Paliativa y su interacción con el paciente y su núcleo primario.
- Sustentar críticamente de la presencia y convivencia de los vacíos de conocimiento médico y bioético frente a la toma de decisiones al final de la vida.
- Realizar una acción propositiva para la obtención de mayor firmeza científica, mayor apropiación de las soluciones que plantea la bioética y un ejercicio médico más transparente.
- Revisar sistemáticamente la información válida acerca del Síndrome de Declinación Funcional.

III. Marco teórico conceptual

Pretendo en este aparte evidenciar la conceptuación eminentemente clínica de la aproximación de los determinantes frente a la caída funcional y el final de la vida; este arsenal de conocimiento, además de complejo en su aplicación ordenada y positiva, se deposita como marca de agua tras la información técnica de mantenimiento de la vida, dadas las visiones mayoritarias y el desconocimiento por parte de profesionales sanitarios, tanto en su componente general como especializado.

Partamos de reconocer terminología referente a estos momentos complejos que gravitan alrededor del final de la vida:

Enfermedad terminal (I): en la actualidad es mejor hablar de situaciones clínicas al final de la vida, donde la enfermedad terminal se encuentra entre enfermedad incurable avanzada y la situación de agonía⁽¹⁾.

Enfermedad incurable avanzada: enfermedad de curso progresivo, gradual, con diverso grado de afectación de la autonomía y de la calidad de vida; con

respuesta variable al tratamiento específico, que evolucionará hacia la muerte a mediano plazo⁽²⁾.

Enfermedad terminal (II): la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) la define como aquella enfermedad crónica, progresiva, sin oportunidad de respuesta eficiente a un tratamiento específico; rodeada de síntomas cambiantes y deletéreos, de gran impacto para pacientes, cuidadores y tratantes, usualmente con pronósticos de vida menores a seis meses⁽³⁾.

Situación de agonía: la que precede a la muerte cuando ésta se produce de forma gradual, y en la que existe deterioro físico intenso, debilidad extrema, alta frecuencia de trastornos cognitivos y de la conciencia, dificultad de relación e ingestión y pronóstico de vida en horas o días⁽⁴⁾.

Frente a la Enfermedad Oncológica: la impresión clínica por sí sola no constituye un parámetro exacto para predecir el pronóstico en pacientes de cáncer en situación terminal (necesidad de modelos que contemplen variables como la situación funcional global, el estado nutricional, etc.). Se emplean en general escalas funcionales que miden algunos aspectos de la condición del paciente, así como: Índice de Karnofsky <40, Interpretación de menor supervivencia^(5,6). El Índice de Karnofsky inicialmente fue diseñado para medir el grado de autonomía y la capacidad funcional en pacientes oncológicos, y que su utilización en otros subgrupos de pacientes crónicos (por ejemplo, cardíacos, renales o reumáticos) está en proceso de determinación.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 4, Interpretation de menor supervivencia. Presencia de síntomas como debilidad, anorexia, disnea de reposo, edema y delirium. La percepción subjetiva del propio paciente de peor calidad de vida más el deterioro cognitivo tienen carácter pronóstico <2 semanas. Parámetros analíticos demostrativos en cuidados paliativos de una mayor relación con una mortalidad precoz son: hiponatremia, hipercalcemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, leucocitosis, neutropenia y linfopenia.

Frente a Enfermedad Crónica no Oncológica: es conocida la dificultad que existe para determinar cuando un paciente con enfermedad avanzada no maligna entra en fase terminal. La razón principal radica en establecer criterios capaces de identificar un pronóstico de supervivencia aproximado o menor a 6

meses en estos pacientes. Debido a esta dificultad es fundamental realizar una Valoración Multidimensional Individualizada (VMI), Escalas de valoración de las Actividades Básicas e Instrumentales de la Vida Diaria (ABIVD), exámenes cognitivos como los test de Pfeiffer y Folstein⁽⁷⁾, escalas de depresión, etc.).

Existen otras variables que nos ayudan, junto con la valoración, a establecer el pronóstico:

La edad como indicador de comorbilidad y "fragilidad" (El síndrome de Declive es en muchos casos una situación que proviniendo desde la fragilidad acabará llevando situaciones irreversibles), en específico acerca de este parámetro me referiré más adelante en las reflexiones críticas del proceso del envejecimiento.

El tiempo de evolución del proceso causante de discapacidad

El estado nutricional

El deterioro cognitivo

La depresión

La falta de un adecuado soporte socio familiar.

IV. Repensando el padecimiento humano

El padecimiento se describe y enuncia, según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, como "acción de sufrir o acaecer daño, sinónimo de sufrimiento"⁽¹²⁾. Puedo afirmar que el padecimiento posee unos resortes internos propios en cada individuo y éstos son una medida de su experiencia ante situaciones similares, su formación educativa y espiritual, y no olvidar su posición presente ante la vida; todos esos factores son capaces de modular y en los mejores casos atenuar los devastadores efectos del mismo. Sin los mecanismos planteados entrar en la desesperanza y el desasosiego no es difícil y mientras que salir de ellos lo será, si validamos que la condición natural del pacto colectivo social humano pretende, entre otras cosas, brindar protección y solución a los problemas de sus integrantes, sería procedente exigir medidas de protección y control nacidas del sentir particular, el más beneficiante de todos, llevado a un padecer común, intentando evitar el desmán de dolor y padecimiento individual y frecuentemente colectivo, que es evitable y solucionable en gran medida.

Podría plantear que la humanización como concepto gravitando alrededor de las vivencias del padecimiento humano deba intuirse como el arte de condolerse con quien padece e identificar la génesis de su pena o dolor, permitiendo a éste acceder a los mecanismos socio sanitarios con esperanza de alivio, sin obstáculos, ni modismos sociales o legales, que algún día serán quienes trasgredan su propia integridad. El filósofo francés Emmanuel Hirsch⁽¹⁶⁾, actual director del espacio ético de la red hospitalaria pública de París, menciona: "frente al hospital, la comunidad y su salud, hay que tener el deber de utopía", estas y otras reflexiones en torno a la humanización de nuestra vivencia común debe llevar a potenciar la imprescindible alianza entre ciencia y humanización, no permitiendo que continuemos a través del tiempo escribiendo sobre los servicios sanitarios como carentes de este principio.

V. Sobre la no maleficencia, el envejecer y el morir

"Envejecer no es sinónimo de sufrir"

La no maleficencia es un principio de la bioética que se extraña de otro que le antecede en tiempo y análisis: la propia beneficencia (siempre se propenderá por el bien del paciente o el mejor resultado), ocurre dentro de las afirmaciones de la misma, la cual incluye "no se debe infligir daño o mal"; por tanto, la necesidad de darle identidad propia con todas sus afirmaciones y omisiones es fundamental, ya que en ella encontraremos respuesta a la gran mayoría de interrogantes en las discusiones al final de la vida y el mismo actuar sanitario frente a la integridad de los pacientes, muy especialmente frente al adulto mayor.

Es evidente la claridad necesaria para entender que preceptos como paliación, futilidad y soportes extraordinarios, son vitales para el adecuado proceder en la toma de decisiones frente a pacientes en los que su posibilidad de cura es inexistente a la luz de la ciencia presente al momento del análisis del caso. Es así como al proteger de la maleficencia, se actúa en acción, pero mucho más en la decisión de no acción frente a estrategias médicas o abordajes terapéuticos que no mejorarán la condición del paciente, pero que incluso sí deterioran la calidad de vida del mismo, de tal forma que su calidad de vida será permanente bastión a proteger, mantener y restablecer, en los estados clínicos de no curación que planteo.

Tradicionalmente se ha discutido sobre cómo definir que un tratamiento no se considere eficiente y sea establecido como fútil; algunas consideraciones, como el revisar si los inconvenientes del tratamiento pueden superar su beneficio en el caso en particular, y el identificar que un abordaje terapéutico y la inutilidad en corregir la condición de irreversibilidad de una entidad patológica; pueden en sí mismos, ser las dos herramientas más eficaces para dar el juicio de valores para emprender o no una terapia⁽¹⁸⁾. En este preciso instante debo recalcar la facilidad de caer en los componentes de actividad profesional maleficiente, a saber: la impericia, entendida como la ejecución o emisión de conductas en salud en las cuales se adolece de formación específica y suficiencia técnica para la identificación y corrección de los posibles efectos colaterales; la imprudencia, siendo ésta la exposición indebida del paciente a riesgos desproporcionados frente a una terapéutica que involucre conceptualización no conducente por parte del tratante; y la negligencia, conocida como aquella actitud u omisión basada en un actuar deliberado contrario al requerimiento del paciente⁽¹⁹⁾. Esa facilidad a la que me refiero se sustenta en una desmedida investidura de heroísmo y búsqueda positivista de resultados, con la cual muchos sanitarios pueden verse identificados.

Ante una condición de terminalidad de la enfermedad, el encontrar lesiones orgánicas no reversibles, al igual que estados de pendiente hacia debajo de la condición clínica, permitirán encontrar momentos en el tiempo en los cuales decidir el no tratar, o permitir morir, sea una posición adecuada y no maleficiente en el contexto de proteger la integridad general del individuo; se debe tener especial cuidado con las terapias que en esta situación puedan generar aceleración del proceso de muerte (por su actuar en el organismo); por ejemplo, la generación del doble efecto⁽²⁰⁾, planteado como el intentar controlar síntomas que alteran el confort del paciente en estado terminal, y que estos medicamentos generen en forma secundaria un estado de mayor indefensión favoreciendo el proceso de muerte. Dado lo anterior, la utilización de medicación neuromoduladora en estos estados requiere de un adecuado entrenamiento y conocimiento de los desenlaces previsibles del proceso.

La entera protección a los individuos que adolecen de independencia en la toma de decisiones (me-

nores de edad, adultos mayores con demencia, interdictos mentales, etc.) deben ser manejados con consentimiento delegado en su mentor establecido por la legislación local; igualmente, las directrices por anticipado, elaboradas por el enfermo en donde no se presenten vicios de conocimiento causal, ni interrogantes sobre el estado de lucidez del paciente en el momento que diligencia la directriz, deben ser respetadas.

Deseo hacer un especial énfasis en los puntos de constitución de la No Maleficencia, que jurídicamente hablando en la práctica clínica, fácilmente pueden verse vulnerados y el médico tratante no ser consciente de ello, lo que tipifica serios inconvenientes de calidad asistencial y potenciales compromisos legales. Dichos puntos son:

1. No realizar tratamientos en enfermedades incurables, bajo esa intención terapéutica.
2. No convertir por impericia o imprudencia una situación curable, en incurable.
3. Evitar sufrimientos innecesarios.
4. Actuar rápidamente y con buen ánimo⁽²¹⁾.

Gracia y Judes mencionan en su argumentación en relación a la No Maleficencia: "cabe aclarar que de cara a la protección integral del paciente, el cuidar de la agresión probable de manos de los tratantes será objeto de especial interés en las normativas y políticas de control de la práctica médica; no obstante, el particular proceder de los mismos se enaltece en su carisma y método".

Todo el anterior panorama demuestra el alto nivel de integridad y compromiso del tratante en el proceso asistencial, especialmente en casos de patologías al final de la vida; su responsabilidad es plena y de no asumirla tiene la opción de trasladar el caso a un colega que posea mayor experticia en el tema.

La edad en sí misma nunca debe constituirse en criterio de exclusión para nada en el campo de la salud, pero sobre todo, no se debiera emplear para prestar los cuidados al final de la vida. Una actitud muy extendida en nuestra sociedad es ir tendiendo a relegar al individuo anciano a un papel eminentemente pasivo y a decidir por él aplicándose criterios paternalistas que no se consideran adecuados para uno mismo.

VI. El síndrome de declinación funcional, una definición desde la bioética

En general, cuando se aborda el concepto de declinación funcional, debo referirme a dos conceptos previos, que son: bienestar y calidad de vida. El primero suelo describirlo como aquella condición en la cual el estado de salud integral del paciente es buena, junto a un ambiente salubre, en el que el desarrollo de la potencialidad de la persona se da en forma conjunta con la de sus semejantes; este concepto introduce variables como integralidad en la salud, lo cual induce que tanto el estado mental como el físico merecen similar atención. Nuestro sistema sanitario de lejos demuestra cómo la esfera mental de la población es menos que poco, realidad que se traduce en desequilibrios visibles de los individuos, que en forma de efecto colateral deterioran el bienestar mismo de la comunidad que en primera instancia les rodea (como la familia), para posteriormente ampliar el problema al núcleo social cercano y al núcleo laboral.

El segundo concepto previo es la calidad de vida. Nada más “subjetivo” de analizar, pero aproximándonos en la tarea, ésta puede corresponder a la percepción dinámica de bienestar frente a logros reales y posibles a través de la existencia del ser humano. Se debe reconocer que la valorización de calidad de vida⁽²³⁾, ha cobrado especial interés en los sistemas de aseguramiento del riesgo, como ocurre en Colombia. Estos modelos tristemente desprendidos del requerir conservar la salud para evitar el detrimento económico de la sociedad, concepto emergido de las aguas de la Revolución Industrial, conduce rápidamente a determinar un rubro, tanto en forma de escala como en forma de valor económico, para asignar las posibilidades de un paciente hacia aproximaciones terapéuticas.

Lo anterior denota que para introducir un término de caracterización negativa, como lo puede ser la declinación funcional, además debemos apreciar el contexto biológico en el cual esta variable se suele hacer presente; mencionemos, por ejemplo, la edad avanzada, los daños orgánicos poco reversibles y, no siendo el último, la presencia de enfermedad terminal. Si decidimos ampliar este contexto al de desarrollo del individuo, nos enfrentaremos con legislaciones en la que la discapacidad, la pérdida sensorial y la minusvalía, son todas de innegable caracterización

peyorativa, que generan el despliegue de un sinnúmero de condiciones de discriminación, las mismas que en el plano asistencial sanitario nutren a nuestros profesionales de ideas y conceptos que enfilan a tomar decisiones bajo juicios morales erróneos, situando a estos pacientes en franjas en las que el utilitarismo mal entendido termina por acabar con las pocas oportunidades de rehabilitación, paliación y recuperación de calidad de vida de estas personas. Si la discriminación no genera una selección adversa suficiente, no pocos comités de ética asistencial, sin elementos suficientes a los necesarios, debaten y reducen los juicios a sistemas de varianza, en los que introducen al inicio variables de tiempo de vida y no procedencia de interacción legal, y a la salida variables económicas de posibilidad de recobro de recursos invertidos en el manejo; este errático sistema que abunda en los mencionados comités presenta vacíos tan grandes que preocupa. La aplicación de imbalances en la justicia distributiva se ve sobre acciones beneficentes que antes de nacer ya están siendo desestimadas en estas particulares situaciones.

En este punto considero necesario que pasemos a entender biológicamente el síndrome de declinación funcional. Es más que una enfermedad; es una condición de fragilidad. Esta entidad suele iniciar con pequeñas observaciones en la condición del paciente que progresan lentamente o tan rápidamente que se aprecia una cascada en descenso de la capacidad vital del individuo; se ven alrededor de esta condición trastornos en la alimentación y soporte nutricional del paciente, disfunción inmunológica, alteraciones neuroendocrinas y enfermedad mental⁽²⁴⁾. Apreciando estos factores podríamos intuir la cantidad de dificultades en términos, por ejemplo, de la definición de adecuación de regímenes nutricionales, cuándo darlos y cuándo retirarlos, al igual que tratamientos antimicrobianos con similares inquietudes; vemos ahora con más claridad lo complejo del abordaje de un paciente, pero más aún el trato de una persona que sufre de estas alteraciones. Se aprecia que entran a jugar papeles de importancia, como la condición de salud de la persona, su núcleo familiar, la sociedad que lo sustenta y los lineamientos que ésta última aplica para valorar y decidir sobre perspectivas asistenciales, de bienestar e incluso de tiempo de vida mismo.

Todo el ejercicio anterior sonaría excesivamente crítico, pero faltó de compromiso si no intentara

plantear soluciones para lograr el objetivo inmerso en mi propuesta, por lo cual procedo a plantear que la bioética requiere una actividad crítica, en donde incluso llegue e redefinir roles, conceptos y objetivos. Se requiere el campo de acción y profesionales formados en ella que evolucionen el concepto más allá de la práctica diaria; considero fundamental el ejercicio académico que en su orden sensibilice, realce y fundamentalmente el actuar ético del profesional sanitario y no sanitario. Se debe buscar el mantenimiento del juicio histórico de la relación asistencial para analizarlo y criticarlo, devolver al profesional en salud la potestad de meditar frente a los dilemas de sus pacientes y no frente a los dilemas instaurados por sistemas sanitarios, en los que la salud y el bienestar no son variables a defender. No se debe permitir que la bioética se confunda y se constituya en herramienta superficial de análisis amañados en los que el facilismo y el utilitarismo extremo lleve a consideraciones poco críticas, que incluso la expongan como un sistema más para vencer y desestimar.

VII. Humanización y bioética en la medicina del dolor y el cuidado paliativo, las malas noticias frente al paciente y su familia

A través de las reflexiones realizadas en referencia al síndrome de declinación funcional, pretendo acercar al lector a los contenidos más sensibles del proceso como tal, marcando la trascendencia de la pérdida de la propia existencia. Deseo plasmar la caracterización deseable de un determinante proceso cuando el paciente y su familia enfrenta la cercanía a la muerte; de manera característica las Unidades de Dolor y Cuidado Paliativo (UDCP) poseen un ambiente marcadamente diferente a otros espacios asistenciales: el alto nivel de formación de sus elementos asistenciales, la tecnología dispuesta y el paciente enriquecido con el desafortunado tenor de tener condiciones críticas y riesgosas para su vida y su calidad funcional, todos ellos puestos en dimensión de complejidad constituyen un marco de construcción perfecto para la pérdida de la cercanía, la pausa para reconocer en el otro su verdadero problema o dolor, y por supuesto, la pérdida de la sensibilidad humana.

Las malas noticias se definen y caracterizan por ser distanciadoras de la expectativa del paciente⁽²⁵⁾; el hacer mensurable la maldad de la noticia (qué tan

mala es) depende de qué tanto se distancien del proyecto de vida del paciente y de la familia.

El conocimiento de la verdad supone para la persona:

Conciencia de la propia MORTALIDAD. Separación del PASADO. El presente debe vivirse INTENSAMENTE. El futuro es una INCERTIDUMBRE.

La información de la verdad por parte del médico supone:

Legitimación del desconocimiento del paciente. Se ve como un «Verdugo». Tiene que hacer frente a las nuevas DEMANDAS. Requiere de un apoyo psicoemocional permanente. Se puede percibir como receptor de angustias y agresiones. Igualmente recibir solicitudes de protección y no abandono. La comunicación de la verdad no se alcanza en una única entrevista sino en múltiples. No es instantánea ni inmediata. Se produce a través de un proceso continuo de maduración. Por último, la información debe darse de forma lenta, continuada y paulatina, respetando el ritmo y las condiciones personales del enfermo.

La claridad por parte del profesional de cara al entendimiento frente a la reactividad de su receptor debe tener en cuenta que luego de pronunciar palabras como cáncer, muerte o «no hay más tratamiento» la persona no puede recordar nada de lo que se diga; esto constituye el fenómeno conocido como Bloqueo Post informacional y es de carácter natural en el proceso de adaptación a la información recibida, junto al reconocer que el paciente olvida el 40% de la información recibida y más si han sido malas noticias⁽²⁷⁾.

Planteo las preguntas claves que desearía me consultasen como paciente del proceso:

1. ¿Qué es lo que más me molesta?
2. ¿Qué es lo que más me preocupa?
3. ¿Necesito más información?
4. ¿Cuáles son mis deseos?

Recomiendo con gran fuerza al profesional dos técnicas fundamentales en el conseguir una práctica basada en los principios expuestos, a saber:

- Informar y conversar alrededor de síntomas y no de diagnósticos.

- La información de carácter pronóstico y de complicaciones se debe trabajar en conjunto con los especialistas de la unidad y el núcleo primario, evitando así flujos erráticos de información que serían deletéreos en el mencionado proceso. Además de garantizar la calidad de la información siempre teniendo a mano mediciones de las escalas vitales del paciente.

Biología del duelo

Respuesta fisiológica y emocional. En su fase aguda se pueden alterar ritmos biológicos y deteriorarse el sistema inmunológico al disminuir la función de linfocitos y la función de las células citotóxicas.

La tasa de mortalidad de hombres y mujeres viudos después de la muerte del cónyuge es más alta que la de la población general.

Fenomenología del duelo

La reacción ante una pérdida involucra cambios en el estado de ánimo, las estrategias superadoras, las relaciones interpersonales, el funcionamiento biopsicosocial, la autoestima y la visión del mundo que pueden persistir indefinidamente.

A pesar de las variaciones individuales, se han propuesto modelos de duelo que incluyen como mínimo 3 fases o estados que se superponen parcialmente:

1. Shock inicial, incredulidad y negación.
2. Período intermedio de malestar y retraimiento.
3. Período final de recuperación y de reorganización.

Con relación al duelo gravitan múltiples expresiones físicas, emocionales y bioquímicas, capaces de materializar síntomas y signos que de reconocerse pronta y eficientemente podemos establecer una intervención terapéutica apropiada y lejos de enriquecer la poli-formulación propia de estas situaciones clínicas.

La Autonomía como principio Bioético rector en el manejo de la información:

Se presenta frente al Consentimiento Informado (CI) un replanteamiento de las ideas que marcan con

profundidad el concepto del consentimiento desde una mirada pragmática, sin atender a la relevancia del contenido y la pulcritud a respetar, en lo referente al marco social y normativo del proceso en sí mismo. Se critica la falacia de las construcciones determinadas a solo transferir información, y validar esa transferencia incurriendo en el atropello al lógico e individual entender del individuo; así mismo resalta la caracterización de la información alrededor de la suficiencia, la veracidad y la claridad.

El CI enaltece el requerir de una comunicación siempre clara basada en información suficiente y veraz, además de basarse en fenómenos de doble agencia; es decir, garantizar apropiación de la información por parte del receptor y permitir retroalimentación del mismo. Se deben tener en cuenta algunas características complementarias al respecto, tales como:

- El CI es un proceso amplio que permite a la vez consentir, rechazar y renunciar a efecto propositivo inmerso en su utilidad.
- El CI establecido en un concepto de obligatoriedad y responsabilidad informacional, permite el control de las distorsiones que de manera rutinaria, intencionada o no, se dan en la aplicación del mismo.

Reconocer dentro de nuestro sistema general de seguridad social en salud la sujeción de los cuatro principios fundamentales de la bioética aplicada. Esta nos grafica cómo la relación Profesional–Paciente es la máxima depositaria de la garantía de la beneficencia asistencial, entendida como el máximo bien posible a ofrecer y lograr en el acto terapéutico. (Figura 1).

VIII. La conciencia oculta de la muerte

Me permito recordar que la muerte nos ha acompañado desde nuestros inicios; pero la referencia a ella ocurre con distintas aproximaciones conforme nuestro entorno de civilización se ha ido modificando. Podemos partir en nuestra referencia desde esa muerte natural, donde su presentación en las primeras sociedades humanas no era enriquecida más allá del duelo propio del individuo más cercano al fallecido, dado que la introducción de la medicalización en el proceso, junto a la oportunidad de hospitalizar y manejar asistencialmente al moribundo, le fueron agregando matices diferentes al proceso. Desde una

PRINCIPIOS BIOÉTICOS Y SU REPRESENTACIÓN EN EL SISTEMA SANITARIO SGSSS

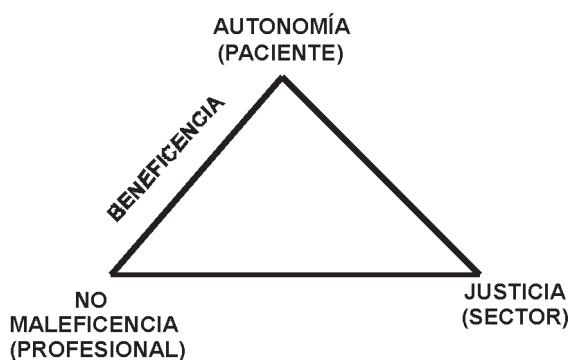


Figura 1. Principios bioéticos y su representación en el sistema sanitario SGSSS.

mirada griega, correspondía al ejercicio natural de thanatos, quienes cumplían una labor de facilitadores del despertar a otra vida y el terminar de la actual⁽²⁹⁾, sus figuras erigidas en torno al acto fúnebre querían representar un viaje distinguido del difunto.

Desafortunadamente para el hombre, es el único animal para quien su propia existencia constituye un problema que debe resolver y del cual no puede evadirse; parece que debe proceder a desarrollar su razón hasta llegar a ser el rector de sí mismo y de su naturaleza, y esto incluiría su propia muerte. El planteamiento anterior deja más que una incomodidad intelectual, es antropocentrista y marcadamente positivista, evitando reconocer la naturalidad y armonía oculta que la muerte como proceso conlleva.

Ya conceptos adquiridos por la técnica en una mayor madurez de enfrentamientos del proceso de la muerte, plantean preguntas y análisis que intentan resolverse a manera de marcos conceptuales renovados que pretenden enriquecer la discusión alrededor del tema e incluso facilitar la toma de decisiones y conductas que lleven eventualmente a modificar de forma externa el proceso; y allí los conceptos de eutanasia y calidad de vida serán puestos en reflexión en la búsqueda de respuestas, pero con la dificultad de alinear paralelamente pensamientos y sentires de órdenes tan diversos, como el religioso, el cultural e incluso el utilitarista⁽³¹⁾, propio de los actuales mercados en los sectores sanitarios de las diferentes naciones.

La progresión del pensamiento en torno a la muerte ha llevado a plantear si todas las decisiones médicas se deberían tomar atendiendo a la calidad de vida futura del paciente, y si deben restringirse o anularse si esa calidad de vida no va a ser buena. Pero se podría preguntar: ¿quién dictamina sobre la suficiente calidad de esa vida? Ese es uno de los profundos interrogantes que sólo en el contexto particular de cada caso y con la observación juiciosa de todos los valores alrededor del mismo, permitirán establecer de alguna forma una estructura de respeto para una ulterior toma de decisiones. Ya he discutido mi posición en capítulos previos, pero resalto el especial contexto que toma el concepto cuando lo colocamos como distractor o como marcador cardinal al momento de la toma de decisiones médicas.

Debo aclarar una y otra vez que en el ejercicio de la bioética clínica, en especial en la que respecta a los dilemas al final de la vida, los juicios prácticos y las decisiones se basan en las características de cada paciente y no en la aplicación guiada de principios según la ética condicional, que especifican lo ordenado, lo tolerado y lo prohibido. La bioética clínica interpreta primero el significado de los mismos y luego, en un proceso inductivo, los aplica si son justificables. No consiste en tamizar cada paciente según los principios morales y religiosos para llegar a conclusiones éticas y clínicas.

IX. Las limitaciones terapéuticas, diagnósticas y reanimatorias junto a la sedación paliativa como herramientas de dignificación de la muerte

La limitación terapéutica debe entenderse como la decisión de restringir o cancelar algún tipo de medida cuando se percibe una desproporción entre los fines y los medios del tratamiento, con el objetivo de no caer en la obstinación terapéutica⁽³³⁾.

Considero que se puede morir mal por falta de cuidados paliativos, pero también hay enfermos que mueren mal por exceso de tecnologías médicas. La declaración sobre Enfermedad Terminal adoptada por la 35^a Asamblea Médica Mundial, en Venecia, en octubre de 1983, menciona: «el médico se abstendrá de emplear cualquier medio extraordinario que no reportara beneficio alguno al paciente. En caso de enfermedad incurable y terminal, el médico debe limitarse a aliviar los dolores físicos y morales del paciente, man-

teniendo en todo lo posible la calidad de una vida que se agota y evitando emprender o continuar acciones terapéuticas sin esperanzas, inútiles u obstinadas».

La limitación diagnóstica consiste en no desarrollar actividades diagnósticas de un estado disfuncional o patológico mientras se curse con una enfermedad terminal y las escalas vitales demuestren deterioro avanzado del sistema, limitando la oportunidad terapéutica futura; se debe garantizar el adecuado manejo del dolor y del desconfort de forma paralela y complementaria⁽³⁴⁾.

La limitación reanimatoria se fundamenta en no desarrollar actividades terapéuticas avanzadas (intubación de vía aérea, ventilación mecánica, inotropia, mecano y electro estimulación cardíaca)⁽³⁵⁾, destinadas a mantener de forma no natural, el sostén vital del paciente. Me permito mencionar en tono aclaratorio que una medida de limitación reanimatoria ejerce un control de actividades terapéuticas sólo frente a una parada cardíaca o respiratoria; no lo hace frente a otras situaciones de desbalance, como lo pueden ser la hidratación, antibioticoterapia y nutrición. Frente al requerir de éstas, la limitación debe ser conjunta: terapéutica y reanimatoria.

Frente a la Sedación Paliativa, considero que el esmero que exige la claridad del concepto justifica la extensión del argumento. Inicio por presentar al proceso de sedación como aquel en el cual la administración de fármacos adecuados para disminuir el nivel de conciencia del enfermo se realiza con el objetivo de controlar algunos síntomas, o de prepararlo para una intervención diagnóstica o terapéutica que pueda ser estresante o dolorosa; por lo tanto, los sedantes corresponden a sustancias que disminuyen la sensación de dolor, o más exactamente, la excitación del sistema nervioso central. La acción sedante de muchos medicamentos está relacionada con sus cualidades analgésicas, tranquilizantes e hipnóticas, y el tipo de acción que se alcanza depende de la dosis administrada.

Esta sedación podemos caracterizarla de acuerdo a algunos determinantes⁽³⁷⁾, así:

Según el objetivo

Sedación Primaria: es la disminución de la conciencia de un paciente que se busca como finalidad de una intervención terapéutica.

Sedación Secundaria (somnolencia): es la disminución de la conciencia de un paciente como efecto colateral de un fármaco administrado en el curso del tratamiento de un síntoma.

Según la temporalidad

Sedación Intermitente: es aquella que permite períodos de alerta del paciente.

Sedación Continua: es aquella que mantiene la disminución del nivel de conciencia del paciente de forma permanente.

Según la intensidad

Sedación Superficial: es aquella que permite la comunicación del paciente con las personas que le atienden.

Sedación Profunda: es aquella que mantiene al paciente en estado de inconciencia

La **Sedación Paliativa** corresponde a la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado. La **Sedación en la agonía** se refiere al mismo procedimiento pero en paciente que padece enfermedad terminal cuya muerte se prevé próxima.

Debemos tener especial cuidado en la correcta identificación del **Síntoma Refractario**, el cual se caracteriza por ser el síntoma que no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los intensos esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable, en un plazo de tiempo razonable, sin que comprometa la conciencia del paciente⁽³⁸⁾.

Hagamos complejo el diálogo introduciendo el concepto de Eutanasia, el cual se refiere a toda actuación bajo el ámbito de una relación médico-paciente, cuyo objeto es causar la muerte de un ser humano para evitarle sufrimientos, mediando una solicitud expresa y reiterada. Siendo esto así, existe la imperiosa necesidad de presentar un parangón entre las dos aproximaciones terapéuticas, con fines de aclarar sus entrañables diferencias:

- **Intencionalidad:** sedación: alivio y control de síntomas (muerte consciente)*. Eutanasia: Muerte biológica.
- **Proceso:** sedación: fármacos ajustando dosis según síntomas. Eutanasia: se aplican fármacos que acaben rápidamente con la vida (fármaco letal).
- **Resultado (Parámetro de éxito):** sedación: alivio del sufrimiento (puede evaluarse). Eutanasia: la muerte.

* Muerte consciente: disociación entre muerte y agonía.

La sedación en la agonía se ha de considerar hoy como un tratamiento adecuado para aquellos enfermos que, en los pocos días u horas que preceden a su muerte, son presa de sufrimientos intolerables que no han respondido a los tratamientos adecuados. La necesidad de disminuir la conciencia de un enfermo en las horas anteriores a su muerte ha sido y es objeto de controversia en sus aspectos clínicos, éticos, legales y religiosos. Además, quienes no conocen las indicaciones y la técnica de la sedación o carecen de experiencia en medicina paliativa pueden confundirla con una forma encubierta de eutanasia.

La bioética y la deontología médica establecen como deberes fundamentales respetar la vida y la dignidad de todos los enfermos, así como poseer los conocimientos y la competencia debidos para prestarles una asistencia profesional y humana⁽⁴¹⁾.

Los deberes manifiestos se revisten de la mayor importancia en la atención a los enfermos en fase terminal, a quienes se les debe ofrecer el tratamiento paliativo que mejor contribuya a aliviar el sufrimiento manteniendo su dignidad, lo que incluye la renuncia a tratamientos inútiles o desproporcionados de los que sólo puede esperarse un penoso alargar de sus vidas.

X. Propuesta de valor

Valiéndome de la visión de autonomía de Kant⁽⁴²⁾, la misma que dictamina la voluntad humana y la no sujeta a la heterómica concepción de leyes externas como rectoras de la conducta humana, escribiré desde la posición más interior de mi ente reflexivo, dialogando con los capítulos que anteceden esta propuesta

final, por ahora circunscrita a presentar un modelo lógico para la toma de decisiones que conduzcan sólo cuando es debido y éticamente acertado, a la generación de un proceso de limitación de medidas asistenciales y un fino control de síntomas disconfortantes y refractarios, a través de procesos de sedación paliativa, a una disociación entre la muerte (proceso natural, esperable y magno) y la agonía. Los matices de análisis y criticidad que he hecho ver en las previas argumentaciones son herramientas de sensibilización a este modelo que, si bien ha tenido aproximaciones líricas y científicas, ha adolecido de conectividad y método, características tales que le permiten al clínico una aproximación terapéutica más audaz, técnica y más lejana de auto-juicios e incertidumbres de tipo humano y ético a su proceder, así dentro de sí mismo la llama de altruismo y humanidad le indiquen el camino del quehacer.

Modelo de toma de decisiones terapéuticas al final de la vida:

Paso inicial o de caracterización: me refiero a caracterización con obtención de dos cualificantes trascendentales de la condición clínica del paciente: 1- la presencia de Enfermedad Terminal, la cual se obtendrá de una manera adecuada tamizándola por medio de los criterios descritos por la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), dando oportunidad al reconocimiento justo en tiempo y condición evitando dilación y predeterminación en el tratante; 2- el síndrome de Declinación Funcional, el cual he presentado desde una mirada cargadamente bioética, y por necesidad procedo a describir en composición clínica como un estado de funcionalidad orgánica y fisiológica en el cual los sistemas simples corporales presentan un cuadro de compromiso celular que conlleva a disfunción sostenida e irreversible, enlazando mayores sistemas hasta complejizar el daño, obteniendo como resultado pérdida de la sostenibilidad del sistema con sus componentes metabólicos, inmunológicos y endocrinos, fallando hasta conducir a la muerte.

Este se hace visible en las distintas pruebas clínicas de funcionalidad específica dirigidas al órgano u órganos comprometidos. Además, se debe generar una evaluación de escalas funcionales, como el Índice de Karnofsky (<40), Índice ECOG⁽⁴⁾, Barthel (<30) y mini mental modificado (<14/30). La correlación existente entre estas cuatro escalas supera la obteni-

da con cada una por separado. Varios estudios han demostrado por medio de evaluación calculada con significación estadística de método no paramétrico de Kruskal – Wallis, un aporte mayor de la utilización e interpretación combinada de las escalas de funcionalidad descritas.

Segundo paso o de control integral de intervención: establecido el paso anterior, se procederá a evaluar en qué nivel de intervención clínica nos encontramos. Esto así permitirá determinar la generación de limitaciones de intervencionismo de acuerdo a las particularidades a enfrentar, recordándolas a continuación:

- Limitación terapéutica: limitación de actividades fútiles y desproporcionadas que por actuar en maleficencia no deben ser aplicadas ni ofertadas al paciente.
- Limitación diagnóstica: limitación de actividades encaminadas a develar un diagnóstico clínico que frente a la caracterización del paciente sería imposible e inconveniente de tratar.
- Limitación reanimatoria: limitación de maniobras de reanimación avanzadas en presencia de parada cardíaca o respiratoria, en el entorno de la caracterización actual del paciente.

Estas limitaciones son determinaciones tanto del tratante como del paciente; la consonancia de las dos ocurre en la mayoría de los casos; no obstante, en el marco de una información clara, suficiente y veraz, no extraña que corresponda a las características de la información de un consentimiento informado, dado que precisamente si se cuenta con la participación del paciente, es ese el proceso a surtir. Así mismo, su consignación en la documentación clínica del paciente.

En este paso la exploración de la esfera emocional y espiritual del paciente, si su estado de conciencia lo permite, será fundamental en la construcción de una estrategia paralela de soporte, que aprovechando la concepción y tipificación de la misma permita un multidimensional abordaje de la problemática.

Tercer paso o de control de la agonía: en este punto estaremos de cara a la presencia de síntomas refractarios o en auto sedación del paciente generada por la disfunción orgánica. Esta sedación

inducida por el mismo cuerpo ofrece una entrada al proceso final del paciente sin mayores requerimientos de control; en los desafortunados casos de síntomas refractarios en ausencia de auto sedación, se requerirá de la Sedación Paliativa con todas las consideraciones clínicas, farmacológicas, éticas y de apoyo familiar, discutidas en el capítulo anterior.

Debo aclarar que en casos de pacientes que presentan enfermedades crónicas, la responsabilidad del tratante de evaluar en conjunto con su paciente las complicaciones futuras previsibles y los cursos de acción a tomar, será un facilitador de enorme valor al momento de encontrarse como requirentes de la aplicación del modelo propuesto.

Reconozco las dificultades de apropiación de estos conceptos para muchos colegas; esta situación se sujeta en una medicina aún con profundas marcas de herencia del positivismo posterior a la Revolución Industrial, el cual demarcó la intervención médica en actividades de índole curativa y rehabilitadora, con vacíos absurdos en la paliación y la aceptación de la muerte como proceso natural y aceptable.

En la medicina paliativa son pocas las claridades de facto, pero una que sí he logrado develar es la ausente finitud en la búsqueda de mejores aproximaciones de ayuda a nuestros pacientes, máxime en la particular instancia de la cercanía a la muerte; en donde una ética dinámica, sentires anclados a convicciones diversas y una tecno ciencia evolutiva, son ingredientes para continuar en la elaboración y reflexión de nuevos y cada vez mejores modelos clínicos. Y esta es mi invitación, basada en mi especial condición, por la cual planteo que sólo al final, cuando yace el difunto, es que la inquietud termina. Pero es allí donde se gesta con sumatoriedad asombrosa la incógnita maldita, ¿cómo será entonces la muerte de un paliativista?

Bibliografía

1. Sociedad Española de Dolor SED, Pub Med. 2008;23(8).
2. Salazar R. Cuidado Palitivo. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). Medicina del Dolor, 1^a. Edición. Universidad del Rosario, 2005.
3. Sociedad Española de Cuidados Paliativos SECPAL, Versión electrónica, mat info, documentación especial, 2008.
4. Roche. Diccionario médico especializado. Doyma pub. 2007.
5. Karnofsky D. Support and quality life index. Cancer 1948;634-643.

6. Collin C, function and QLS, Med Clinic 1992;99(18).
7. Anthony JC, Bassett SS and Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. Journal of the American Medical Association 1993;269(18):2386-239.
8. Jonas F. Medicare Epidemiology Status. Geriatrics 2008;(34).
9. Child O. Hepatic disorders and clinic. Am J of Med 2007;(46):123-134.
10. National Hospice Organization, Research and resources. Pub Med, 2006.
11. Camus A. La peste. Ed. Valvanera, 1978.
12. Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, editado por Boena F, Ed. C&C, Madrid, 2002.
13. Basser T. International Association for Study of the Pain. Special research boletín, 2001.
14. Martín JL. Dolor y amenaza, Poemas y crepúsculos. Ed. Barcelona, 1997.
15. Deus Caritas est 31. Ed. Ciudad de Vaticano. Roma, 2005.
16. Hirsh E. Racismes et Etique: l'autre et son visage: grands entretiens / realises par Emmanuel Hirsch; preface de Xavier Thevenot; postface de Michel Hannoun, 2002.
17. Lozano J. Metabioética y biomedicine. Ed. Velar – Gorle Italia, 2005.
18. Guzmán F. Pensamiento quirúrgico. Ed. Médica Panamericana, 2007.
19. Steiner H, Alston P. Civil Society: New York: Oxford University Press, 2000: 954-964.
20. Gomez – Batiste. Principios generales del control de síntomas, cuidados paliativos en oncología. Ed. JIMS, Barcelona, 1996.
21. Gracia D, Judes J. Ética en la práctica clínica. Tricastella, 2004.
22. Kubler Ross E. Sobre la muerte y los moribundos. Barcelona, Ed. Grijalbo, 1989.
23. Fundación Victor Grifols I Lucas. Los fines de la medicina, el establecimiento de unas prioridades nuevas. Hastings Center, Barcelona, 2004.
24. Cano J. Disfunción y declinación funcional. Rev Soc Col Geriatría y Gerontología 2005;19(1)33-38.
25. García F. Ética de la salud en los procesos terminales. Ed. San Pablo, Madrid, 1998.
26. World Bank. Health and population, assessment of impact of ethics conflicts on health service delivery system for the population, June 2005.
27. Torralba Rosello F. Antropología del sufrimiento, en Antropología del cuidar. Barcelona: Instituto Borja de Bioética 1998:267-281.
28. Kubler Ross E. Sobre la muerte y los moribundos. Barcelona, Ed. Grijalbo, 1989.
29. Fulton R. The contemporary funeral: Functional or dysfunctional? En: Hannelore Wass y Robert Neimayer. Dying facing the fact third edition, Taylor and Francis 1995:185-209.
30. Mc Guire D. Comprehensive and multidimensional assesment at the end. Journal Pain Manage 1992;7(5):312.
31. Álvarez T. Dolor, muerte y sufrimiento. Pub ACED, 2003.
32. Martínez K. La dignidad del enfermo terminal. En Masia J. Ser humano, persona, dignidad. Pontificia Universidad de Comillas Desclee de Brouwer, Madrid, 2005.
33. Gracia D. Ética en la práctica clínica. Triacastella, 2004.
34. Gómez R. Ética en medicina crítica. Ed. Tracastella, 2002.
35. Salazar R, Mosquera V y Cols. Perspectivas del paciente y la familia frente al final de la vida. Hospitalidad – O.H.S.J.D. 2006;(3).
36. Enck R. Drug-induced terminal sedation for symptom control. Am J Hosp & Palliat Care 1991;8:35.
37. Porta J. Eur J Palliat Care 2001.
38. Hawken SJ. Strategies for dealing and manage with the challenging patient NZ Fam Physician 2005;(32):266-269.
39. Núñez-Olarte JM, et al. Med Pal, 2001.
40. Ventafridda V, et al. Symptom prevalence and control during cancer patients last days of life. J Palliat Care 1990;6:7-11.
41. Gracia D. Primun non nocere; el principio de la No Maleficencia como fundamento de la ética médica. Real academia de medicina, 1990.
42. Kant I. Autonomía de la ley moral. En Autonomía, moral y el ser. Jung L. Ed. Phylos, 2001.

Tratamiento fisioterapéutico enfocado en disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad en artrosis de cadera

Marco Antonio Morales Osorio*, Aline Carreiro Pires**

Resumen

La artrosis de cadera (AC) es una de las causas de dolor más comunes y que mayor incapacidad o invalidez genera entre las enfermedades articulares degenerativas. Además de estos aspectos funcionales, la AC ocasiona un impacto negativo en la calidad de vida porque cursa con trastornos del sueño, aislamiento, depresión y polifarmacia, afectando principalmente a los adultos mayores. El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión sobre: 1) los estudios y publicaciones más relevantes sobre la AC; 2) las implicaciones de la AC en la salud a nivel internacional; 3) los tratamientos fisioterapéuticos convencionales en AC y 4) proponer la Terapia Manual Ortopédica (TMO) como técnica efectiva para el dolor y la funcionalidad de pacientes con AC.

Palabras clave: artrosis, dolor y funcionalidad, fisioterapia en artrosis de cadera, terapia manual ortopédica.

Abstract

The artrosis of the hip (AH) is one of the most common cause of pain, impairment and disability among the degenerative joints diseases. Besides these functional aspects, the AH produces a negative repercussion in the quality of life because produces problems of sleep, isolation, depression and pharmacological dependency. Besides, affects mainly the elderly people. The objective of this study is to make a revision about: 1) the more significant studies and scientific publications about AH, 2) the implications of the AH in the international health, 3) the conventional physical treatment for AH, and 4) suggest the Orthopaedic Manual Therapy (OMT) as an effective technique for the pain and function of patients with AH.

dependency. Besides, affects mainly the elderly people. The objective of this study is to make a revision about: 1) the more significant studies and scientific publications about AH, 2) the implications of the AH in the international health, 3) the conventional physical treatment for AH, and 4) suggest the Orthopaedic Manual Therapy (OMT) as an effective technique for the pain and function of patients with AH.

Keywords: artrosis, pain and function, physical therapy in artrosis of the hip, orthopaedic manual therapy.

Introducción

El 40% de las personas mayores de 60 años padece de artralgias. Las artralgias secundarias a AC son la fuente más común de sintomatología dolorosa y de limitación funcional en el adulto mayor.

En un estudio hecho por Murray y López de la Universidad de Harvard en 1996, se encontró que la incidencia de esta patología era generalmente mayor en las mujeres, siendo la máxima incidencia entre los 65 y 74 años, con una prevalencia aproximada de 13,5 casos por cada 1.000 personas por año, que va en aumento constante con la edad. A nivel mundial se estima que un 9,6% de los hombres y un 18% de las mujeres mayores de 60 años tienen artrosis con sintomatología dolorosa.

Un estudio realizado en el año 1993 en Gran Bretaña por Badley y Tennant nos indicó que el 20% de los sujetos de 75 años y más presentaban AC y tenían cierto grado de discapacidad. En Finlandia, según Heliövaara y Cols., en 1993, la AC fue diagnosticada en el 6% de las mujeres y en el 4% de

* Kinesiólogo. Licenciado en Rehabilitación. Magíster Terapia Manual Ortopédica.

** Fisioterapeuta. Maestría en Biomecánica. Afiliación Científica: Sociedad Científica de Fisioterapia Basada en Evidencia. Barranquilla - Colombia. Teléfono: 3573477 - Fax: 3573477. Correo: sc.fisioterapia.be@gmail.com

los hombres de 30 años y más. En una investigación realizada en el año 2004, Arokoski analizó a hombres entre 47 y 64 años, con y sin AC, encontrando que el rango de movimiento pasivo en la cadera de los sujetos sin artrosis era entre un 13% y un 52% mayor en comparación con los sujetos con AC y que la amplitud de movimiento en la cadera más deteriorada era significativamente menor en los movimientos de abducción y en ambas rotaciones.

La Artrosis se define como un proceso degenerativo que afecta a las superficies articulares o la cápsula. Dado que la rigidez es asintomática, esta condición pasa inadvertida hasta que el estado degenerativo llega al hueso subcondral.

Biomecánica y artrokinematica

El hueso coxal es la congruencia de tres elementos óseos, el pubis, el ilion y el isquión, que se fusionan a nivel del acetábulo, fosa delimitada por el limbo acetabular. Durante la vida intrauterina aparecen 3 centros de osificación: ilíaco (tercer mes), isquiático (cuarto o quinto mes) y púbico (quinto o sexto mes). Estos centros se fusionan formando una "Y" en medio del acetábulo.

El fémur es el mayor hueso del cuerpo y se divide en diáfisis o cuerpo, cuello (parte de la diáfisis) y dos extremos: proximal y distal. Las superficies articulares las constituyen la cara semilunar del acetábulo y la cabeza del fémur. La cara semilunar forma parte de una semiesfera hueca (cavidad cotiloidea) de unos 40-50 mm de diámetro, que es ampliada más allá del ecuador por un labio acetabular fibrocartilaginoso (ceja cotiloidea). De este modo la cabeza femoral queda cubierta en sus 2/3 partes. Sin embargo, la cavidad cotiloidea está abierta caudalmente siendo completada por el ligamento transverso del acetábulo.

Los movimientos de la articulación de la cadera son limitados en su mayoría por el tono muscular. En la cadera son posibles los movimientos de flexión, extensión, abducción, aducción, rotación y circunducción.

La articulación de la cadera estructuralmente es de tipo diartrosis y funcionalmente de tipo enartrosis. Posee una sensación final (endfeel) en extensión ligamentosa; en flexión de cadera con rodilla estendida es muscular normal, en flexión de cadera con

rodilla en flexión es normal de tejido blando y en abducción de cadera el "endfeel" es muscular normal. La posición de bloqueo (choose pack) es de extensión completa, rotación interna y abducción, similar a una patada de karateca. La posición de reposo (loose pack) es de 30° de flexión, 30° de abducción, y leve rotación externa. Esta articulación posee una ley artrokinematica convexa. En la cadera se producen tres tipos de movimientos componentes: deslizamiento posterior, anterior e inferior. La flexión de cadera provoca un deslizamiento posterior e inferior de la cabeza del fémur. La extensión provoca un deslizamiento anterior de la cabeza del fémur. La rotación interna provoca un deslizamiento posterior y la rotación externa provoca un deslizamiento anterior.

Artrosis de cadera

Se han propuesto diferentes criterios para el diagnóstico de AC. De acuerdo al Colegio Americano de Reumatólogos, basado en elementos clínicos y la eritrosedimentación (VHS), se podría tener una sensibilidad de 86% con una especificidad de 75%. Por otro lado, al incluir la radiología, la presencia de dolor en la cadera, más al menos dos de los siguientes tres elementos, tiene una sensibilidad de 89% con una especificidad de 91%. VHS < a 20 mm/hora, osteofitos radiológicos (femorales o acetabulares), disminución del espacio articular en la radiografía (superior, axial o medial).

La AC por definición es un proceso de daño articular con diferentes etiologías, pero con igual patrón de presentación biológico, morfológico y clínico. Involucra especialmente al cartílago articular, con pérdida progresiva de éste, esclerosis subcondral y formación de osteofitos. Sin embargo, compromete a toda la articulación, incluyendo ligamentos, cápsula, membrana sinovial y músculos periartriculares. Finalmente, el cartílago articular degenera con fibrilación, fisuras y ulceraciones en toda la superficie articular.

La AC es una de las enfermedades articulares degenerativas más común y principal causante de dolor, incapacidad o invalidez. Desde el punto de vista funcional cursa con dolor, dificultad en la marcha, trastornos del sueño, aislamiento, depresión y polifarmacia; afectando principalmente a los adultos mayores y ocasionando un impacto negativo en la

calidad de vida. Sin un tratamiento oportuno se transforma en un proceso crónico que puede llegar, incluso, a la destrucción de la articulación afectada, además del alto costo, tanto para los pacientes individuales como para la sociedad.

La cadera recibe carga en compresión supero-externa de la cavidad cotiloidea y de la cabeza femoral. Además, esta región se encuentra en desventaja respecto a su nutrición, ya que el receso más importante de la membrana sinovial está abajo y es allí donde se acumula normalmente el líquido, si es que no se solicita la cadera en su rango de flexión máxima. Lo anterior explica por qué es aquí donde se observan, con mayor frecuencia e intensidad, los cambios articulares en comparación con la zona vertical en que el desgaste es menos frecuente.

Descripción de un problema mundial

El envejecimiento de la población es uno de los acontecimientos sociales y demográficos más relevantes de las últimas décadas. La tendencia mundial refleja un descenso significativo de las tasas de natalidad y mortalidad, lo que se traduce en un envejecimiento importante de la población. El creciente desarrollo vital con un aumento de la esperanza de vida ha implicado un incremento en el número de personas mayores de 65 años. Esta prolongación se asocia a la modificación y deterioro de las funciones del organismo y, por otro lado, se asocia a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas.

Según un estudio realizado en Chile, llamado "SABE Chile", las enfermedades articulares (artrosis y artritis) ocuparon el segundo lugar (31,7%) dentro de las enfermedades crónicas más referidas por una muestra de adultos mayores tomada en la capital del país, Santiago de Chile. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud realizada en este mismo país en el año 2003, reflejó que un 3,8% de la población adulta refiere padecer de AC (auto reporte), observándose una frecuencia más alta en mujeres, tendencia que aumenta con la edad. Cabe destacar que la AC es la segunda enfermedad reumática más frecuente e invalidante después de la AR, reporte realizado por el Ministerio de Salud de Chile, en el año 2005; por lo tanto, el tratamiento precoz indicaría la estrategia más importante para mejorar la calidad de vida del afectado y evitar su rápido deterioro, que inminentemente

conlleva a la discapacidad y finalmente a la cirugía artroplástica.

Terapia mediante ejercicio físico

Hasta el día de hoy, la terapia física constituye la herramienta terapéutica que sirve de piedra angular para el tratamiento convencional de la AC en su grado leve a moderado, utilizando la escala de funcionalidad "Score funcional de cadera D'Aubigné & Postel". Esta terapia se utiliza para mejorar la funcionalidad y disminuir el dolor de los pacientes. La terapia física en la AC tiene como objetivo reducir el dolor y la discapacidad. Esto es logrado mejorando la fuerza muscular, la estabilidad articular, el rango de movimiento y la capacidad aeróbica. También hay evidencia de que los programas de ejercicios globales disminuyen el dolor en general, así como la capacidad funcional para las actividades de la vida diaria. Cabe destacar que si bien se cuenta con evidencia que respalda la terapia física como factor mitigante de los síntomas de la AC, tanto de caderas como rodillas, hasta ahora no se ha podido determinar si es que existe un programa específico de ejercicios que sea el ideal para disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes.

Hasta el día de hoy, la terapia fisioterapéutica a través del ejercicio físico ha sido el pilar fundamental del tratamiento convencional de esta patología en grado leve a moderado. Varias revisiones sistemáticas han evaluado el potencial beneficio del ejercicio; sin embargo, ninguna de las revisiones ha sido específica para AC. Una de las últimas revisiones sistemáticas con el mayor número de EnCAs individuales reportó una reducción del dolor con un tamaño de efecto de 0.39 (IC 95% 0.30 a 0.47) y una mejoría funcional con un tamaño del efecto de 0.31 (IC 95% 0.23 a 0.39).

Sin embargo, otros estudios han sugerido que esta terapia es de muy corto alcance y limitada en cuanto a su efectividad en la reducción del dolor. Esto nos lleva a buscar otras alternativas para el tratamiento fisioterapéutico efectivo para reducir el dolor en pacientes con Artrosis.

En cuanto a la AC, varias revisiones sistemáticas han evaluado el potencial beneficio del ejercicio; sin embargo, ninguna de éstas ha sido específica para la AC.

Terapia manual ortopédica (TMO)

El término "movilización" es idéntico en significado al de "manipulación". Son intercambiables. La movilización ha sido el término más común en los Estados Unidos debido a que los fisioterapeutas desean evitar la palabra manipulación por su asociación implícita con otras disciplinas alternativas de la Rehabilitación. Esto pudo haber sido verdad, pero ya no es el caso. En las publicaciones médicas se refieren a la manipulación y se reconoce nuestro rol en ella.

La Terapia Física Manual es un enfoque clínico utilizando destrezas y técnicas con las manos, no sólo limitadas a la manipulación/movilización; usadas para diagnosticar y tratar tejidos blandos y articulaciones con el objeto de modular el dolor, mejorar la movilidad, reducir o eliminar la inflamación, favorecer la relajación, mejorar la cicatrización de los tejidos, su longitud y estabilidad, facilitando el movimiento y mejorando la función.

Los fisioterapeutas toman sus decisiones no en patologías como el modelo médico, sino sobre las limitaciones funcionales y la patomecánica. Dado que la manipulación con y sin impulso va acompañada por el manejo de las partes blandas circundantes, el campo de la práctica está siendo discutido bajo el término de terapia manual o mejor dicho, terapia física manual. La TMO es una herramienta terapéutica no invasiva que incluye un conjunto de técnicas que se basan en la evaluación y tratamiento de las disfunciones articulares y de tejidos blandos, teniendo como principal método de ejecución la movilización articular.

Ahora bien, la evaluación clínica del dolor en AC se hace refiriendo la indicación del síntoma del paciente, ubicado en la ingle o cara anterior de muslo, de intensidad progresiva, que requiere uso de analgésicos o anti-inflamatorios en forma permanente. No se debe confundir con el dolor de columna lumbar, que es referido a la cadera. Permite distinguir uno de otro, solicitándole al paciente que indique con su mano dónde está el dolor: si señala la ingle, orienta a artrosis coxofemoral, si señala el glúteo o la parte posterior de la cresta ilíaca, orienta a patología de columna lumbar. En forma excepcional, el dolor puede manifestarse a través de la rodilla.

Las técnicas de TMO buscan normalizar las propiedades de lubricación y la nutrición articular, mejo-

rando no sólo la mecánica articular, sino presentando un importante rol en la reducción y modulación del dolor a través de su efecto mecano-receptivo.

A diferencia del enfoque fisioterapéutico tradicional, la TMO considera como principal causa de la enfermedad articular degenerativa la disfunción articular y tiene como principal objetivo restaurar la elasticidad de la cápsula articular y de la musculatura peri articular. De acuerdo con un estudio publicado en la revista "Arthritis & Rheumatism" en el año 2001, los efectos de la TMO, particularmente en AC, se enfocan en la reducción del dolor y en el aumento de la funcionalidad, ya que éstos tendrían la ventaja de que sus resultados perduran por lo menos hasta la semana 29 post intervención, además de presentar estadísticamente mejores resultados respecto a la terapia física convencional.

Wright plantea que los efectos de la TMO son mediados por los sistemas endógenos de control del dolor y vienen dados por mecanismos descendentes inhibitorios del dolor desde los centros superiores en oposición al mecanismo de inhibición nociceptiva mediante neuronas aferentes a nivel medular. El mecanismo inhibitorio descendente es controlado principalmente por la sustancia gris periacueductal, es simpato-excitatorio y no puede ser bloqueado por la administración de naloxona, caracterizándose por lo tanto como una forma no opioide de analgesia. La aplicación de TMO tiene efectos hipoalgésicos inmediatos observados en un período de segundos a minutos en los pacientes. Esto se encuentra asociado a un período simpato-excitatorio inmediato que puede ser demostrado mediante cambios en indicadores centrales y periféricos en la actividad del Sistema Nervioso Simpático.

Tratamiento fisioterapéutico convencional en AC

La pauta general fisioterapéutica para el tratamiento de la AC en el grado leve a moderado se basa en que todo paciente con AC debiera recibir educación respecto de su enfermedad, incluyendo información sobre los métodos de diagnóstico, opciones de tratamiento y pronóstico de esta patología. Ello puede ser realizado en forma personalizada o de manera grupal.

Los objetivos que normalmente contempla la Terapia Fisioterapéutica Convencional en atención primaria son:

- a. Disminución de la sintomatología de dolor a través de agentes físicos como la termoterapia superficial y el empleo de corrientes analgésicas y ultrasonidos.
- b. Mejorar ROM (Range of movement/ Rango de movimiento) activo-pasivo, a través de ejercicios de movilidad.
- c. Mejorar la fuerza muscular del miembro inferior a través de ejercicios de fortalecimiento.
- d. Mejorar la funcionalidad, expresada en una mayor independencia frente a las actividades de la vida diaria.

Terapia manual ortopédica en AC

La TMO, es una herramienta terapéutica no invasiva que incluye un conjunto de técnicas que se basan en la evaluación y tratamiento de las disfunciones articulares y de tejidos blandos, teniendo como principal método de ejecución la movilización articular.

El fundamento que explica el funcionamiento de la TMO se basa en el proceso fisiopatológico de la Artrosis o enfermedad articular degenerativa, como consecuencia de una disfunción mal tratada. Los cambios patológicos de la cápsula articular provocan un aumento en la presión intra-articular, la cual se asocia a la presencia de dolor. Además, la restricción capsular disminuye el ROM y la funcionalidad. Por lo tanto, el objetivo de la TMO es reducir esta presión a través de un incremento en la elasticidad de la cápsula y del tejido blando circundante. Esto resulta en una disminución del dolor y un aumento del ROM y de la funcionalidad de la cadera.

La distracción de la cabeza femoral (Figura 1) se define como una maniobra que tiene por objetivo aumentar el espacio intra-articular de la cadera a través de la tracción longitudinal del fémur, alejándolo del acetábulo. Esta técnica disminuye la presión intra-articular y el dolor al estimular los mecanorreceptores tipo III (inhibitorios) a través del estiramiento del tejido capsulo-ligamentoso.

Por otro lado, el deslizamiento inferior del fémur (Figura 2) constituye un movimiento translatorio de la cabeza femoral sobre el acetábulo en sentido antero-posterior. Esta maniobra, además de favore-



Figura 1. Técnica de Distracción de la cabeza femoral en el eje longitudinal, se ejecuta con una tracción longitudinal del fémur, alejándolo del acetábulo. El terapeuta encuentra la posición de reposo de la cadera. Mientras mantiene esta posición, el terapeuta se inclina hacia atrás usando el peso del cuerpo.

cer la flexión de cadera, tiene el efecto de mejorar la nutrición de la región supero-externa de la cavidad cotiloidea (zona de mayor frecuencia artrósica), a través de la compresión del reservorio inferior de la membrana sinovial, lo cual provoca un vacío que favorece la movilización del líquido sinovial hacia esta zona, y se puede realizar como una variante de la técnica con cinto de distracción (Figura 3), mejorando el brazo de palanca del deslizamiento.

La elongación lateral (Figura 4) tiene las mismas propiedades de las técnicas anteriores, pero se complementa en que el paciente realiza movimientos activos de rotación interna o externa de la cadera, pudiendo el terapeuta realizar movimientos pasivos de estos mismos, contracciones resistidas, etc.; convirtiendo una técnica de movilización pasiva en una técnica de movilización con movimiento.



Figura 2. Técnica de Deslizamiento inferior del fémur. Constituye un movimiento translatorio de la cabeza femoral sobre el acetábulo en sentido antero-posterior. Muestra el deslizamiento ideal con flexión completa de rodilla, evitando lesionar los isquiotibiales. Ideal para pacientes con OA de cadera.



Figura 4. En la técnica de Elongación lateral el paciente realiza movimientos activos de rotación interna o externa de cadera, pudiendo el terapeuta realizar movimientos pasivos de estos mismos, contracciones resistidas, etc. De esta manera, una técnica de movilización pasiva se convierte en una técnica de movilización con movimiento.



Figura 3. Variante de la técnica con cinto de distracción, mejorando el brazo de palanca del deslizamiento.

Según estudios clínicos aleatorizados, la TMO presentaría ventajas sobre la terapia de ejercicios en el tratamiento de la AC, ya que, en primer lugar, presenta mejores resultados respecto a parámetros como el dolor, ROM y funcionalidad al ser contrastada con programas de ejercicio, incluso en pacientes que presentan artrosis severa. Además, su efecto se mantiene en el tiempo (al menos hasta la semana 29), situación que no se obtiene con la terapia convencional.

Conclusión

La OA es una de las enfermedades articulares más común y motivo frecuente de consulta médica. En un estudio hecho en 1996 en Harvard, encontraron que la incidencia de esta patología era generalmente mayor en las mujeres, siendo la máxima incidencia entre los 65 y 74 años y que va en aumento constante con la edad. A nivel mundial se estima que un 9,6% de los hombres y un 18% de las mujeres mayores de 60 años tienen Artrosis sintomática.

Cabe mencionar que existen varios estudios clínicos aleatorizados que han demostrado los efectos beneficiosos inmediatos del ejercicio en pacientes con

AC. Sin embargo, en un estudio conducido por van Baar y cols., se observó que si bien el ejercicio beneficia a los pacientes con AC, tales efectos declinan y finalmente desaparecen con el tiempo (después de 24 semanas los efectos son de leves a moderados, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos para la semana 36). Por lo tanto, es importante reconocer que la TMO es una herramienta terapéutica no invasiva que incluye un conjunto de técnicas que se basan en la evaluación y tratamiento de las disfunciones articulares y de tejidos blandos, teniendo como principal método de ejecución la movilización articular.

A diferencia del enfoque kinésico tradicional, la TMO considera como principal causa de la enfermedad articular degenerativa la disfunción articular y tiene como principal objetivo en esta patología restaurar la elasticidad de la cápsula articular y de la musculatura peri-articular. En el año 2001 se publicó que los efectos de la TMO, particularmente en artrosis de cadera, tendría la ventaja de que sus resultados perduran por lo menos hasta la semana 29 post intervención, además de presentar estadísticamente mejores resultados respecto a la terapia kinésica convencional.

Por este motivo, el objetivo de esta publicación fue hacer una revisión sobre los estudios y publicaciones más relevantes sobre la fisioterapia en AC, su implicación a nivel internacional, sus tratamientos fisioterapéuticos convencionales y la TMO. Además, proponer 2 técnicas de ésta última como complemento terapéutico para disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad en pacientes con AC.

Bibliografía

- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American Collage of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991;34:505-514.
- Arokoski MH, Haara M, Helmein HJ, Arokoski HP. Physical function in men with and without hip Osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehab* 2004;85:574-581.
- Cameron W, Cleland JA, Smith M, et al. Clinical outcomes following manual physical therapy and exercise for hip osteoarthritis: a case series. *Doi: 10.2519/jospt.2006.2233.*
- D'Aubigne RM, Kerboull M, Gardes JC, Postel M. Evaluation of total arthroplasty of the hip. *Presse Med* 2000;78(55):2457-2461.
- Department of Orthopaedics Sahlgrenska University Hospital 2004, Annual Report 2003 The Swedish National Hip Arthroplasty Register (2004 1979-2004 years), Department of OrthopaedicsSahlgrenska University Hospital, Sahlgrenska. Dieppe P. The classification and diagnosis of osteoarthritis. En: Kuettner Goldberg Vm, Eds. *Osteoarthritic disorders*. Rosemont: American Acad Orthop Surgeons 1995;5-12.
- Duthrie R, Bentley G. *Meroer's Orthopaedic surgery*, 9th edition. Oxford Uk. Oxford University press, 1996.
- Fiechtner JJ, Brodeur R. Manual and manipulation techniques for rheumatic disease. *Med Clin North America* 2002;86(1):91-103.
- Gardner E. Prenatal development of the human hip joint, femur and hip bone. *Instr Course Lect* 1972;1:138-154.
- Guía clínica para atención primaria a las personas adultas mayores OPS 2002-2003.
- Guía clínica tratamiento médico en personas de 55 años y más con artrosis de cadera y/o rodilla, leve o moderada serie guías clínicas Minsal Nº42 2008.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1995;38:1535-1540.
- Hoeksma HL, Dekker J, Breedveld FC. Comparison of manual therapy and exercise therapy in osteoarthritis of the hip: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;51(5):722-729.
- Hoeksma HL, Dekker J, Ronday HK, et al. Manual therapy in osteoarthritis of the hip: Outcome in subgroups of patients. *Rheumatology* 2005;44:461-464.
- Hoving JL, Van Der Gjmg H. Fysiotherapie bij heupklachten: Systematische review van klinisch onderzoek [in dutch]. Ntfv 1997;1:2-7.
- Kahle W, Leonhardt H, Platear W. *Atlas de Anatomía. Tomo I. Aparato Locomotor*. Ed. Omega, Barcelona 1987.
- Kaltenborn FM. *Fisioterapia Manual. Extremidades*. Editorial McGraw-Hill, Madrid, España. 2004
- Kapandji IA. *The physiology of joint*, 2. Aufl., Bd I-III, Longman, London 1970/71/74.
- Lawrence JS, Bremmer JM, Bier F. Osteo-arthritis: Prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966;25:1-24.
- Manual E1. Técnicas de evaluación y manipulación de las extremidades. Diplomado en Terapia Manual Ortopédica en técnicas de evaluación y manipulación de extremidades y tejidos blandos. Unab 2007.
- Mink, et al. *Extremiteiten: functie-onderzoek en Manuele Therapie* [in dutch]. Bohn stafleu van lochem, 1996.
- Ottawa Panel. Evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises and manual therapy in the management of osteoarthritis. *Phys Ther* 2005;85:907-971.
- Paris S, Patla C. *Fundamentals of Clinical Orthopaedics*. University of Saint Augustine. 2007.
- Paris SV. Spinal manipulative therapy. *Clinical Orthop Relat Res* 1983;179:55-61.
- Paris, S. Filosofía de la disfunción. Revisado en enero 1990.
- Paris, SV, Wyke BD. *Physical Therapy* 1979;49(8).
- Radrigan F. Tratamiento médico de la artrosis (osteoartritis) de rodilla en el anciano. 2004
- Riedemann P. Epidemiología: afecciones reumatólogicas del adulto mayor. *Reumatología* 2004;20(2):45-50.

- Robertsson O, Wingstrand H, Onnerfalt O. Intracapsular pressure and pain in Coxarthrosis. *J Arthroplasty* 1995;5:632-635.
- Trueta J, Harrison MHN. The normal vascular anatomy of the femoral head in adult man. *J bone joint Surg (br)* 1953;35-b:442-461.
- Van Baar ME, Assendelft WJJ, Dekker J, et al. Exercise therapy is effective in patients with Osteoarthritis of hip or knee: A systematic review of randomised clinical trials. *Arthr Rheum* 1999;42:1361-1369.
- Wright A. Hypoalgesia post-manipulative therapy: A review of potential neurophysiological mechanisms. *Man Ther* 1995;1(1):11-16.
- Zhang W, Doherty M, Arden N: Eular evidence based recommendations for the management of hip Osteoarthritis: report of a task force of the eular standing committee for international clinical studies including therapeutics (escisit). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681.
- Zimmy N. Clinical reasoning in the evaluation and management of undiagnosed chronic hip pain in a young adult. *Physical Therapy* 1998;78(1):62-73.

Mecanismos inmunológicos del dolor neuropático y musculoesquelético

Antonio Iglesias Gamarra*, Mario Quintana Duque**, Gerardo Quintana López***

1. Objetivos

a. Generales

El propósito de este capítulo es revisar los diferentes mecanismos celulares, los mecanismos amplificatorios, neuropéptidos, citoquinas, péptidos opioides, moléculas de adhesión, implicados en el dolor neuropático.

b. Específicos

Revisar la interacción de las citoquinas y las quemoquinas, las vías nociceptivas y la regulación de la función de las neuronas sensoriales, el inicio del dolor neuropático y cómo se establece el dolor crónico.

La relación de la hipovitaminosis D y del dolor muscular.

2. Introducción

Una de las dificultades más frecuentes en la propedéutica, es cómo explicar la fisiopatología del dolor neuropático y musculoesquelético de tipo crónico, ya que no es muy fácil demostrar las anormalidades estructurales, bioquímicas e inmunológicas en modelos experimentales y en humanos. Las diferentes investigaciones que se realizan son parciales, lo que genera un rompecabezas y a pesar de conocer algunos mecanismos como la permeabilidad vascular, las diferentes vías pro-inflamatorias, el incremento de

la celularidad hacia el sitio de la agresión, los aspectos genéticos, los niveles de vitamina D, aún no tenemos dilucidado el complejo fisiopatológico en su totalidad. Estos diferentes factores implicados podríamos resumirlos en que la causa del dolor musculoesquelético puede ser multifactorial y poligénico.

En los últimos años las ciencias básicas han contribuido al entendimiento de los mecanismos inmunológicos implicados en la génesis del dolor neuropático, al parecer este síntoma, tiene un doble componente: la inflamación, en la cual están implicadas una serie de células del sistema inmune innato y adaptivo, que genera a su vez una cascada de citoquinas, factores de crecimiento, prostaglandinas, óxido nítrico que inciden en el inicio del dolor, y segundo, su evolución hacia el dolor crónico.

3. Sistema Inmunitario Innato

Se han podido estudiar dos células que inciden en la patogénesis del dolor neuropático, los mastocitos y los polimorfonucleares⁽¹⁾.

3.1 Mastocitos

Los mastocitos son células importantes en los mecanismos de la reacción alérgica tipo I como la anafilaxia. Los estudios desarrollados por Zuo y cols.⁽²⁾ en el 2003 demostraron que al ligar el nervio ciático en las ratas, los mastocitos residentes en el nervio periférico se activaban y se degranulaban en el sitio de la lesión del nervio⁽³⁾. Estas células liberaban mediadores como histamina, serotonina, citoquinas y proteasas⁽⁴⁾. La histamina, uno de los mediadores más importantes de los mastocitos, tienen un efecto importante sobre los nociceptores⁽¹⁻⁴⁾, lo cual va a inducir uno de los síntomas cardinales como es el do-

* MD. Profesor titular, Facultad de medicina, UNAL. Contacto: iglesiasantonio1@gmail.com

** MD. Residente 3, Medicina Interna, UNAL. Contacto: maquintanad@gmail.com

*** MD. Profesor asociado, Facultad de medicina, UNAL. Contacto: ge_quintana@yahoo.com

lor como quemadura, como lo demostraron Baron y cols.⁽³⁾ en el 2001, al aplicar histamina en los pacientes que sufren de neuralgia postherpética. Esto previamente lo había observado Kashiba y cols.⁽⁴⁾ al estudiar cobayos sometidos a una lesión en los nervios periféricos, en los cuales se producía un aumento en la expresión de los genes del receptor de la histamina (aumento de la expresión de mRNA).

El grupo de Zuo y cols.⁽²⁾ al utilizar cromoglicato sódico, que estabiliza los mastocitos, disminuye la alodinia y reduce la infiltración de neutrófilos y monocitos en el sitio de la opresión; también cuando se utilizaban antagonistas contra el receptor de la histamina, se suprimía la alodinia mecánica en las ratas. Observaron que el efecto anti-alodinia de los antagonistas del receptor de la histamina eran menos potentes que con el uso del cromoglicato sódico⁽²⁾, lo que suponía que los mastocitos son unas de las células más importantes que contribuyen al dolor neuropático, pero además en este mecanismo pueden participar otros mediadores como las neutropinas, las prostaglandinas, las proteasas y algunas citoquinas que dependen de los mastocitos, pero a la vez estas células pueden reclutar otras células proinflamatorias, que a su vez pueden liberar mediadores pronociceptivos⁽¹⁻⁴⁾.

4. Neutrófilos

Los polimorfonucleares, como células primitivas y de respuesta temprana, son unos de los primeros en llegar hacia el sitio de la agresión, agruparse e infiltrar el sitio inflamatorio o el tejido dañado y ser las células dominantes en este proceso⁽¹⁾. Estas células son capaces de fagocitar y liberar una serie de factores pro-inflamatorios que incluyen citoquinas y quemoquinas que activan y atraen más células inflamatorias, pero más especializadas, como son los macrófagos.

En 1985 Levine y cols.⁽⁵⁾ lograron demostrar la presencia de neutrófilos en experimentos realizados en ratones en el sitio de la lesión en nervio periférico, pero estas células están ausentes en los nervios no dañados. Bennett y cols.⁽⁶⁾ además de demostrar la presencia de neutrófilos, observaron factor de crecimiento neural. Perkins y Tracey⁽⁷⁾ observaron la presencia de los neutrófilos a las 24 horas después de la lesión y cómo se infiltran alrededor del epineuro, lo que genera la hiperalgesia.

Estos autores demostraron que al administrar un anticuerpo selectivo contra los neutrófilos en forma preventiva, se producía una reducción de los neutrófilos circulantes y por ende se reducía la hiperalgesia. Los experimentos demuestran que el eflujo de neutrófilos y la liberación de mediadores pro-inflamatorios participan en una forma importante en el desarrollo del dolor neuropático en forma temprana, ocasionando una inflamación periaxonal^(5, 7-9).

Los neutrófilos producen algunas quemoquinas, que atraen e infiltran macrófagos hacia el sitio de la agresión, como lo demostraron Perry y cols.,⁽¹⁰⁾ en 1987, Griffin y cols. en 1993⁽¹¹⁾ y Taskinen y Roytta en 1997⁽¹²⁾. Otras células como los eosinófilos y los basófilos pueden participar en la lesión temprana del dolor neuropático, pero no ha sido completamente documentado⁽¹⁾.

5. Macrófagos

Estas células son más funcionales y más elaboradas en el sistema inmunitario⁽¹⁰⁻¹²⁾ a través de las quemoquinas como la CCL2 (C-quemoquina-ligando2), que a su vez reclutan más macrófagos en respuesta al daño del nervio periférico⁽¹⁾. Algunos macrófagos pueden ser residentes en el nervio periférico y otros son reclutados a través de las diferentes quemoquinas. La función de estas células en el sitio de la agresión es fagocitar los tejidos y las células dañadas; ejemplo de esto es la degeneración Walleriana⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Los macrófagos residentes no requieren de células precursoras y responden rápidamente al daño del nervio y, junto con las células procedentes de la circulación, atraviesan la débil barrera entre la sangre y el nervio en 2-3 días del inicio de la lesión⁽¹¹⁾. El reclutamiento de los macrófagos es esencial para la degeneración-regeneración del nervio periférico y es un proceso específico y modulado igualmente tienen un papel importante en la degeneración Walleriana⁽¹³⁾.

Los diferentes modelos de estudio en murinos como el aplastamiento, el constreñimiento crónico o la ligadura del nervio, han demostrado que una disminución del reclutamiento de estas células se traduce en una mejoría del dolor neuropático, como lo probaron los estudios que se citan a continuación⁽¹⁰⁻¹⁷⁾. Liu y cols.⁽¹⁶⁾ al utilizar liposomas encapsulados con clodronato que depletan el sistema monocito/

macrófagos, en ratones C57BL/10¹⁰ retardan el reclutamiento de los macrófagos no residentes y se observa un retardo en la degeneración Walleriana y carecen de hiperalgesia⁽¹⁴⁾, este experimento demuestra que los macrófagos participan en la génesis del dolor neuropático a través de los mediadores pronociceptivos.

6. Células de Schwann

Se considera a las células de Schwann, como "células inmunitarias" y que participan en la producción del dolor neuropático. A partir de 1991, Bergsteinsdottir y cols.^(18,19), informaron que al inducir estas células podrían expresar moléculas de clase II, pero Gold y cols.⁽²⁰⁾, en 1995, al realizar experimentos *in vitro*, demuestran que las células podrían expresar moléculas de clase I; al estimularlas con γ -interferon y en co-cultivos con células T, se producía una sobre-regulación con expresión de moléculas de clase I y expresión de novo de moléculas de clase II: este efecto se puede incrementar al agrupar al co-cultivo (células de Schwann- células T) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); al parecer existe alguna evidencia de que esta interacción pudiese ocurrir *in vivo*⁽¹⁸⁻²³⁾.

Se ha demostrado que las células de Schwann entran en contacto con todas las neuronas sensitivas: durante la degeneración Walleriana, las células de Schwann sufren varios cambios cuando se inicia la fagocitosis de la mielina y se sintetizan una serie de moléculas, como las citoquinas IL-6, IL-1 β , TNF- α , factor de crecimiento neural y adenosin-trifosfato^(1,24). El factor de crecimiento neural^(20,25) puede sobreregular las células de Schwann y conducir a los macrófagos a una mayor producción de IL-1 β ^(18,25) en los nervios dañados.

Es posible que existan otros factores que se pueden producir por las células de Schwann al sobreregularse, pero es muy difícil evaluar las células de Schwann *in vivo*⁽¹⁹⁾. De todas maneras, en algunas lesiones desmielinizantes inducidas por lisolecitina y en el síndrome Guillain-Barre puede observarse dolor⁽¹⁾.

Keswani y cols.⁽²⁶⁾ notaron que las células de Schwann pueden contribuir al dolor neuropático en pacientes con SIDA. Otra observación que evidencia el papel de las células de Schwann en el dolor neuropático es el realizado por Campana y cols.⁽²⁷⁾

quienes demostraron que la eritropoyetina tiene un efecto neuro-protector y antinociceptivo en experimentos realizados en ratones, a quienes se les induce previamente una lesión en el nervio periférico⁽²⁷⁻²⁹⁾. Aún se requieren más estudios, para poder documentar los eventos adversos inducidos por las células de Schwann.

7. Sistema inmunitario adaptativo

7.1 Células T

En el año 2000 Cui y cols.⁽¹⁵⁾ observaron la presencia de las células T y las células naturales asesinas en los nervios periféricos lesionados en modelos murinos. En el año 2004 Moalen y cols.⁽³⁰⁾ confirmaron los infiltrados de las células T en los nervios de los mismos modelos. El mismo grupo demuestra que la transferencia pasiva de células T altera la susceptibilidad de las ratas con dolor neuropático⁽³⁰⁾.

Al transferir células Th1 (subpoblación colaboradora) que tiene la capacidad de producir citoquinas anti-inflamatorias, sólo produce una leve reducción del dolor.

Tsai y cols.^(31,32) demostraron que de acuerdo al perfil de las citoquinas producidas por las diferentes subpoblaciones de células T, se confiere la habilidad de modular la acción nociceptiva.

Otros estudios realizados por Lu y Richardson⁽³³⁾ y Hu y McLachlan⁽³⁴⁾, en raíces ganglionares dorsales que carecen de una barrera-sangre-nervio (modelos de ratas especiales), observaron un grupo de células gliales satélites, como también células que expresan moléculas clase II como los macrófagos y una subpoblación de células T. La densidad celular en los modelos murinos (raíz ganglionar dorsal) comparada con los controles era mayor. Sommer y Schnoder⁽³⁵⁾ demostraron que las células T que participan en la infiltración de las raíces nerviosas pueden ser temporalmente correlacionadas con la hiperalgesia.

8. Citoquinas

Algunas citoquinas y quemoquinas al parecer participan en el proceso nociceptivo en conjunción con las diferentes poblaciones celulares (vide supra) que actúan en forma sinérgica^(1, 20-23, 27).

Las citoquinas que participan en la génesis del dolor neuropático se explican a través de dos mecanismos: en el primer mecanismo, las citoquinas actúan directamente sobre las neuronas aferentes y en el segundo, activando a las diferentes células que participan en la generación del dolor⁽¹⁾.

9. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

Varios investigadores han logrado demostrar en diferentes modelos animales como en los murinos, un incremento del mRNA- TNF- α y un aumento en la expresión proteica en el desarrollo de la alodina y la hiperalgesia^(14,21,36); además, Shubayev y Myers⁽³⁷⁾ observaron cúmulos de TNF- α en el sitio de la lesión y Ohtori y cols.⁽³⁸⁾ observaron la sobre-regulación del TNF- α en la glia y en neuronas de nervio periférico.

Takahashi y cols.⁽³⁹⁾ en estudios en la glia y en neuronas de nervio periférico, notaron a nivel experimental que en las neuronas de las raíces ganglionares dorsales p38 se puede activar la proteína kinasa a nivel intracelular. En humanos son pocos los estudios realizados; en uno de estos, Lindenlaub y Sommer⁽⁴⁰⁾ notaron una correlación en el contenido del TNF- α en el nervio y un aumento del receptor 1 del TNF- α , lo que sugiere el papel del TNF- α en el procesamiento del dolor.

10. Interleuquina-1 β

Es una citoquina pro-inflamatoria que es producida y reclutada por diferentes poblaciones celulares como los monocitos, macrófagos, microglia, cuando se someten a condiciones de estrés como los diversos modelos estudiados⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾.

Entre los diferentes modelos murinos estudiados [aplastamiento⁽⁴⁵⁾, transección⁽²²⁾ y constreñimiento de los nervios periféricos^(46,47)] se aprecia una sobre-regulación con aumento de la expresión de mRNA-IL-1 β ^(48,57).

El mecanismo de acción de la IL-1 β para explicar el dolor neuropático no se ha clarificado muy bien; al parecer, algunos estudios sugieren que la unión con el receptor de IL-1 α inicia la translocación del factor de transcripción FN- kB al núcleo, lo que genera una transcripción de diferentes genes pro-inflamatorios como el óxido nítrico, la bradiquinina, las prostaglandinas y otras citoquinas pro-inflamatorias

que participan en el dolor nociceptivo⁽⁵⁸⁾; otras evidencias electrofisiológicas sugieren que la IL-1 β puede actuar sobre las fibras nociceptivas^(51,52), liberación de sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina⁽⁵⁶⁾.

11. Interleukina-6

Se han implementado diferentes modelos murinos para explicar la génesis del dolor neuropático. Se ha observado un incremento en la expresión del m RNA-IL-6^(17,59). Al parecer, esta citoquina tiene un efecto excitatorio sobre las neuronas nociceptivas^(17, 59-61).

12. Factor inhibitorio de la leucemia (LIF)

Banner y Patterson⁽⁶²⁾, en un excelente modelo demuestraron la presencia de LIF por las células de Schwann en el sitio de la lesión del nervio. Sugiura y cols.⁽⁶³⁾ demuestran un reclutamiento de macrófagos y otras células en los nervios periféricos lesionados por el LIF.

13. Quemoquinas

La quemoquina ligando-2 (CCL2), tiene la capacidad para reclutar células inmunitarias hacia el sitio de la agresión^(1, 64,65) pero no se conoce muy bien su papel en el dolor neuropático. Se ha descubierto una familia de 50 quemoquinas y 18 receptores para las quemoquinas, como por ejemplo la CCL2 (MCP-1) y su receptor CCR2, que es la mejor estudiada en el dolor neuropático⁽⁶⁶⁾. Varios estudios demuestran la acción de la quemoquina y su receptor al notar un incremento en la expresión del mRNA-CCL2R en la generación del dolor neuropático^(1, 65,67).

14. Factor de crecimiento neural (NGF)

Existen varios factores neurotróficos que regulan la sobrevivencia, el crecimiento y las diferentes funciones de las neuronas^(1, 25). La neurotrofina prototípica es el NGF. Varios estudios en murinos y en humanos^(1, 25, 76) han logrado demostrar que el NGF produce una sensibilización de los nociceptores y a través de algunas células que participan en la inflamación, como su efecto en los mastocitos (generando desgranulación)⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾, sobre las células T⁽⁸⁰⁾, sobre los neutrófilos^(6, 81), y sobre las células de Schwann⁽¹⁾. Se está estudiando este factor en la neuropatía diabética es-

pecialmente en su tratamiento, este mecanismo sería muy interesante, ya que esta complicación es muy difícil de tratar^[82,83].

15. Citoquinas, quemoquinas, vías nociceptivas y regulación de la función de las neuronas sensoriales

El dolor es un proceso vital en la sobrevivencia del organismo, para evitar el deterioro de un tejido u órgano por su respuesta rápida. Sin embargo, el organismo no puede discriminar su papel en los aspectos fisiológicos de la condición patológica.

Los diferentes estudios recientes demuestran claramente que los procesos inflamatorios para el desarrollo del dolor crónico generan cambios en las neuronas que crean interacciones con señalizaciones e interacciones entre las diferentes poblaciones celulares y entre el sistema nervioso periférico y central. Cuando se desencadena este proceso, participan en cascada una serie de citoquinas, quemoquinas y otro grupo de moléculas que en forma coordinada o no crean eventos nociceptivos que regulan procesos y respuestas inflamatorias en el sistema interconectado del sistema nervioso periférico y central, a través de neurotransmisores sobre-regulados en los ganglios de las raíces dorsales. La habilidad de las moléculas y sus receptores son las que van a mediar los diferentes procesos para generar el dolor neuropático y los procesos nociceptivos.

16. Cómo se inicia el dolor

Las neuronas sensoriales aferentes primarias son las responsables para procesar la información sensorial, secundarias a estímulos como la temperatura, el tacto, la propiocepción y el dolor. El cuerpo celular de estas neuronas es pseudounipolar y se encuentran en las raíces de los ganglios dorsales. Se sitúan en forma externa al sistema nervioso central. Estas neuronas tienen diferentes tamaños y grados de mielinización^[84]. Ellas transmiten información aferente sobre el estímulo doloroso y la percepción del dolor recae en receptores específicos que se denominan nociceptores, palabra derivada de la (raíz latina *noci* que significa dañar, injuriar, herir, lesión o daño)^[84]. Las neuronas sensoriales nociceptivas se subdividen de acuerdo a la fibra conductora del nervio en 2 ti-

pos, el tipo 1, que la conforman las fibras A δ que son fibras mielinizadas de conducción rápida, que transmiten el estímulo inicial de nocicepción (mecano-sensitivo o mecano-térmico) y el tipo 2, o fibras tipo C, que son no mielinizadas y su conducción del estímulo es lento y es menos intensa la sensación de nocicepción^[84]. La conducción nociceptiva, se realiza a través de conexiones periféricas que inervan los nervios, músculos, tendones, órganos, epitelios enfermos o dañados y la conducción central nociceptiva, que comunica la información a través de axones, que la transmite a neuronas de segundo orden, localizadas en el cuerno dorsal, del cordón espinal^[84]. La conexión neuronal del cuero dorsal al tálamo y de aquí a la corteza cerebral, donde se realiza un relevo de la información anormal hacia los centros conscientes y emocionales^[84]. Los axones centrales aferentes de tipo nociceptivo proveen información a las interneuronas polisinápticas del cordón espinal, que son esenciales para el reflejo de retirada nociceptiva. Estas neuronas activan reflejos motores que son importantes para evitar el estímulo doloroso, potencialmente nocivo^[84]. Las vías descendentes se originan en la corteza (cerebro medio), quienes proveen señales de retro-alimentación moduladora a los cordones espinales, que regulan la experiencia nociceptiva. Estos impulsos viajan a lo largo de axones periféricos de las neuronas sensitivas nociceptivas hacia las terminaciones nerviosas, que a nivel local liberan neuropéptidos en el área lesionada^[84]. Estos neuropéptidos producen vasodilatación, permeabilidad venular, extravasación plasmática, edema, influjo celular (neutrófilos, monocitos, mastocitos), proceso denominado inflamación neurogénica. La respuesta a los varios estímulos dolorosos y térmicos genera la atracción celular ya mencionada y la sensibilización de los nociceptores, que aumentan los estímulos dolorosos^[84]. Este incremento de la actividad de los nociceptores en los cordones espinales aumenta la actividad de la vía del dolor en el sistema nervioso central, fenómeno conocido como sensibilización central^[84]. El dolor neuropático se asocia con muchos tipos de lesiones a nivel del sistema nervioso central, como ocurre en la diabetes, cáncer, infecciones como el HIV-1 y efectos colaterales de medicamentos. La conducta del dolor neuropático se asocia con diferentes tipos de respuesta a los estímulos mecánicos, que incluye la alodinia (dolor que se evoca por estímulos inocuos) y la hiperalgesia (dolor que se incrementa por un estímulo nocivo)^[84].

El dolor neuropático es el resultado de la actividad anormal de neuronas nociceptivas. Esta actividad es el resultado del incremento de la expresión neuronal y de la activación de canales iónicos y receptores que media la generación anormal de potenciales de acción y se transmiten a través de la transmisión sináptica en las neuronas aferentes primarias nociceptivas y a otras partes de la vía del dolor^[84]. Estos cambios a nivel periférico provocan la expresión de múltiples genes que ocasiona un fenotipo de dolor crónicamente anormal e hiperexcitable. La excitabilidad anormal de las neuronas del dolor se extienden al cuerno del cordón dorsal contra-lateral que generan cambios moleculares a nivel de los ganglios sensoriales del cordón dorsal espinal, que son responsables del dolor crónico, cuyos eventos aún no se conocen y que son críticos para la generación y mantenimiento del dolor^[84].

17. Lesión del nervio periférico e inflamación

Como se describe (vide supra), en el dolor neuropático confluyen el sistema innato y el adquirido.

Durante la ontogenia y la filogenia del sistema inmunitario, se generan una serie de proteínas o moléculas como los Toll-like receptor (TLRs), los Nod-like receptor y los RIG-like receptor que son sensores externos que se expresan en las células del sistema inmune innato como los polimorfonucleares, mastocitos, células de Schwann, astrocitos y microglia que reconocen patrones moleculares y que son expresados por agentes infecciosos, detritus celulares, cristales y RNA viral por los RIG-1^[85-89].

La activación de los TLRs, los Nod receptor y los RIG-receptor, pero especialmente los TLR, interactúan con una serie de proteínas como la MyD88, la kinasa asociada al receptor de la interleuquina-1 y algunas proteínas adaptadoras como la TRAF6^[84,85,87].

Estas proteínas a la vez activan algunas kinasas como la TAK1, la cual va a generar una activación en cascadas al interactuar con el factor κB y la MAPK kinasa. La activación de estas vías generan la síntesis de citoquinas como el TNF-α, la IL-1β y la IL-6. Los receptores TLR y el de la IL-1β comparten estructuras similares y motivos citoplasmáticos. La activación de

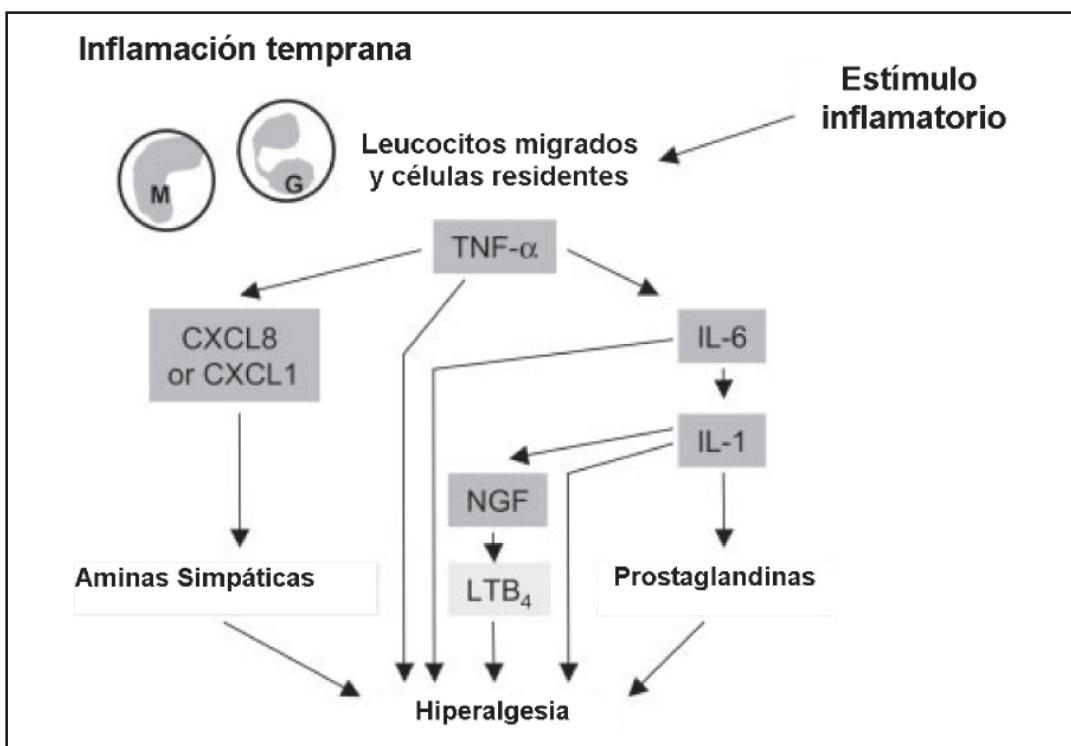


Figura 1. Mecanismos pro-algésicos en la fase inflamatoria temprana. Para las abreviaturas, ver descripción en el texto. Tomado y modificado de: Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. Rittner HL, et al. En: J Leukocyte Biol. 2005;78:1215-1222.

ambos receptores recluta un complejo andamiaje que señala la soberregulación de la producción de citoquinas similares⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾.

Uno de los mecanismos moleculares mejor estudiados es la acción del TNF- α sobre su receptor, que produce una serie de señales que reclutan dominios muertos asociados al TNFRs, proteínas que interactúan con el receptor, factor 2 asociado al TNFR que activan varias vías como la NF κ B, la ERK/MAPK, y la p38/MAPK, que generan en las neuronas sensoriales efectos excitatorios crónicos y trasactivación de los canales de un receptor transitorio como el TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid1) que se expresa principalmente en las pequeñas neuronas de los ganglios de las raíces dorsales, que son fibras tipo C no mielinizadas^(84,85).

La otra citoquina implicada en el dolor neuropático es la IL-6, que al unirse a su complejo receptor puede producir un efecto directo en las neuronas de los ganglios de las raíces dorsales, que expresa una glicoproteína 130 como el receptor de la IL-6, que a través de la activación de la JAK kinasa (JanusKinasa) y la activación de la vía de la proteína kinasa Cd, que genera la activación del TRPV1 y la liberación de CGRP (genes relacionados con los péptidos de la calcitonina), estos genes se activan a través de estímulos relacionados con la lesión térmica; otros mediadores importantes en la generación del dolor neuropático es la producción de quemoquinas como la CCL2, la MCP-1/CCR2, la CXCR3, la CXCR4 y el receptor 5 de las quemoquinas (CCR5), RANTES (CCL5), CCL2/CCR2 y catepsina 5/ CX3CL1 (fractalkinal) CX3CR1, que producen la hiperexcitabilidad neuronal y la génesis del dolor crónico. Es decir, las citoquinas TNF- α , la IL-1 β , la IL-6 y las prostaglandinas E se expresan tempranamente en la fase I del dolor y (3-5 días) después de ocurrir la lesión, en la fase II (5-8 días), el TNF- α , la IL-6 y la prostaglandina E, contribuyen para que se expresen y se produzcan las diferentes quemoquinas que generan el dolor crónico, después de 8 días de iniciarse el estímulo o fase III del dolor^(84,85). (Figura 1).

Finalmente, en la génesis del dolor neuropático, después de una lesión (en modelos murinos y en humanos) se produce al inicio una respuesta inflamatoria periférica en la que participan las diferentes células del sistema inmunitario innato y los diferentes mediadores como las citoquinas TNF- α , la IL-1 β , la IL-6, factor de crecimiento nervioso, óxido nítrico, prostaglandina

E y el ATP. Posteriormente se produce una sensibilización periférica de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, en la que participan algunas citoquinas como el TNF- α , la IL-1 β , la IL-6, pero especialmente las quemoquinas como las CCR2, MCP-1, CXCR4, CCR5, los TLRs, el TRPV1, el CGRP, que inician el dolor crónico y producen el estado de sensibilización central a través de un efecto excitatorio crónico^(84,85).

18. Receptores opioides

Los péptidos opioides como la β -endorfina, la met-encefalina y la dinorfinas, se producen en los tejidos inflamatorios periféricos por los leucocitos y se liberan a través de ciertos estímulos. Los péptidos opioides se unen a los receptores opioides sintetizados en los ganglios de la raíz dorsal. Ellos son intra-axonales y se transportan a las terminaciones de los nervios periféricos. Se conocen tres tipos de receptores opioides como el μ -(MOR), δ -(DOR) y el κ (KOR). Su unión al agonista produce un potente efecto analgésico en los modelos animales^(87,89).

Los péptidos opioides se encuentran en todas las subpoblaciones de los leucocitos como los linfocitos, monocitos y granulocitos de la sangre periférica y en los ganglios linfáticos inflamados y no inflamados^(87,89).

La inflamación incrementa la expresión de los péptidos opioides tanto *in vitro* como *in vivo*. En la inflamación aguda o en la fase temprana de la inflamación, la producción de los péptidos opioides se originan en los neutrófilos y en una fase tardía son los monocitos y los macrófagos los encargados de la producción de los péptidos opioides^(87,89,85). De acuerdo a la duración de la inflamación se producen los péptidos opioides, que se unen a los receptores opioides μ en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, especialmente a nivel del transporte axonal. La densidad de los receptores μ , especialmente en las terminaciones nerviosas periféricas, la media el factor de crecimiento neural, la IL-1 y señales eléctricas retrógradas^(87,96-98). El proceso inflamatorio incrementa el acoplamiento de las proteínas G a los receptores opioides, con activación de las señales intracelulares. Finalmente, si el proceso inflamatorio continúa se daña la cubierta perineuronal y esto facilita el acceso a las membranas neuronales para que los agonistas como la morfina o los péptidos opioides generen la analgesia o su efecto antinociceptivo^(87,91,95-99). (Figura 2).

19. Péptidos opioides y quemoquinas

Uno de los conceptos recientes es la migración de los leucocitos que contienen péptidos opioides, que al parecer es controlada por las quemoquinas y las moléculas de adhesión. Las neuroquinas, tales como la sustancia P, contribuyen al reclutamiento de los leucocitos con los péptidos opioides. Los péptidos opioides liberados de los granulocitos pueden ser estimulados por las quemoquinas como la CXCR2 ligando. Su liberación es dependiente del calcio intracelular y de la activación del fosfoinositol-3 kinasa y de la activación del fosfoinositol-3 kinasa y la p38 kinasa. Los péptidos opioides, además de producir analgesia, existen evidencias de que ellos previenen el desarrollo de tolerancia a los receptores opioides periféricos, lo que produce la analgesia o el efecto anti-nociceptivo⁽⁸⁷⁻¹⁰⁰⁾.

20. Moléculas de adhesión

La migración de los leucocitos en el tejido inflamado se produce a través de varias etapas que son dirigidas por las moléculas de adhesión y las quemoquinas. Este proceso se produce en la primera fase por el rodamiento (rolling) de los neutrófilos a lo largo de la pared endotelial y es mediado por las selectinas. Luego ocurre la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales por la molécula intercelular-1 (CD54), se genera la transmigración a través del endotelio, la cual es mediada por la molécula CD54^(87,101). En esta fase, se producen las citoquinas generadas por los leucocitos y las células endoteliales, que en una fase temprana se expresan las quemoquinas CXCL1, CXCL2/3 al receptor CXCR2 que atraen más células al proceso inflamatorio. De acuerdo a los pocos estudios realizados, las moléculas de

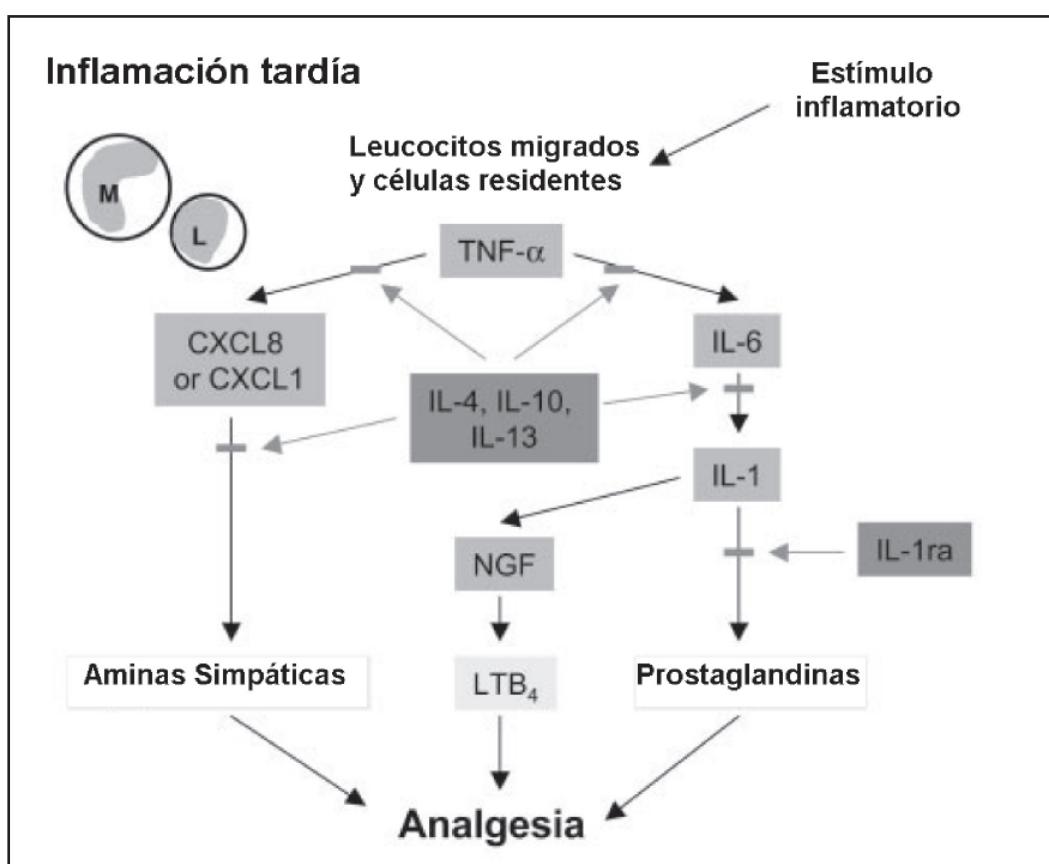


Figura 2. Mecanismos pro-algésicos en la fase inflamatoria tardía. Para las abreviaturas, ver descripción en el texto. Tomado y modificado de: Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. Rittner HL, et al. En: J Leukocyte Biol. 2005;78:1215-1222.

adhesión y la cascada de las quemoquinas son importantes para la analgesia mediada por los péptidos opioides endógenos periféricos. Esta área del conocimiento relacionado con las moléculas de adhesión se está explorando, ya que estas moléculas son importantes en la respuesta inflamatoria, en la migración celular y en el dolor neuropático aún falta por establecer qué factores influencian su expresión^(87,101). (Figura 3).

21. Autoanticuerpos en el síndrome doloroso regional complejo

El síndrome doloroso regional complejo se produce usualmente cuando hay un trauma a nivel de las extremidades. Se divide en dos grupos, el grupo 1, sin evidencia de lesión a nivel del nervio periférico y el grupo 2, cuando existe una lesión a nivel del nervio periférico. Los principales síntomas se caracterizan por

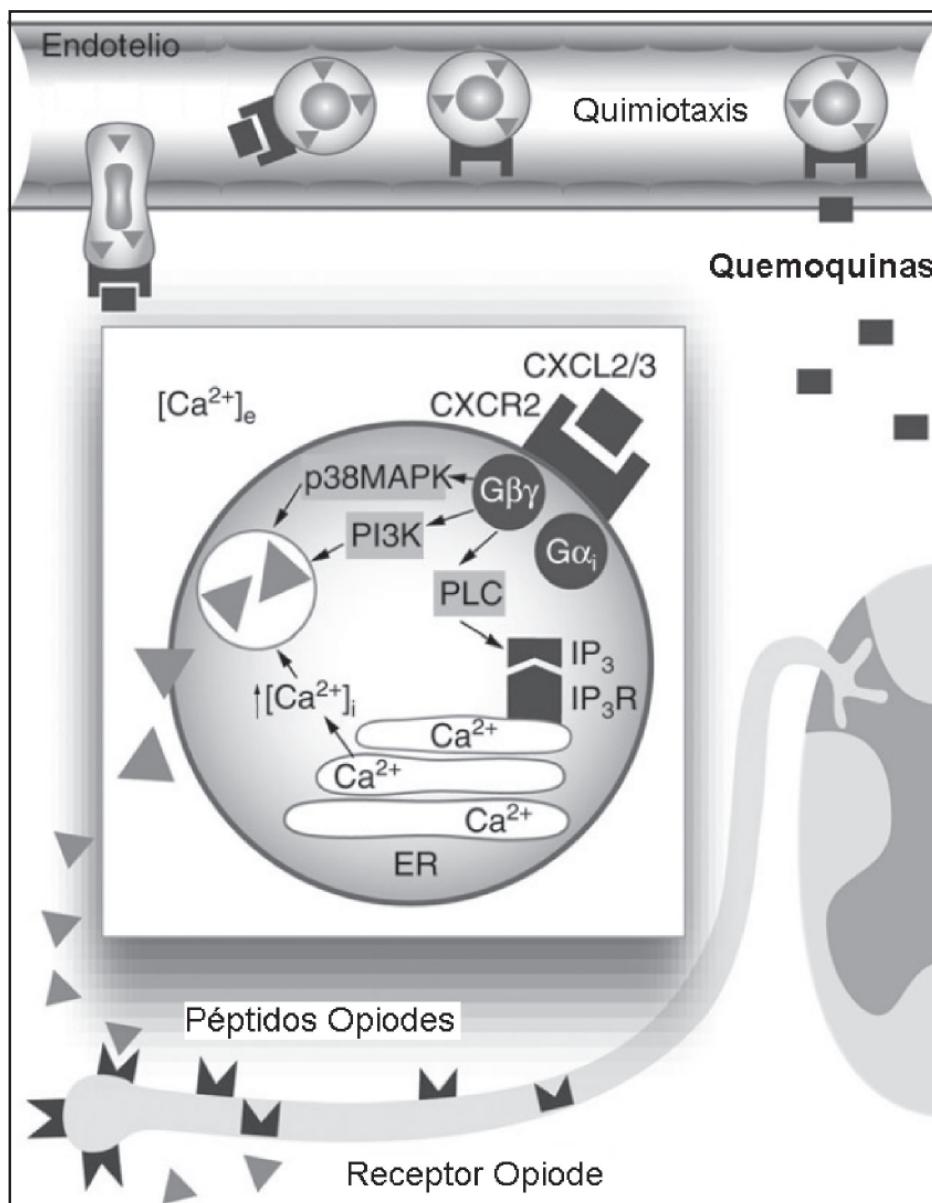


Figura 3. Mecanismos intracelulares de liberación de péptido opioide. Para las abreviaturas, ver descripción en el texto. Tomado y modificado de: Pain and the immune system. Rittner HL, et al. En: Br J Anaesth. 2008;101:40-44.

dolor, hiperalgesia, fenómenos vasomotores y cambios tróficos⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾. Los síntomas notorios se producen al comienzo del cuadro clínico y pueden progresar y tener una duración variable. Existen algunas evidencias en las cuales el sistema inmunitario se puede asociar a esta patología. Los principales estudios se han relacionado con el sistema HLA, especialmente los estudios de asociación con los alelos DQ1, DR13 y DR15^(102,105-107). Blaes y cols.⁽¹⁰⁸⁾ demuestran en unos estudios muy interesantes, la presencia de anticuerpos contra blancos del sistema nervioso autónomo y contra algunas estructuras del sistema nervioso central. Estos anticuerpos se detectaron por la técnica de inmunofluorescencia contra antígenos intracelulares de los ganglios de las neuronas a nivel del sistema simpático. No se puede desconocer que en la miastenia gravis en el síndrome de Lambert-Eaton los anticuerpos patogénicos están dirigidos contra estructuras de la acetil-colina. Kohr y cols.⁽¹⁰²⁾ demuestran que en el 30%-40% de los pacientes con este síndrome, tienen anticuerpos contra los auto-antígenos del sistema nervioso autónomo, en un modelo experimental utilizando células de neuroblastoma.

22. Mecanismos inmunológicos del dolor muscular

Como el tema central del libro es el dolor musculoesquelético, este aspecto se analiza en varios capítulos. Sólo comentaremos brevemente los modelos experimentales para el estudio del dolor muscular como el adyuvante de Freund intramuscular, el aceite de mostaza, la capsaicina, la solución salina hipertónica, la bradiquinina, la serotonina, el ATP, TNF- α y el factor de crecimiento neural (NGF).

Al utilizar 50 μ l de carragenina al 4% en ratas Sprague-Dawley se pueden inducir los eventos inflamatorios a nivel muscular sobre el gastronemius. Este experimento utilizó la prueba de Randal-Selitto y de von Frey para analizar la hiperalgesia. Fujii y cols.⁽¹⁰⁹⁾ demuestran la importancia de los canales TRP (Transient Receptor Potential) y los canales sensores a iones ácidos (ASICs) como relacionado a la hiperalgesia del desarrollo del dolor mecánico.

23. Vitamina D y dolor musculoesquelético

Desde las primeras descripciones de la osteomalacia en el siglo XIX, se describieron los dolores y la debilidad muscular asociada a esta patología

pero, el por qué se produce el dolor, cuál es el mecanismo intrínseco, son entre otros mecanismos que aún no han sido aclarados. Sólo hasta el siglo XXI se le ha dado una importancia a la hipovitaminosis D para explicar los dolores musculoesqueléticos en una serie de enfermedades diferentes al raquitismo-osteomalacia, como ocurre en la artritis reumatoide (AR), la fibromialgia, el lupus eritematoso generalizado (LEG), dolor bajo de espalda, dolor musculoesquelético inespecífico, miopatías, dolor crónico, dolor musculoesquelético difuso y otra serie de patologías reumatológicas y musculoesqueléticas que no conocemos^(110, 111-128).

Desde los primeros estudios, hay una relación bien establecida entre hipovitaminas D y dolor muscular relacionado con el raquitismo y la osteomalacia. No hay un claro mecanismo biológico para explicar el dolor crónico. Sólo hasta el año 2007, Holick⁽¹¹⁷⁾ plantea la posibilidad que el dolor esté relacionado con la regulación de la síntesis de algunas citoquinas proinflamatorias.

La asociación de dolor con la latitud y las estaciones pudiese estar comprometida con los niveles de vitamina D, como se ha descrito en Grecia por Mitsikostas y cols.⁽¹²⁰⁾ en la que estudian la prevalencia de la cefalea y su correlación con la latitud y los factores climatológicos; Saps y cols.⁽¹²⁴⁾ describen la asociación con el dolor abdominal y las variaciones estacionales; Huisman y cols.⁽¹²⁹⁾ la asociación de bajos niveles de vitamina D en pacientes con lupus y fibromialgia; Mouyis y cols.⁽¹²¹⁾ la asociación de hipovitaminosis D en la consulta externa; Plotnikoff y cols.⁽¹²²⁾ describen la asociación con hipovitaminosis D y dolor musculoesquelético no específico; Prabhala y cols.⁽¹²³⁾ la asociación con severa miopatía con deficiencia de vitamina D en Nueva York; Turner y cols.⁽¹²⁵⁾ la asociación de hipovitaminosis D y dolor crónico; Van der Mei y cols.⁽¹²⁶⁾ la variación regional en esclerosis múltiple en Australia y su asociación con la radiación ultravioleta.

Todos estos estudios tienen en común dos situaciones que llaman la atención, el dolor musculoesquelético crónico y la hipovitaminosis D.

Una de las observaciones relacionadas con la vitamina D y sus receptores es que estos se encuentran en muchos tejidos y el sistema musculoesquelético es uno de ellos; por ello, en los últimos años se ha venido estudiando la relación de hipovitaminosis D y sus

implicaciones en las enfermedades auto-inmunes, enfermedades cardio-vasculares, cáncer y dolor crónico⁽¹¹¹⁾. Un meta-análisis realizado por Autier y Gandini⁽¹³⁰⁾ demuestran la importancia del uso de la vitamina D para reducir la mortalidad.

24. IL-17 media la hipernocicepción

Se ha aceptado que la hipernocicepción resulta principalmente de los efectos directos e indirectos de mediadores inflamatorios sobre la sensibilización de fibras nociceptivas que inervan la articulación inflamada. Las prostaglandinas y las aminas de origen en el sistema nervioso simpático son los mediadores importantes de este proceso y su liberación es generalmente estimulada por la liberación de citoquinas como el TNF- α y la IL-1 β y las quemoquinas. Algunos otros mediadores, como la endotelina-1 (ET-1) puede actuar directamente o indirectamente, sensibilizando neuronas nociceptivas⁽¹³¹⁾.

Un ejemplo bien estudiado es la artritis inducida por antígeno, como ocurre al utilizar un modelo experimental en ratones con mBSA (methylated Bovine Serum Albumin). Al utilizar 500 μ g de este compuesto con un adyuvante de Freund, induce artritis en los ratones. Se observaron niveles de IL-17 en estos modelos experimentales. El mecanismo de la IL-17 dependerá de la migración celular de neutrófilos y a través de varios mediadores pro-inflamatorios como el TNF- α , IL-1 β , CXCR1/2, MMPs, endotelinas, prostaglandinas y aminas simpáticas⁽¹³¹⁾. Al inyectar directamente IL-17 en las articulaciones, se inducía la artritis a través de los polimorfonucleares y los mediadores pro-inflamatorios ya mencionados; al utilizar un anticuerpo contra la IL-17 se inhibían estos mecanismos, lo que sugiere que esta citoquina tiene un papel importante en la génesis de la hipernocicepción en la artritis inducida por antígeno. Es posible que la IL-17 también participe en la génesis del dolor neuropático⁽¹³¹⁾.

26. REFERENCIAS

1. Thaker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg* 2007;105:838-847.
2. Zuo Y, Perkins NM, Tracey DJ, Geczy CL. Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. *Pain* 2003;105:467-479.
3. Baron R, Schwarz K, Kleinert A, Schattschneider J, Wasner G. Histamine-induced itch converts into pain in neuropathic hyperalgesia. *Neuroreport* 2001;12:3475-3478.
4. Kashiba H, Fukui H, Morikawa Y, Senba E. Gene expression of histamine H1 receptor in guinea pig primary sensory neurons: a relationship between H1 receptor mRNA-expressing neurons and peptidergic neurons. *Brains Res Mol Brain Res* 1999;66:24-34.
5. Levine JD, Gooding J, Donatoni P, Borden L, Goetzl EJ. The role of the polymorphonuclear leukocyte in hyperalgesia. *J Neurosci* 1985;5:3025-3029.
6. Bennett G, al-Rashed S, Hoult JRS, Brain SD. Nerve growth factor induced hyperalgesia in the rat hind paw is dependent on circulating neutrophils. *Pain* 1998;77:315-322.
7. Perkins NM, Tracey DJ. Hyperalgesia due to nerve injury: role of neutrophils. *Neuroscience* 2000;101:745-747.
8. Faurschou M, Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect* 2003;5:1317-1327.
9. Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, Calzetti F, Bazzoni F, Cassatella MA. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Inn Immunol Rev* 2000;117:195-203.
10. Perry VH, Brown MC, Gordon S. The macrophage response to central and peripheral nerve injury. A possible role for macrophages in regeneration. *J Exp Med* 1987;165:1218-1223.
11. Griffin JW, George R, Ho T. Macrophage systems in peripheral nerves. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:553-560.
12. Taskinen HS, Roytta M. The dynamics of macrophage recruitment after nerve transection. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997;93:252-259.
13. Bruck W. The role of macrophages in Wallerian degeneration. *Brain Pathol* 1997;7:741-752.
14. Sommer C, Schafers M. Pinful mononeuropathy in C57BL/Wld mice with delayed Wallerian degeneration: differential effects of cytokine production and nerve regeneration on thermal and mechanical hypersensitivity. *Brain Res* 1998;784:154-162.
15. Cui JG, Holmin S, Mathiesen T, Meyerson BA, Linderoth B. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain* 2000;88:239-248.
16. Liu T, van Rooijen N, Tracey DJ. Depletion of macrophages reduces axonal degeneration and hyperalgesia following nerve injury. *Pain* 2000;86:25-32.
17. Gold R, Toyka KV, Hartung HP. Mechanisms of immune regulation in the peripheral nervous system. *Brain Pathol* 1999;9:343-360.
18. Bergsteinsdottir K, Kingston A, Mirsky R, Jessen KR. Rat Schwann cells produce interleukin. *J Neuroimmunol* 1991;34:15-23.
19. Bergsteinsdottir K, Kingston A, Jessen KR. Rat Schwann cells can be induced to express major histocompatibility complex class II molecules in vivo. *J Neurocytol* 1992;21:382-390.
20. Gold R, Toyka KV, Hartung HP. Synergistic effect of IFN-gamma and TNF-alpha on expression of immune molecules and antigen presentation by Schwann cells. *Cell Immunol* 1995;165:65-70.
21. Wagner R, Myers RR. Schwann cells produce tumor necrosis factor alpha: expression in injured and non-injured nerves. *Neuroscience* 1996;73:625-629.
22. Shamash S, Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J Neurosci* 2002;22:3052-3060.

23. Lindholm D, Heumann R, Meyer M, Thoenen H. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature* 1987;330:658-659.
24. Stoll G, Muller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol* 1999;9:313-325.
25. Matsuoka I, Meyer M, Thoenen H. Cell-type-specific regulation of nerve growth factor (NGF) synthesis in non- neuronal cells: comparison of Schwann cells with other cell types. *J Neurosci* 1991;11:3165-3177.
26. Keswani SC, Polley M, Pardo CA, Griffin JW, McArthur JC, Hoke A. Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp120 toxicity to sensory neurons. *Ann Neurol* 2003;54:287-296.
27. Campana WM, Li X, Shubayev VI, Angert M, Cai K, Myers RR. Erythropoietin reduces Schwann cell TNF- alpha, Wallerian degeneration and pain-related behaviors after peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci* 2006;23:617-626.
28. Campana WM, Myers. Exogenous erythropoietin protects against dorsal root ganglion apoptosis and pain following peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci* 2003;18:1497-1506.
29. Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR, Campana WM. Erythropoietin inhibits spinal neuronal apoptosis and pain following nerve root crush. *Spine* 2003;28:2577-2584.
30. Modalem G, Xu K, Yu L. T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience* 2004;129:767-777.
31. Tsai YC, Won SJ. Effects of morphine on immune response in rats with sciatic constriction injury. *Pain* 2000;88:155-160.
32. Tsai YC, Won SJ. Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. *Pain* 2001;92:63-69.
33. Lu X, Richardson PM. Responses of macrophage in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. *J Neurocytol* 1993;22:334-341.
34. Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience* 2002;112:23-38.
35. Sommer C, Schroder JM. HLA-DR expression in peripheral neuropathies: the role of Schwann cells, resident and hematogenous macrophages, and endoneurial fibroblasts. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995;89:63-71.
36. George A, Schmidt C, Weishaupt A, Toyka KV, Sommer C. Serial determination of tumor necrosis factor-alpha content in rat sciatic nerve after chronic constriction injury. *Exp Neurol* 1999;160:124-132.
37. Shubayev VI, Myers RR. Anterograde TNF alpha transport from rat dorsal root ganglion to spinal cord and injured sciatic nerve. *Neurosci Lett* 2002;320:99-101.
38. Ohtori SM, Takahaschi KM, Moriya HM, Myers RRP. TNS-neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine* 2004;29:1082-1088.
39. Takahaschi N, Kikuchi S, Shubayev VIM, Campana MW, Myers RR. TNF- alpha and phosphorylation of ERK in DRG and spinal cord: insights into mechanisms of sciatica. *Spine* 2006;31:523-529.
40. Lindenlaub T, Sommer C. Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non- inflammatory neuropathies. *Acta Neuropatol (Berl)* 2003;105:593-602.
41. Giri JG, Lomedico PT, Mizel SB. Studies on the synthesis and secretion of interleukin 1. I. A 33,000 molecular weight precursor for interleukin 1. *J Immunol* 1985;134:343-349.
42. MacKenzie A, Wilson HL, Klss-Toth E, Dower SK, North RA, crovesicle shedding. *Immunity* 2001;15:825-835.
43. Ferrari D, Chiozzi P, Falzoni S, Hanau S, Di Virgilio F. Purinergic modulation of interleukin-1beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin. *J Exp Med* 1997;185:579-582.
44. Clark AK, D' Aquisto F, Gentry C, Marchand F, McMahon SB, Malcangio M. Rapid co-release of interleukin 1beta and caspase 1 in spinal cord inflammation. *J Neurochem* 2006;99:868-880.
45. Gillen C, Jander S, Stoll G. Sequential expression of mRNA for proinflammatory cytokines and interleukin-10 in the rat peripheral nervous system: comparison between immune-mediated demyelination and Wallerian degeneration. *J Neurosci Res* 1998;51:489-496.
46. Okamoto K, Martin DP, Schmelzer JD, Mitsui Y, Low PA. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in rat sciatic nerve chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2001;169:386-391.
47. Kleinschmitz C, Brinkhoff J, Zelena M, Sommer C, Stoll G. The extent of cytokine induction in peripheral nerve lesions depends on the mode of injury and NMDA receptor signaling. *J Neuroimmunol* 2004;149:77-83.
48. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene* 1999;18:6853-6866.
49. Tegeder I, Niederberger E, Schmidt R, Kunz S, Guhring H, Ritzeler O, Michaelis M, Geisslinger G. Specific inhibition of I {kappa} B kinase reduces hyperalgesia in inflammatory and neuropathic pain models in rats. *J Neurosci* 2004;24:1637-1645.
50. McMahon SB, Cafferty WBJ, Marchand F. Immune and glial cells factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol* 2005;192:444-446.
51. Fukuoka H, Kawatani M, Hisamitsu T, Takeshige C. Cutaneous hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1beta in the rat. *Brain Res* 1994;657:133-140.
52. Reeve AJ, Patel S, Fox A, Walker K, Urban L. Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in rat. *Eur J Pain* 2000;4:247-257.
53. Obreja O, Rathee PK, Lips KS, Distler CARS, Kress MICH. IL-1beta potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1RI, tyrosine kinase, and protein kinase C. *FASEB J* 2002;16:1497-503.
54. Malcangio M, Bowery NG, Flower RK, Perretti M. Effect of interleukin-1beta on the release of substance P from rat isolated spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1996;299:113-118.
55. Inoue A, Ikoma K, Morioka N, Kumagai K, Hashimoto T, Hide I, Nakata Y. Interleukin-1beta induces substance P release from primary afferent neurons through the cyclooxygenase-2 system. *J Neurochem* 1999;73:2206-2213.
56. Hou L, Li W, Wang X. Mechanism of interleukin-1beta-induced calcitonin gene-related peptide production from dorsal root ganglion neurons of neonatal rats. *J Neurosci Res* 2003;73:188-197.
57. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:521-532.
58. Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8:253-265.
59. Murphy PG, Ramer MS, Borthwick L, Gauldie J, Richardson PM, Bisby MA. Endogenous interleukin-6 contributes to

- hypersensitivity to cutaneous stimuli and changes in neuropeptides associated with chronic nerve constriction in mice. *Eur J Neurosci* 1999;11:2243-2253.
60. Flatters SJ, Fox AJ, Dickenson AH. Nerve injury alters the effects of interleukin-6 on nociceptive transmission in peripheral afferents. *Eur J Pharmacol* 2004;484:183-191.
 61. Flatters SJ, Fox AJ, Dickenson AH. Spinal interleukin-6 (IL-6) inhibits nociceptive transmission following neuropathy. *Brain Res* 2003;984:54-62.
 62. Banner LR, Patterson PH. Major changes in the expression of the m RNAs for cholinergic differentiation factor/leukemia inhibitory factor and its receptor after injury to adult peripheral nerves and ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7109-7113.
 63. Sugiura S, Lvah R, Han J, Kou SY, Banner LR, de pablo F, Patterson PH. Leukaemia inhibitory factor is required for normal inflammatory responses to injury in the peripheral and central nervous systems *in vivo* and is chemotactic for macrophages *in vitro*. *Eur J Neurosci* 2000;12:457-466.
 64. Boddeke E. Involvement of chemokines in pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:115-119.
 65. Oh SB, Tran PB, Guillard SE, Hurley RW, Hammond DL, Miller RJ. Chemokines and glycoprotein 120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons. *J Neurosci* 2001;21:5027-5035.
 66. Murphy PM, Baggolini M, Charo IF, Hebert CA, Horuk R, Matsushima K, Miller LH, Oppenheim JJ, Powe CA. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:145-176.
 67. Subang MC, Richardson PM. Influence of injury and cytokines on synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in peripheral nervous tissue. *Eur J Neurosci* 2001;13:521-528.
 68. Thaker MA, Princivalle A, Thompson SWN. MCP-1 Chemokine immunoreactivity in sensory neuron cell bodies following sciatic nerve ligation. *Soc Neurosci (Abs)* 1999;509-518.
 69. Thaker MA, Thompson SWN. Chemokine immunoreactivity is expressed by sensory neurons following peripheral nerve injury. *Suppl Eur J Neurosci* 2000;12:435.
 70. Thaker MA, Thompson SWN. MCP-1 Chemokine is expressed following injury to the sciatic nerve. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:183.
 71. Tanaka T, Minami M, Nakagawa T, Satoh M. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in the dorsal root ganglia in a rat model of neuropathic pain: possible involvement in the development of neuropathic pain. *Neurosci Res* 2004;48:463-269.
 72. Abbadie C, Lindia JA, Cumiskey AM, Peterson LB, Mudgett JS, Bayne EK, DeMartino JA, MacIntre DE, Forrest MJ. Impaired neuropathic pain responses in mice lacking the chemokine receptor CCR2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7947-7952.
 73. Thacker MA, Cafferty WB, McMahon SB. A rat model of CCL2 induced hyperalgesia. *Abstr Soc Neurosci* 2003: Abs.75.16.
 74. White FA, Sun J, Walters SM, Ma C, Ren D, Ripsch M, Steflik J, Cortright DN, LaMotte RH, Miller RJ. Excitatory monocyte chemoattractant protein-1 signaling is up-regulated in sensory neurons after chronic compression of the dorsal root ganglion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:14092-14097.
 75. Sun JH, Yang B, Donnelly DF, Ma C, LaMotte RH. MCP-1 enhances excitability of nociceptive neurons in chronically compressed dorsal root ganglia. *J Neurophysiol* 2006;96:2189-2199.
 76. Lewin GR, Ritter AM, Mendell LM. Nerve growth factor-induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J Neurosci* 1993;13:2136-2148.
 77. Leon A, Buriani A, Dal TR, Fabris M, Romanello S, Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3739-3743.
 78. Lewin GR, Rueff A, Mendell LM. Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. *Eur J Neurosci* 1994;6:1903-1912.
 79. Woolf CJ, Ma QP, Allchorne A, Poole S. Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. *J Neurosci* 1996;16:2716-2723.
 80. Otten U, Ehrhard P, Peck R. Nerve growth factor induces growth and differentiation of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:10059-10063.
 81. Amman R, Schuligoi R, Lanz I, Peskar BA. Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on nerve growth factor-induced thermal hyperalgesia in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996;306:89-91.
 82. McMahon SB, Priestley JV. Peripheral neuropathies and neurotrophic factors: animal models and clinical perspectives. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5:616-624.
 83. Apfel SC. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? *Int Rev Neurobiol* 2002;50:393-413.
 84. Miller RJ, Jung H, Dhango SK, White FA. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol* 2009;194:417-449.
 85. Abbadie C, Bhagoo S, Koninck Y de, Malcangio M, Parsadanianz M, White FA. Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev* 2009;60:125-134.
 86. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Rev Neurosci* 2005;6:521-532.
 87. Rittner HL, Brack A. Leukocytes as mediators of pain and analgesia. *Current Rheumatology Reports* 2007;9:503-510.
 88. Pace MC, Maazzariello L, Passavanti MB, Sansone P, Barbarisi M, Aurilio C. Neurobiology of pain. *J. Cell Physiol* 2006;7:297-312.
 89. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the Immune System. *Brit J Anaesth* 2008;101:40-44.
 90. Mousa SA, Machelska H, Schäfer M, Stein C. Immunohistochemical localization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in immune cells and spinal cord in a model of inflammatory pain. *J Neuroimmunol* 2002;126:5-15.
 91. Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003;9:1003-1008.
 92. Mousa SA, Straub RH, Schafer M, Stein C. Beta-endorphin, Met-enkephalin and corresponding opioid receptors within synovium of patients with joint trauma, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:871-879.
 93. Puehler W, Zollner C, Brack A, et al. Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. *Neuroscience* 2004;141:989-998.
 94. Puehler W, Rittner HL, Mousa SA, et al. Interleukin-1 beta contributes to the upregulation of kappa opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation. *Neuroscience* 2006;141:989-998.
 95. Machelska H, Schopohl JK, Mousa SA, et al. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroscience* 2003;14:30-39.

96. Zöllner C, Shaqra MA, Bopaiah CP, et al. Painful inflammation induced increase in μ opioid receptor binding and G-protein coupling in primary afferent neurons. *Mol Pharm* 2003;64:202-210.
97. Rittner HL, Brack A, Machelska H, et al. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology* 2001;95:500-508.
98. Mousa SA, Cheppudira BP, Shaqra M, et al. Nerve growth factor governs the enhanced ability of opioids to suppress inflammatory pain. *Brain* 2007;130:502-513.
99. Brack A, Rittner HL, Machelska H, et al. Endogenous peripheral antinociception in early inflammation is not limited by the number of opioid-containing leukocytes but by opioid receptor expression. *Pain* 2004;108:67-65.
100. Brack A, Rittner HL, Machelska H, et al. Mobilization of opioid-containing polymorphonuclear cells by hematopoietic growth factors and influence on inflammatory pain. *Anesthesiology* 2004;100:149-157.
101. Griffis CH A, Compton P, Doering L. The effect of pain on leukocyte cellular adhesion molecules. *Biol Res Nurs* 2006;7:297-312.
102. Kohr D, Tschnatsch M, Schmitz K, Singh P, Kaps M, Schäfer K-H, et al. Autoantibodies in complex regional pain syndrome bind to a differentiation-dependent neuronal surface autoantigen. *Pain* 2009;143:246-251.
103. Birklein F, Handwerker HO. Complex regional pain syndrome: how to resolve the complexity? *Pain* 2001;94:1-6.
104. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342:1012-1016.
105. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen E, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1999;53:1350-1351.
106. Van Hilten JJ, Van de Beek WJ, Roep BO. Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 2000;48:113-116.
107. Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain* 1994;10:210-217.
108. Blaes F, Schmitz K, Tschnatsch M, Krasenbrink I, Hempelmann G, Brau ME. Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome (M. Sudeck). *Neurology* 2004;63:1734-1736.
109. Fujii Y, Ozaki N, Tauchi T, Mizumura K, Furukawa K, Sugiura Y. TRP channels and ASICs mediate mechanical hyperalgesia in models of inflammatory muscle pain and delayed onset muscle soreness. *Pain* 2008;140:292-304.
110. Straube S, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009;141:10-13.
111. Iglesias Gamarrá A, Restrepo Suárez JF, Toro Gutiérrez CE. Historia de la vitamina D. Ediciones Universidad Simón Bolívar, Junio 2008.
112. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis* Aug 2008.
113. Benson J, Wilson A, Stocks N, Moulding N. Muscle pain as an indicator of vitamin D deficiency in an urban Australian aboriginal population. *Med J Aust* 2006;185:76-77.
114. Torrenté De, de la Jara G, Pécout A, Farat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ* 2004;329:156-157.
115. Gloth 3rd FM, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough 3rd WB. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Arch Intern Med* 1991;151:1662-1664.
116. Helliwell PS, Ibrahim GH, Karim Z, Sokoll K, Johnson H. Unexplained musculoskeletal pain in people of south Asian ethnic group referred to a rheumatology clinic – relationship to biochemical osteomalacia, persistence over time and response to treatment with calcium and vitamin D. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:424-427.
117. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
118. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med* 2008;168:771-772.
119. Lofti A, Abdel-Nasser AM, Hamdy A, Omran AA, El-Rehany MA. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2007;26:1895-1901.
120. Mitsikostas DD, Tsaklidou D, Athanasiadis N, Thomas A. The prevalence of headache in Greece. Correlations to latitude and climatological factors. *Headache* 1996;36:168-173.
121. Mouyis M, Ostor AJ, Crisp AJ, Ginawi A, Halsall DJ, Shenker N, et al. Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1348-1351.
122. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-1470.
123. Prabhala A, Garg R, Dandona P. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York. *Arch Intern Med* 2000;160:1199-1203.
124. Saps M, Blank C, Khan S, Seshadri R, Marshall B, Bass L, et al. Season variation in the presentation of abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:279-284.
125. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med* 2008 Mar 11.
126. van der Mei IA, Ponsonby AL, Blizzard L, Dwyer T. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001;20:168-174.
127. Wandless I, Jarvis S, Evans JG, Aird EG, Stevens J. Vitamin D3 in osteoporosis. *Br Med J* 1980;280:1320.
128. Zeng QY, Chen R, Xiao ZY, Huang SB, Liu Y, Xu JC, et al. Low prevalence of knee and back pain in southeast China; the Shantou COPCORD study. *J Rheumatol* 2004;31:2439-2443.
129. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:2535-2539.
130. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-1737.
131. Pinto LG, Thiago MC, Vieira SM, Lemos HP, Waldiceu A, Verri JR, Cunha FQ, Ferreira SH. IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice. *Pain* 2010;148:247-256.

Farmacoeconomía: Conceptos básicos y utilidad en dolor

Francisco Hinestrosa*, Jairo Andrés Martínez**

Introducción

El término Farmacoeconomía se utiliza frecuentemente como sinónimo de Evaluación Económica de Medicamentos. Ambos términos son correctos; sin embargo, se utiliza el término Farmacoeconomía por ser más abreviado. La Evaluación Económica de Medicamentos se engloba dentro de un campo más amplio: la Evaluación Económica de las Tecnologías Sanitarias, cuyo fin es la selección de aquellas opciones que tengan un impacto más positivo sobre la salud de la población en el marco de un sistema de salud. Se incluyen los exámenes paraclínicos, las políticas en salud, los tratamientos quirúrgicos y los medicamentos. El estudio de la Fármaco-economía es más específico ya que su fin es el mismo que el de la Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias pero sólo centrado en los medicamentos. A continuación revisaremos los conceptos básicos y las implicaciones de esta disciplina relacionada con tratamientos para el dolor.

Conceptos básicos

La Economía de la Salud se define como el área del conocimiento cuyo objeto de estudio es el continuo de salud-enfermedad, tanto en su descripción como en la búsqueda de sus causas y consecuencias; y se estudia a través de las técnicas, conceptos y herramientas propias de la Economía. Debe tenerse en cuenta el principio de la Economía que establece que los recursos disponibles para la realización de cualquier actividad son escasos o limitados y que

nunca se tendrá el escenario en que los recursos para el desarrollo de una actividad sean infinitos^(1,2).

Ante la escasez de los recursos se debe optimizar la utilización de los mismos; es decir, obtener el mejor resultado posible con los recursos disponibles. Por lo tanto, también se acepta que la Farmacoeconomía es una medida de eficiencia, tomando el concepto de eficiencia económica como la mejor utilización de recursos para la obtención de un determinado resultado^(1,2).

La Economía de la Salud es un área de investigación cuyo objetivo es estudiar el uso óptimo de los recursos disponibles para la prevención y atención de la enfermedad, así como parte de la promoción de la salud. Su tarea consiste en estimar la eficiencia de la organización presente a la hora de prestar servicios de salud y plantear estrategias para mejorar su organización^(1,2).

De la Economía de la Salud se desprenden la Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias y de allí la Farmacoeconomía o Evaluación Económica de Medicamentos. La evaluación económica utiliza la Investigación de Resultados (Outcomes Research) en salud para responder tres preguntas claves: ¿qué se produce?, ¿para quién se produce? y ¿cómo se produce? Lo anterior aplicado a la Farmacoeconomía nos responde incógnitas con las que se ve enfrentando un profesional de la salud en su práctica diaria como: ¿cuál es la mejor manera de tratar determinada enfermedad? ¿con qué medicamentos abordamos una patología en particular?, ¿los beneficios clínicos que aporta un medicamento son justificados por su precio? y en caso de serlo, ¿de qué magnitud son estos beneficios?⁽⁶⁾.

Durante los últimos años, en todos los países industrializados se ha puesto en evidencia una situación existente desde tiempo atrás, y es la progresiva y

* MD. Asesor Médico, Grünenthal Colombiana S.A.

** MD, MSc. Director Médico, Grünenthal Colombiana S.A. Instructor Asociado de Farmacología, Universidad El Bosque.

creciente limitación de los recursos que pueden ser derivados al cuidado de la salud^(3,4,5).

Los estudios Farmacoeconómicos son la pieza clave en el proceso de toma de decisiones en todo lo concerniente a la política de medicamentos de un sistema de salud, ya que permite conocer qué opciones, de todas las existentes, van a ser las más eficientes (aquellas que consigan mejores resultados clínicos con los menores costos derivados de su utilización), lo que se traducirá en un mayor beneficio terapéutico con un menor costo asociado^(3,4,5).

Cada vez son más los países que, junto a los estudios clínicos convencionales, también sugieren y en algunos casos exigen la presentación de Evaluaciones Económicas de Medicamentos para la inclusión de productos farmacéuticos dentro de guías de manejo oficiales. Este caso ya se comienza a aplicar en Colombia gracias a la reciente decisión por parte del gobierno de implementar las nuevas guías de práctica clínica. Otros países donde se están implementando con éxito estas evaluaciones son: Reino Unido, Alemania, Estados Unidos, Francia y España^(3,4,5).

Las evaluaciones económicas sirven para que el profesional de la salud tome conciencia de las consecuencias clínicas y económicas de sus decisiones. Así mismo, para que actúe con mayor responsabilidad sin perder su capacidad de decisión. Es importante tener en cuenta los principios de beneficencia y de justicia: tratar a cada paciente con los máximos recursos posibles que la sociedad pueda gastar en él^(3,4,5).

Gracias a la Evaluación Económica de los Medicamentos, se facilita la posterior toma de decisiones sobre su posible financiación y difusión de su utilización dentro de la población. La evaluación económica debe integrarse al resto de las áreas que estudian los medicamentos desde distintos puntos de vista. El mejor conocimiento de todas las características positivas y negativas de los medicamentos contribuirá a su utilización más racional por parte de los profesionales de la salud^(3,4,5).

Se ha planteado que la Investigación de Resultados en Salud se divide en tres áreas principales: resultados clínicos, resultados económicos y resultados humanísticos. Los resultados clínicos tratan con temas de eficacia o efectividad del medicamento. Los resultados económicos se encargan del costo y la uti-

lización de recursos por los medicamentos e intervenciones en salud relacionadas con la obtención de la eficacia clínica y los resultados humanísticos son específicos al paciente y enfocados en la calidad de vida obtenida con cada intervención; engloba síntomas físicos, psicológicos y de morbilidad⁽⁶⁾.

El análisis Farmacoeconómico o la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud con Medicamentos, combina las ciencias de la Farmacología, la Estadística, la Economía y la Epidemiología, para lograr con base en el método científico soportar la toma apropiada de decisiones basada en evidencia.

La Farmacoeconomía utiliza términos como: la relación de costo efectividad, relación de costo efectividad incremental, análisis de sensibilidad, dominancia y dominancia extendida, plano de costo efectividad, análisis de Márkov, análisis de eventos discretos, análisis determinísticos, análisis estocásticos, entre otras definiciones; aunque no es motivo de esta revisión profundizar en las mismas^(3,4,5).

Esta clase de análisis nos van a permitir dilucidar cuál va a ser la relación costo/efectividad de las alternativas terapéuticas farmacológicas existentes en el mercado para tratar las distintas enfermedades, lo que nos va a ayudar a la hora de tener que decidir qué medicamentos deberían ser empleados de forma rutinaria en la práctica médica diaria. En este sentido, nos van a dar información complementaria a la eficacia, seguridad y calidad que nos proporcionan los programas de investigación clínica^(3,4,5).

Es necesario especificar que los medicamentos eficientes no tienen por qué ser los más baratos, ni los más eficaces, sino que será necesario considerar conjuntamente los costos generados con los beneficios terapéuticos conseguidos para poder determinar qué alternativa es la más eficiente de todas las disponibles.

Cuando nos enfrentamos a una decisión Farmacoeconómica, como por ejemplo: ¿qué medicamento es mejor y debería añadirse a las guías de manejo, medicamento A, B o C, para el manejo de determinada patología? una búsqueda de artículos pertinentes en la literatura es el primer paso para la mayoría de los profesionales⁽⁷⁾. Si hay algún estudio publicado relevante y se ha llevado a cabo con rigor, entonces esta estrategia puede proporcionar datos

útiles rápidamente y a bajo costo. Los estudios que se publican en las revistas más prestigiosas pasan por una revisión por pares. Otros expertos en Farmacoeconomía revisan los artículos presentados para determinar si la metodología es rigurosa y si el contenido es relevante para los lectores de la revista⁽⁷⁾. Otra ventaja de los datos Farmacoeconómicos publicados en la literatura es que si hay más de un estudio sobre un tema concreto, pueden examinarse varios resultados. Esto da a los profesionales una mayor confianza en los hallazgos de los estudios, de forma que se puedan aplicar los datos a una determinada decisión⁽⁷⁾.

Es importante tener en cuenta que las Evaluaciones Económicas de Medicamentos deben ser ajustadas para cada país o sistema de salud; no es adecuado aceptar que los beneficios Farmacoeconómicos de un medicamento demostrados en el sistema de salud de Alemania sean válidos en el sistema de los Estados Unidos. Además, cada Evaluación Económica debe especificar desde cuál perspectiva fue realizada; por ejemplo, desde la perspectiva del asegurador, el paciente, el sistema de salud, etc.

Los estudios de Farmacoeconomía también pueden tener desventajas. Se debe tener en cuenta, como se mencionó anteriormente, que la Farmacoeconomía fundamenta sus métodos en la estadística y en la epidemiología; por lo tanto, no se deben tomar decisiones locales con estudios internacionales que no son aplicados a nuestra realidad. Otro caso a tener en cuenta es el de Evaluaciones Económicas diseñadas bajo la metodología de un Modelo Farmacoeconómico, construido con base en literatura publicada o bases de datos disponibles. Estos trabajos serán tan fuertes como lo sea su justificación y soporte bibliográfico; por ejemplo, será más valida una evaluación económica basada en estudios aleatorizados prospectivos, doble ciego y comparativos, que una realizada con base en estudios retrospectivos, abiertos o series de casos y que además manifiesten algún tipo de conflicto de interés. El modelamiento en Farmacoeconomía es ampliamente aceptado, ya que ahorra recursos y es una forma práctica de realizar una Evaluación Económica siempre y cuando sea adecuadamente realizado.

La fuerza de los estudios Farmacoeconómicos se resume en la siguiente figura:

Validez:



Adaptado de: Sanchez L. Farmacoeconomía Aplicada: Evaluación y uso de Datos Farmacoeconómicos de la Literatura. Rev Esp Econ Salud 2002;1(1):41-50.

Clases de estudios en farmacoeconomía

En las Evaluaciones Económicas, los recursos siempre se van a cuantificar en unidades monetarias, mientras que los resultados clínicos se van a poder medir de diferentes formas, existiendo distintos tipos de estudios según los desenlaces evaluados: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-utilidad y minimización de costos. Además, va a existir otro tipo de estudios, los de costo de la enfermedad, que tienen características propias bien definidas^(3,4,5).

Análisis costo-beneficio: en este tipo de estudios, tanto los costos implicados como los resultados clínicos obtenidos son medidos en unidades monetarias (pesos, libras, dólares, etc.). La gran ventaja de estos estudios es que nos van a permitir poder elegir la alternativa que presenta una mejor relación beneficio/costo y un mayor beneficio neto global, aunque en muchas ocasiones va a ser muy difícil poder trasladar a dinero los beneficios que se obtengan en distintos parámetros de salud^(1,3,4,5).

Análisis costo-efectividad: en esta clase de análisis, los resultados clínicos de las opciones evaluadas se van a medir en unidades físicas (años de vida ganados, muertes evitadas, vidas salvadas, casos curados, miligramos de colesterol disminuidos, etc.), y los costos en unidades monetarias. Este tipo de análisis Farmacoeconómico es el que más se emplea en el área sanitaria, aunque sólo nos sirve para comparar alternativas en las que los resultados clínicos evaluados se expresen en las mismas unidades físicas; esto es, fármacos del mismo grupo terapéutico. Por ejemplo, dos o más antihipertensivos, dos o más antibióticos, etc^(1,3,4,5).

Análisis costo-utilidad: la medida que usualmente se emplea en estos análisis son los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs o QALYs en inglés), los cuales están basados en determinar la cantidad y calidad de vida, ésta última medida a través de la preferencia o utilidad de los pacientes sobre los resultados que van a producir las alternativas en evaluación. Para medir la utilidad, se emplean escalas de salud que van desde el valor 1 (salud ideal) hasta el 0 (muerte), existiendo incluso valores negativos que corresponden a los estados de salud que el paciente considera como peores que la propia muerte^(1,3,4,5).

Análisis de minimización de costos: en esta clase de estudios se comparan los costos de dos o más alternativas que presenten idénticos resultados clínicos, eligiendo al final aquella que presente un menor costo global. Antes de aplicar este tipo de estudio, será necesario poder asegurar con total fiabilidad que la eficacia/efectividad de las opciones comparadas es exactamente equivalente, bien sea a través de estudios clínicos controlados o bien con un meta-análisis de estudios ya realizados, con tal de que hayan sido efectuados con una correcta metodología que ofrezca garantías de precisión y validez^(1,3,4,5).

Análisis del costo de la enfermedad: estos análisis se limitan a cuantificar los costos totales atribuibles a una determinada enfermedad durante un periodo de tiempo concreto. En el enfoque incidencia, se evalúan los costos generados por una patología desde su diagnóstico hasta su desenlace final, mientras que en la aproximación de la prevalencia, se miden los costos secundarios al manejo de una enfermedad durante un periodo de tiempo concreto, usualmente un año. Sus resultados nos van ayudar a

conocer el consumo de recursos secundario al tratamiento y seguimiento de cada enfermedad y a poder valorar la verdadera dimensión de las consecuencias socioeconómicas de cada patología para la sociedad y el sistema de salud; van a servir en muchos casos como la base para las otras evaluaciones económicas^(1,3,4,5).

Utilidad de la farmacoeconomía en dolor

El dolor se presenta como un escenario favorable para el desarrollo de estudios Farmacoeconómicos, en particular por ser una condición de alto impacto sobre la salud pública de la población donde se necesitan alternativas que optimicen el uso de recursos. Los diversos estudios de Farmacoeconomía pueden ser aplicados relativamente de forma fácil y con éxito, comenzando por el estudio de Análisis de Costo de la Enfermedad para obtener un diagnóstico preciso del impacto económico del dolor en una población, el cual se espera sea alto por el gran consumo de recursos asociados o bien sea mediante los estudios de costo utilidad que en especial serían útiles por la facilidad de aplicar cuestionarios de calidad de vida en dolor, para así poder tener un parámetro de evaluación preciso.

El estudio del dolor también nos brinda múltiples herramientas para su evaluación, como las escalas visual o verbal análogas, las cuales pueden ser fácilmente utilizadas en pacientes de todas las edades y diversas características; además se dispone de medidas de evaluación para situaciones específicas como las escalas para la valoración del dolor neuropático y para el dolor en el paciente crítico. Todas estas pruebas se pueden utilizar de manera apropiada en estudios costo-efectividad; también en diversas variables pueden servir como variables primarias de efectividad, como por ejemplo el número de días libres de dolor, la cantidad de medicamentos de rescate consumidos por mes, etc. Recientemente se han publicado estudios de Análisis del Costo de Enfermedad, como es el caso del dolor lumbar en Alemania, el cual informa que es una enfermedad de gran importancia en ese país y que su impacto se correlaciona con la severidad del dolor junto con otras variables; así, lleva a concluir que programas efectivos de prevención tienen alta probabilidad de ser costo efectivos, base para poder tomar decisiones y dedicar recursos en el desarrollo de estrategias médicas

innovadoras para tratar el dolor lumbar⁽⁸⁾. El dolor crónico se ha evaluado económico donde es claro que tiene un gran impacto en la sociedad, que se representa en costos indirectos como pérdida de productividad y ausencia laboral del paciente sumados al impacto que puede tener con familiares y/o cuidadores⁽⁹⁾. Otros trabajos se han encargado de presentar el impacto económico de enfermedades musculoesqueléticas en donde los costos directos son a causa de la prevención, diagnóstico y tratamiento del dolor y los intangibles se derivan del mismo dolor y de limitaciones emocionales, empeoramiento de la salud y otros efectos sobre la calidad de vida de los pacientes que padecen estas patologías^(9,10,11).

En los diferentes estados dolorosos, los estudios de costo-beneficio también se podrían ejecutar de una manera sencilla, gracias a que es relativamente fácil conocer los recursos necesarios medidos en unidad monetaria para diagnosticar y manejar un proceso de dolor tanto agudo como crónico; así mismo, no es complicado transformar las variables de efectividad en unidad monetaria.

Con base en los conceptos básicos y características de los estudios Farmacoeconómicos, se puede concluir que el dolor tanto agudo como crónico son escenarios favorables para el desarrollo de Evaluaciones Económicas de Medicamentos con las diferentes alternativas disponibles, en busca de evaluar su utilidad e impacto real económico y social.

Referencias

1. Soto J. Estudios de Farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? MEDIFAM 2001;11(3):147-155.
2. Haycox A, Drummond A, Walley T. Pharmacoconomics: integrating economic evaluation into clinical trials. Br J Clin Pharmacol 1997;43:559-562.
3. Walley T, Haycox A. Pharmacoconomics: basic concepts and terminology. Br J Clin Pharmacol 1997;43:343-348.
4. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. Med Clin 1994;103:143-149.
5. Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to economic analysis of clinical practices. JAMA 1989;262:2879-2886.
6. Economía de la salud. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Economía_de_la_salud. Visitado en: 22-04-2010.
7. Sanchez L. Farmacoeconomía Aplicada: Evaluación y uso de Datos Farmacoeconómicos de la Literatura. Rev Esp Econ Salud 2002;1(1):41-50.
8. Wenig CM, et al. Costs of back pain in Germany. European Journal of Pain 2009;13:280-286.
9. Strumpf M, Willweber-Strumpf A, Zenz M. Economic considerations in chronic pain. Bailliere's Clinical Anaesthesiology 1998;12(1):89-102.
10. Lubeck DP. The costs of musculoskeletal disease: health needs assessment and health economics. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2003;17(3):529-539.
11. Ferrell BR, Schaffner M. Pharmacoconomics and Medical Outcomes in Pain Management. Seminars in Anesthesia 1997;116(2):152-159.

Síndrome de la Charnela Toraco-Lumbar Impacto clínico en el diagnóstico diferencial de lumbalgias y patologías abdominales

Luis Alberto Padilla Drago*

Introducción

La palabra charnela proviene del italiano cerniera o francés eharniere y éstos del latín cardinaria, de cardo, quicio. Género femenino. Bisagra, gozne. Zoo. Anat. Articulación de las dos piezas componentes de una concha bivalva. Diccionario de la Lengua Española, Vigésima edición, 1984.

Esta es una patología poco conocida. Existen pocos trabajos publicados en el mundo. La literatura mundial es sumamente escasa, siendo aún más escasa en América Latina.

Esta alteración del área toraco-lumbar influye en el diagnóstico errado en Ortopedia, Urología, Ginecología, Cirugía General, Fisiatría y Medicina General; Neurología y Neurocirugía.

Objetivos

La justificación de este capítulo es difundir y ampliar el conocimiento sobre esta patología poco conocida y que induce a un diagnóstico errado en la mayoría de los especialistas que manejan patología abdominal y lumbar.

El diagnóstico errado se debe primordialmente a un desconocimiento de la anatomía de este segmento, razón por la cual hacemos énfasis en este

aspecto y a un desconocimiento de los signos y síntomas que puede producir. Por otra parte, los pacientes casi nunca presentan dolor en el área toraco-lumbar. Los dolores que se presentan en esta zona son referidos a distancia. Además, las lesiones degenerativas que se observan en las radiografías en esta zona son bastante raras comparadas con la zona lumbo-sacra. Sólo un examen clínico y sistémico bien hecho permite hacer el diagnóstico y los resultados del tratamiento confirman la existencia de este síndrome.

Desde el año 1982, después de haber escuchado en dos ocasiones al profesor Robert Maigne en Génova, Italia, he tenido inquietud de continuar con el estudio de este síndrome, así como de su divulgación en nuestro país y en América Latina.

El conocimiento de la existencia de este síndrome beneficia a pacientes que van de consultorio en consultorio, sin obtener mejoría.

Fisiopatología

La columna vertebral tiene cuatro curvas. Dos son primarias, con las cuales el ser humano nace. Éstas son: la Cifosis torácica y la Sacro-coccígea; y las otras dos son secundarias, que se adquieren al obtener el hombre la posición erecta. Éstas son: Lordosis cervical y Lumbar.

A la unión de una columna móvil con otra fija se le llama charnela. En esta forma tenemos la charnela cérvico-torácica, toraco-lumbar y lumbo-sacra. De todas estas, las que revisten importancia clínica son la toraco-lumbar y lumbo-sacra, por efectuarse en esas zonas la mayoría de las patologías que originan dolor. (Figura 1).

* Médico Cirujano, Universidad de Cartagena. Cirujano Ortopedista, Universidad de Florencia, Italia. Patología y Cirugía de la Columna Vertebral, Universidad de Florencia y Pisa, Italia. Ex presidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Co-Fundador y Ex presidente del Capítulo de Columna de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Co-Fundador de la Facultad de Medicina de Unilibre. Conferencista Nacional e Internacional. Profesor titular de la Universidad Libre Seccional Barranquilla.



Figura 1. Unión de la columna torácica con la columna lumbar. Observe los cambios degenerativos distales en la columna torácica y proximales en la lumbar.

En la charnela toraco-lumbar el segmento móvil no sólo constituye las vértebras T12 y L1. Este segmento móvil, según estudios en cadáveres, puede variar de T10 a L3. En una serie de 67 cadáveres estudiados se encontró que la unión toraco-lumbar es variable, lo que hace el diagnóstico también variable. Se encontró unión T10-T11 en 5 columnas, unión T10-T12 en 40 columnas y unión T12-L1 en 16 columnas.

Robert Maigne. Francia. (1974-1980-1982), creó el término Síndrome de la Charnela Toraco-Lumbar y confirmó la importancia de las facetas articulares en esta patología.

La charnela toraco-lumbar tiene características biomecánicas particulares. Es una zona de transición entre la columna lumbar, en la que el movimiento de rotación es casi inexistente, y la columna

torácica, en la que este movimiento de rotación es libre, a expensas de la charnela toraco-lumbar.

Anatómica y fisiológicamente la vértebra donde se produce el movimiento de la charnela toraco-lumbar es una vértebra intermedia y transicional en el hombre y en la mayor parte de los cuadrúpedos.

En esta vértebra de transición las facetas articulares superiores tienen las características de vértebras torácicas y las inferiores tienen características de vértebras lumbares. Hay pues, en esta vértebra de transición, una ruptura de la armonía del movimiento que favorece las presiones ejercidas en esta región. De alguna manera esta vértebra, es una vértebra a través de la cual se efectúan los cambios de posición en inflexión lateral y flexión en extensión.

En estudios clínicos se ha comprobado que la causa del dolor en la cervicalgias, en la zona toraco-lumbar y en la zona lumbar, en un porcentaje alto es debido a alteraciones facetarias.

De todas estas facetas, las de la columna toracolumbar son las que más están sometidas a altas tensiones de fuerza axial, flexora, extensora y de rotación. Estas facetas son la causa del dolor referido por intermedio de las ramas dorsales del nervio raquídeo.

En las facetas articulares las terminaciones nerviosas son estimuladas por neuro-transmisores, especialmente sustancia P y Glutamato. También se producen Catecolaminas, Norepinefrina, Epinefrina y Dopamina.

Recientemente se han encontrado en las facetas articulares con cambios degenerativos la presencia de NGF (Factor de Crecimiento Nervioso) y de TrkA (Receptor de la Tirosina quinasa), que juegan un papel importante en la transmisión del dolor y también se ha demostrado que estos elementos contribuyen a la cronicidad del mismo. Por otro lado, en la cápsula vertebral se encuentran mecanorreceptores de bajo umbral y receptores silentes.

La patogénesis de la enfermedad degenerativa facetaria es compleja, pues intervienen muchos factores que contribuyen a su desarrollo. Existe una interrelación importante entre factores mecánicos y biológicos, incluyendo factores genéticos los cuales juegan un papel muy preponderante. El caminar, correr, trotar, saltar, trepar, sobrepeso (algunos auto-

res actualmente lo ponen en duda), vibración, son factores mecánicos que actúan como desencadenantes de este proceso que se inicia con una elongación capsular de la articulación facetaria que incrementa su movilidad con la consiguiente inestabilidad del segmento comprometido.

Los factores biológicos actúan de forma directa, considerando que el genético es importante. También debemos considerar las bases moleculares en la degeneración de la faceta. Hay una alteración en la difusión de los nutrientes e intercambio de oxígeno y sustancias tóxicas.

Esto conduce a la aparición de Agreccanasas que degradan la matriz extracelular del cartílago y de la faceta, produciéndose procesos inflamatorios. Otros elementos como óxido nitroso, interlucinas 1, interlucinas 6, fosfolipasa 2, prostaglandinas, leucotrienos y metaloproteinasa, activan el catabolismo del ácido araquidónico.

En la medida que avanza el proceso degenerativo del cartílago articular se observa aumento de la sustancia intracelular y disminución del contenido del oxígeno.

Concomitantemente se produce degeneración del disco intervertebral. Éste se hace incompetente para recibir la carga corporal y parte de ella, que normalmente recibe la vértebra, es transferida a las facetas articulares, contribuyendo de esta forma a su hipertrfia, por lo cual se oblitera el canal lateral comprimiendo las raíces respectivas y comprometiendo su transporte axonal. (Figura 2 y 3).

En la emergencia de las raíces a través del canal lateral y agujero de conjunción salen ramas anastomóticas que van a unirse, rodeando el disco intervertebral, al tronco simpático localizado antero-lateralmente. También salen ramas que van a formar el nervio sinu -vertebral Luschka que se extiende en toda la zona interna del canal. Parece que este nervio también da rama para la facetas articulares, zona glútea, trocanteriana e inguinal. (Figuras 4, 5, 6 y 7).

Los seis últimos nervios intercostales inervan músculos de la pared abdominal anterior y las ramas cutáneas perforantes dan sensibilidad a la pared lateral del tórax y pared anterior del abdomen. (Figuras 8 y 9).

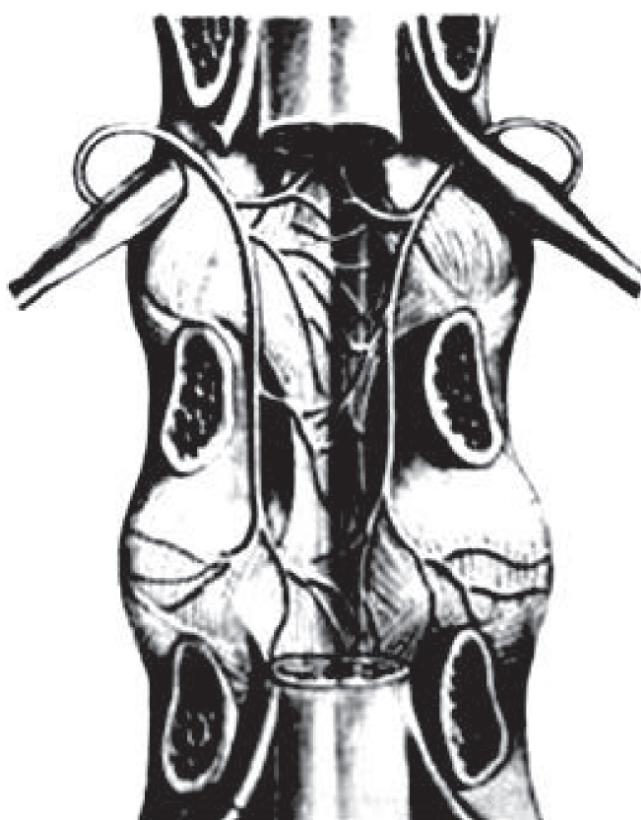


Figura 2. Nervio sinuvertebral de Luschka. Emergencia de la rama posterior y penetración en el canal vertebral además, su distribución parcial en las facetas articulares superiores e inferiores.

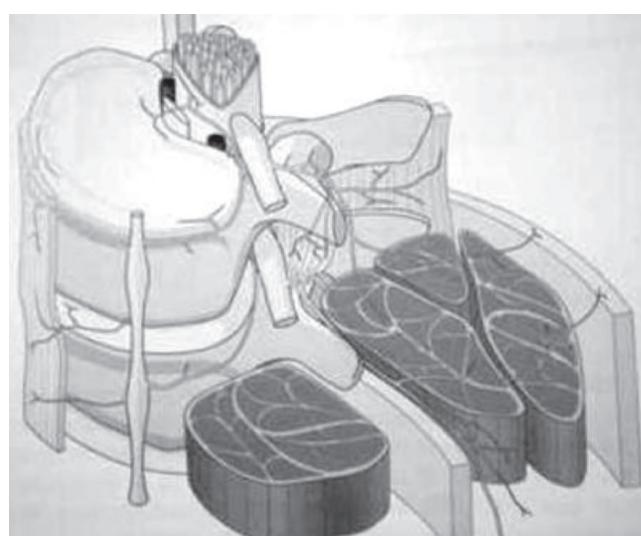


Figura 3. Distribución de los nervios sensitivos y motores que emergen de la raíz posterior. Su unión con el sistema simpático, inervación a las facetas articulares, a los músculos para espinales y piel dorsal.

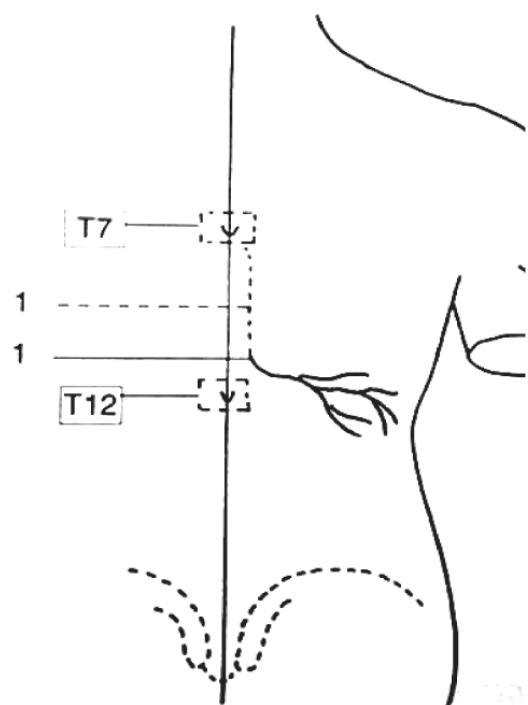


Figura 4. Últimas ramas sensitivas intercostales inervando zona lumbar superior.

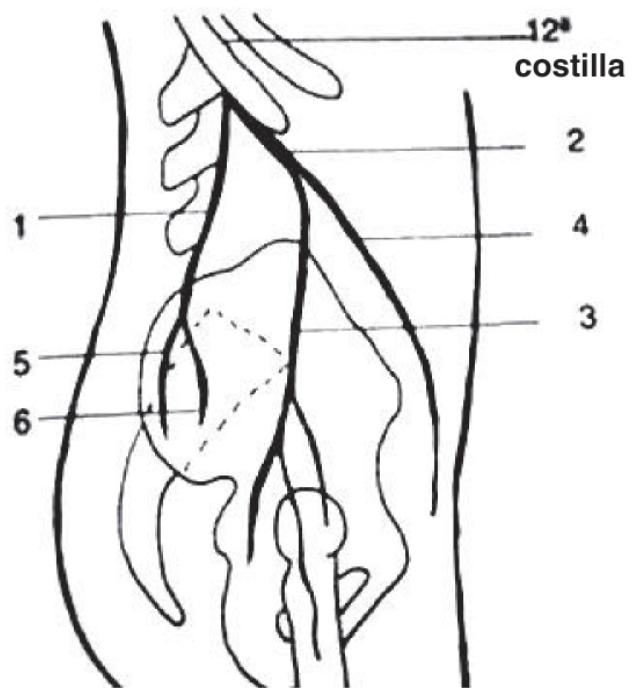


Figura 6. Distribución esquemática de los nervios raquídeos sensitivos T12 y L1-L2. Rama posterior. 2 y 4 Rama anterior. 3 Rama lateral perforante cutánea.

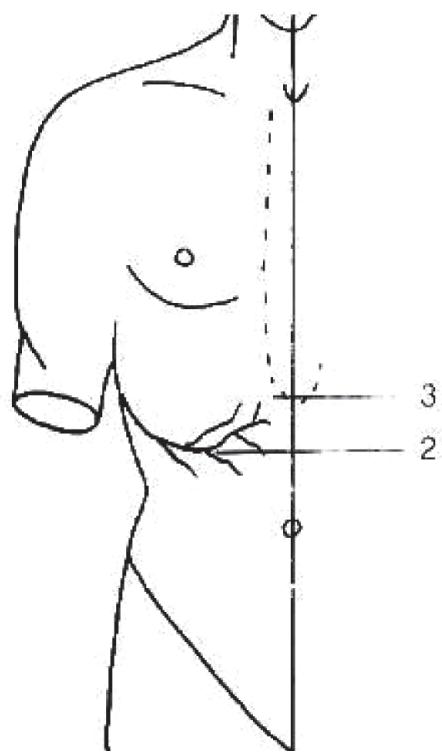


Figura 5. 2 y 3 Últimas ramas sensitivas torácicas inervando zona de hipocondrio.

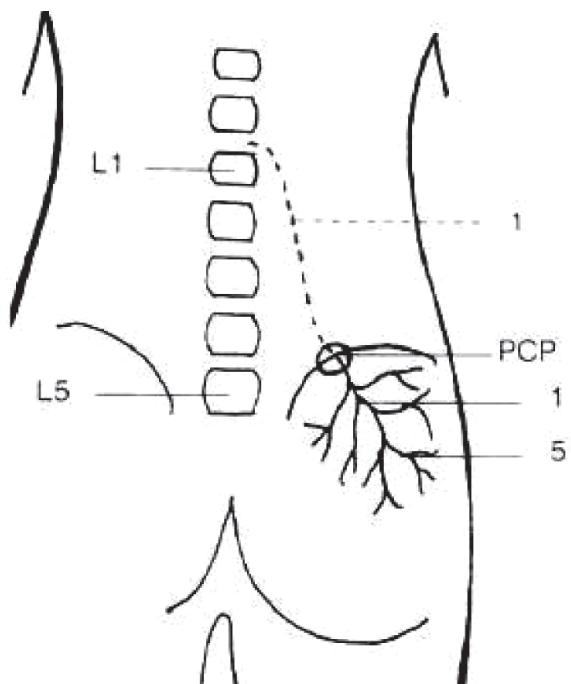


Figura 7. Inervación sensitiva de la zona glútea. Es dada por ramas sensitivas del nervio torácico T12 (1 y 5 distribución en zona glútea. 1 rama procedente de T12 y L1.

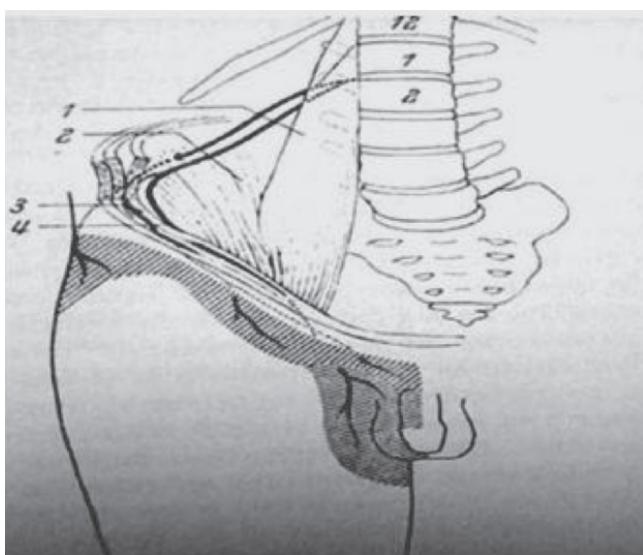


Figura 8. Nervio abdomino genital mayor y menor emerge de la raíces T12-L1 pasando por delante del cuadrado lumbar (1-2) del psoas, del ilíaco (3) y zona inguinal (4).

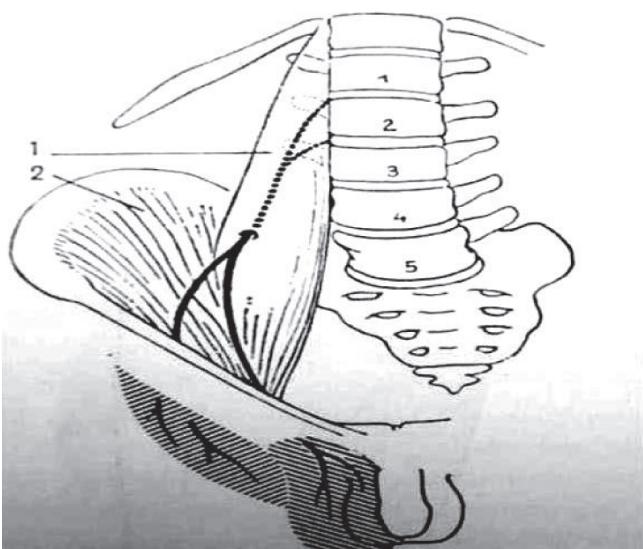


Figura 9. Nervio genito crural pasa por los músculos psoas e ilíaco (1-2) penetra por el canal inguinal inervando esta zona, la región pélvica y genital interna.

De las ramas de T12-L1, L1-L2 se forman los nervios abdomino genital mayor y menor y genito crural, que van a inervar la zona de las fosas ilíacas, la zona inguinal, las zonas aductoras del muslo, la zona trocanteriana, el pubis y la zona externa de los genitales.

Signos y Síntomas

Las lumbalgias generalmente tienen su origen en la columna lumbar baja, L3/L4 - L4/L5 - L5/S1; siendo más frecuentes en estos dos últimos segmentos; pero hemos observado y demostrado en estudios clínicos que el dolor lumbo-sacro, glúteo, sacro-ilíaco, de la cresta ilíaca y zona trocanteriana puede ser producido por irritación del nervio raquídeo posterior de T10/T11 - T11/T12 y T12/L1. También puede producir dolor en pared abdominal, hipocondrios, fosa, tasa ilíaca, zona inguinal, zona genital (escroto en el hombre y labio mayor en las mujeres), pubis y zona de aductores, confundiéndose con patología abdominal, ginecológica y urológica.

El dolor es profundo, no muy bien delimitado o definido, espontáneo, insidioso. En este síndrome el dolor suele aparecer después de ejercicios de rotación o de flexo-extensión y puede estar asociado a postura viciosas. También hemos encontrado estos síntomas después de fracturas por osteoporosis en el segmento toraco-lumbar o por lesiones neoplásicas o infecciosas.

El dolor se incrementa al hacer flexión lateral contraria al área del dolor. Al hacer flexión ipsilateral no se desencadena el dolor. Las características del dolor son de tipo visceral.

En nuestros pacientes los síntomas fueron siempre precisos y constantes en el dermatoma correspondiente. Muchos de ellos habían consultado a varios especialistas sin haber obtenido resultado favorable. El dolor es de poca intensidad pero molesto e incapacitante. En muchos casos existían cirugías efectuadas con diagnóstico errado. Fueron cirugías innecesarias.

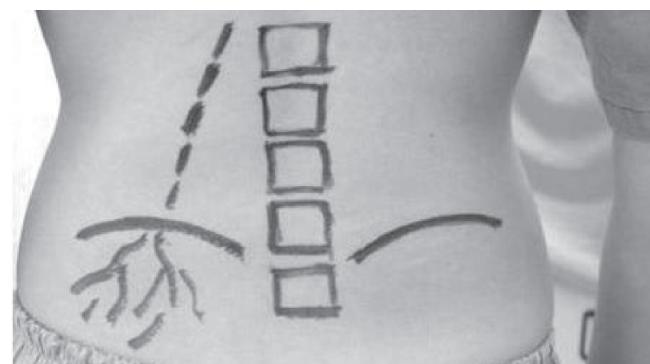


Figura 10. Observe la inervación de la zona glútea. El paciente manifiesta dolor constante, sordo y continuo en dicha zona. Se incrementa con los movimientos de rotación y flexo extensión.



Figura 11. Paciente con flexión de cadera con el tronco apoyado sobre la mesa de exploración. Esta postura hace más fácil la palpación de la cresta ilíaca posterior, donde se manifiesta el dolor.



Figura 12. Signo del pellizcamiento. Con el índice y con el pulgar se toma la piel subcutánea haciéndola rotar. Se exacerba el dolor.



Figura 13. Al hacer presión sobre T12-L1 el dolor se incrementa en esta zona y en la glútea. Dolor referido.



Figura 14. Al hacer la rotación del tronco también se exacerba el dolor en zona glútea.

Examen Físico

El paciente puede presentar dolor en flancos, fosas ilíacas, zona trocantérica, genitales y pubis por intermedio de los nervios abdomino genital mayor y menor y por el genito crural.

Estudios imagenológicos

En las radiografías simples generalmente no se observa alteración radiológica en la charnela toracolumbar. En algunos casos puede observarse la presencia de algunos osteofitos. Putti demostró algunas anomalías angulares en las facetas del área toracolumbar. En casos excepcionales, como procesos inflamatorios, neoplásicos o fracturas, se observan las características de estas patologías. (Figura 1).

La TAC 2D-3D es el estudio de elección, pues se pueden observar el diámetro de los agujeros y visualizarse mejor la hipertrofia de las facetas articulares. La RM es de poco valor.

Tratamiento

Existen pruebas para constatar el síndrome de la charnela toraco-lumbar, las cuales inicialmente podemos hacer ambulatoriamente en el consultorio. Una de ellas es infiltrar un anestésico a nivel del punto facetario de la sospecha que puede ser T12/T11, T12/L1 calculando la ubicación de la faceta. Generalmente se inyectan 5cc de xiloacaina al 1% sin epinefrina indagando siempre si existen o no reacciones alérgicas al anestésico.

Una confirmación de la impresión clínica es la desaparición del dolor después de esta infiltración. Comprobado el diagnóstico con la prueba del anestésico y los estudios pertinentes se procede a efectuar el bloqueo facetario en quirófano con uso del intensificador de imágenes.

Previamente se localizan las facetas a infiltrar. Nosotros colocamos al paciente en decúbito oblicuo opuesto al lado de la infiltración. Al localizar el punto de infiltración con el amplificador de imágenes se marca o se señala con un marcador. Se hace asepsia de rutina y se ubican campos de operatorios en el sitio de infiltración (Figura 15). Usamos agujas Spinocan Nº 25, la cual se introduce y se comprueba su ubicación en la línea interarticular de la faceta y se inyecta la solución que está compuesta por: acetato de metil prednisolona, 40mg más marcaína con epinefrina (Figura 16). En el bloqueo de cada faceta se comprueba que la aguja esté correctamente ubicada. Eventualmente se puede infiltrar el área adolorida subcutáneamente.

El paciente manifiesta siempre parestesia en el área correspondiente cuando la aguja entra a la faceta.



Figura 16. Asepsia y antisepsia, colocación de campos estériles y penetración a la facetas con aguja número 26 larga. En la faceta previamente localizada. Es necesario siempre buscar la parestesia de la raíz correspondiente manifestada por el paciente. El procedimiento se hace con anestesia local.

Posteriormente se realiza la rehabilitación, la cual debe ser intensa con terapia sedativa, estiramiento de estructura retráctil (importante), fortalecer músculos hipotónicos y hacer reeducación muscular y postural del tronco.

El bloqueo facetario puede repetirse eventualmente.

En caso de fracaso de bloqueo en aquellas circunstancias en las cuales el diagnóstico está comprobado, está indicado hacer a cielo abierto electro-terapia o tratamiento con radiofrecuencia. Esto se hace excepcionalmente. Las ondas de choque no han comprobado su efectividad.

El síndrome la charnela toraco-lumbar es más frecuente en hombres en edad promedio de 40- 60 años. En los pacientes atendidos, el diagnóstico principal, hecho con anterioridad, siempre fue discopatía, hernia discal, síndrome piramidal, colitis, enfermedades ginecológicas, como quiste de ovario endometriosis, cálculo de vías urinarias o digestivas, bursitis trocantérica, artrosis de la cadera, artrosis lumbar, artrosis sacro ilíaca, epididimitis y hernias inginales. En nuestras causas principales los primeros médicos tratantes que nunca hicieron el diagnóstico fueron cirujanos generales, fisiatras, gastroenterólogos, ginecólogos, neurólogos, neurocirujanos, urólogos y ortopedistas; y los síntomas por los cuales consultaron fueron, dolor en hipocondrio, dolor en fosas

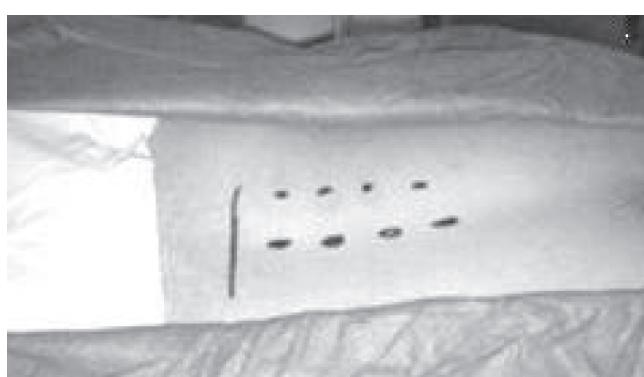


Figura 15. Preparación del paciente y localización de los puntos de infiltración con amplificador de imágenes.

ilíacas, dolor cresta ilíaca, dolor lumbar, dolor zona glútea, dolor flancos, dolor genital, dolor inguinal, dolor pubis, dolor trocantiana.

Conclusión

Considerando nuestra experiencia con más de 300 casos confirmados, estamos en la capacidad de manifestar la existencia del síndrome de la charnela toraco-lumbar, sobre el cual existen pocos estudios a nivel mundial.

Su diagnóstico exige un conocimiento previo de esta patología, una anamnesis cuidadosa y una confirmación diagnóstica con el bloqueo en el área toraco-lumbar.

Va un mensaje a los ortopedistas, urólogos, médicos generales, gastroenterólogos, ginecólogos, fisiatras, neurólogos, neurocirujanos, quienes a diario observan la patología, pero pasan por alto el diagnóstico por el desconocimiento de este síndrome.

Bibliografía

1. Aasvang E, Kehlet H. Surgical management of chronic pain after inguinal hernia repair. Br J Surg 2005;92:795-801.
2. Eisenstein S.M. Parry CR (1987) The Lumbar Facet Arthritis Syndrome clinical presentation and articular surface changes. J Bone Joint Surg (BR) 69:3-7.
3. Gregersen GG, Lucas DB. An in vivo study of the axial rotation of the human thoraco-lumbar spine. Journ Bone Joint Surg 1967;49(2):247-262.
4. Leclaire. MD, Fortin L, Lambert R et al (2001). Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain. Spine 26: 1411-1417.
5. Lewin GR, Rueff A, Mendell LM (1994) Peripheral and central. Mechanisms of NGF - Induced hyperalgesia. Eur J Neurosci 6(12): 1993-1912.
6. Knochaert DC, Boonen AL, Bruyninckx FL, Bobbaers HJ. Electromyographic findings in ilioinguinal-ilio-hypogastric nerve entrapment syndrome. Acta Clin Belg 1996;51:150-160.
7. Maigne JY, Lazareth JP, Guérin-Surville H, Maigne R. The lateral cutaneous branches of the dorsal rami of the thoraco lumbar junction. An anatomical study on 37 dissections. Surg Radiol Anat 1986;8:251-256.
8. Maigne R. Diagnostic et traitement des douleurs communes d'origine rachidienne. 4eme ed. Paris. Exp Scient Franc Ed 1989;1:516.
9. Maigne R. Derangements Intervertebraux Mineurs et syndrome cellulo - tenomyalgique. Conceptions Nouvelles des Mécaniques des douleurs vertébrales communes Rev. Mediter - Scj Med. 1978 5,337-348.
10. Maigne R. Un Síndrome nuevo y frecuente el síndrome T12-L1 (Lumbalgias bajas, dolores pseudoviscerales, falsos dolores de cadera. Rehabilitación, 1977, 11, 197-210.
11. Perry CP, Hantes JM. Diagnostic and laparoscopic repair of type 1 obturator hernia in women with chronic neuralgic pain. JSLS 2005;9:138-141.
12. Ramsden CE, McDaniel MC, Harmon RL, Renney KM, Faure A. Pudendal nerve entrapment as source of intractable perineal pain. Am J Phys Med Rehabil 2003;82:479-484.
13. Siwinsky D. Neuropathy of the obturator nerve as a source of pain in soccer players. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol 2005;70:201-204
14. Stuplich M, Hottinger AF, Stoupis C, Sturzenegger M. Combined femoral and obturator neuropathy caused by synovial cyst of the hip. Muscle Nerve 2005;32:552-554.
15. Teissandier MJ. Lombalgies d'origine dorsal et latéroflexions du tronc. Ann Réadapt Méd Phys 1986;29(3):285-288.
16. Teissandier MJ. Le síndrome de la charnière fonctionnelle thoracique et les "deux rachis". Ann Réadapt Méd Phys 1993;36(6):437-443.
17. Tubbs RS, Slater G, Wellons JC, Blount JP, Oakes WJ. Anatomical landmarks for the lumbar plexus en the posterior abdominal wall. J Neurosurg Spine 2005;2:335-338.

El dolor de espalda como una expresión de dolor musculoesquelético

Germán Ochoa Amaya*

Objetivos generales

1. Brindar información general sobre el dolor de espalda como una de las expresiones más frecuentes de dolor en la vida diaria.
2. Llamar la atención sobre la importancia epidemiológica que tiene el dolor de espalda y los costos de su atención.
3. Llamar la atención sobre la importancia de un adecuado diagnóstico y tratamiento del dolor agudo, enfatizando en los signos de alarma.
4. Brindar información sobre el impacto del dolor crónico de espalda y sus formas de abordaje.
5. Brindar información sobre el análisis de medicamentos y estrategias utilizadas en el tratamiento del dolor de espalda, a la luz de Medicina Basada en la Evidencia.
6. Adjuntar Bibliografía pertinente.

Subtópico 1 El impacto del dolor de espalda sobre los pacientes y los servicios de salud

Objetivos específicos

1. Presentar cifras epidemiológicas internacionales y nacionales sobre el dolor de espalda.
2. Presentar información actualizada sobre la fisiopatología del dolor de espalda.

3. Crear un marco conceptual de definiciones y clasificaciones.

La columna vertebral es asiento muy frecuente de dolor como primer síntoma relevante de patología, la cual puede ser benigna o no.

A nadie escapa que el impacto del dolor de espalda continúa siendo muy importante en la Salud Pública: las cifras epidemiológicas no cambian en las diferentes latitudes y, por el contrario, remarcen su importancia. Algunas cifras lo confirman: en Colombia, en trabajos de diferentes grupos, se sabe, por ejemplo, que el dolor lumbar es la tercera causa de consulta en los Servicios de Urgencias; la cuarta causa de consulta en Medicina General; la primera causa de reubicación laboral y la segunda causa de pensiones por invalidez (1992). Asimismo, que en un período estudiado, (1985-1991), constituye el 5% de las pensiones por invalidez, el 2º lugar de las enfermedades profesionales, el 25% de las pensiones otorgadas por enfermedad general y el 44% de las reubicaciones laborales. En otro grupo de pacientes estudiado en 1994, la patología de columna vertebral expresada en dolor lumbar constituyó el 5.5% de las pensiones por invalidez, de las cuales, el 55% se debieron a cirugías fallidas. De otra parte, los costos de atención de pacientes también son importantes: el tratamiento sin cirugía de hernias discales durante 17 días era de US \$7.839.66 per cápita, mientras que las incapacidades sumaron US \$12.769.60, en promedio, por paciente. Es decir, que el gasto calculado por paciente era de US \$20.000 para quince días. Las cifras finales tienen que ver con la cantidad de consultas año causadas por dolor de espalda en un solo centro hospitalario (18.065 / 322.608), los días de incapacidad (230.000) y la cifra de gastos causados por dichas incapacidades (US \$2.173.333.33).

* MD. Ortopedista y Traumatólogo. Especialista en Patología de columna vertebral y Dolor. Profesor de Pre y Posgrado. Universidades Militar, Juan N. Corpas y El Rosario. Coordinador de la Unidad de Columna Vertebral y Dolor. Departamento de Ortopedia y Traumatología. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá, D.C. Colombia.

Así que comparando el panorama nacional con el mundial, la diferencia no es ni mucho menos marcada. Y las cifras poco han cambiado en los últimos años.

No cabe duda de que el progreso en el conocimiento de los factores involucrados en la fisiopatología del dolor de espalda han marcado pasos importantes en la aplicación de las Ciencias Básicas en la práctica médica diaria.

He aquí, sólo algunas citas.

1. Mecanismos básicos de dolor muscular en el período agudo:
 - a. Incremento de las terminaciones nerviosas de pequeño calibre, lo cual conduce a hiperalgesia y alodinia.
 - b. Alteraciones del mecanismo inhibidor descendente en las neuronas del asta dorsal.
 - c. Activación de neurokinina 1 y NMDA por sustancia P, Glutamato y óxido nítrico.
2. Mecanismos de dolor articular.
 - a. Los nociceptores tienen actividad dinámica dependiendo de su medio ambiente.
 - b. Existen mecanismos espinales mediadores de inflamación neurogénica.
3. En los nuevos modelos de dolor neuropático secundario a trauma del sistema nervioso periférico, se involucra al ganglio de la raíz dorsal.
4. En los modelos de transición del dolor agudo al dolor crónico, se evocan cargas de la vida diaria que pueden constituirse en fuentes de un dolor crónico, secundario a un proceso inflamatorio continuado que se traduce en hiperalgesia, a través de mediadores inflamatorios como citoquinas y taquicininas.
5. En los mecanismos básicos de dolor muscular en el período crónico se involucran mecanismos centrales de hiperalgesia secundaria y de alodinia.
6. En los modelos de dolor crónico juegan papel los receptores NMDA, de óxido nítrico y la sustancia P. Asimismo, los péptidos opioides y los receptores NMDA en la hiperalgesia inflamatoria a nivel supraespinal.

7. Finalmente, las diferentes evidencias sobre el papel de la inmunología y la genética en la enfermedad discal.

De otra parte, dentro del entendimiento del dolor de espalda hay que tener en cuenta otros factores.

1. En relación con el tiempo de evolución:
 - a. Dolor agudo: aquel que tiene menos de 6 semanas de evolución.
 - b. Dolor sub-agudo: aquel entre 6 y 12 semanas de evolución.
 - c. Dolor crónico: aquel con más de 12 semanas de evolución.

Este tiempo de evolución ayudará a definir la estrategia de estudio y tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con dolor agudo es muy raro que se requieran estudios paraclínicos, mientras que en el grupo sub-agudo deberán tenerse en cuenta los factores de cronificación y el grupo de crónicos, requerirá tratamientos multidisciplinarios.

2. En relación con el tipo de dolor:
 - a. Somático
 - b. Visceral
 - c. Neuropático
 - d. Musculoesquelético
 - e. Mixto
 3. En Dolor crónico, la diferencia que existe entre DOLOR e INCAPACIDAD.
- DOLOR, según la International Association for the Study of Pain, Es "una experiencia sensorial y afectiva relacionada con daño tisular, actual o potencial, o definido en esos términos".
- INCAPACIDAD, según la OMS, es "cualquier restricción o pérdida de la habilidad para realizar una actividad de la manera usual o dentro de un rango de normalidad para un ser humano, derivada de una lesión".
4. Las curvas de prevalencia, de historia natural y de posibilidades de regreso al trabajo. (Figuras 1, 2 y 3).

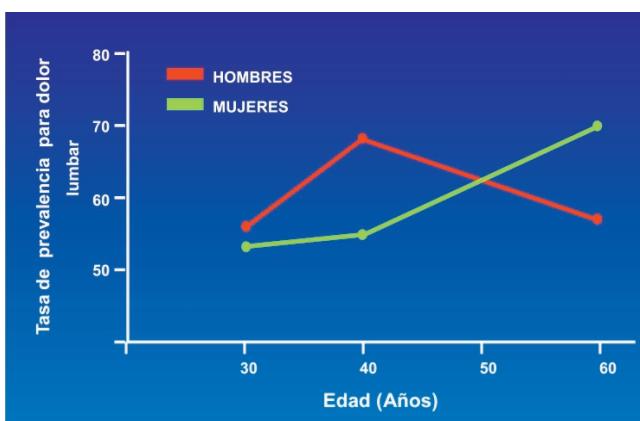


Figura 1.

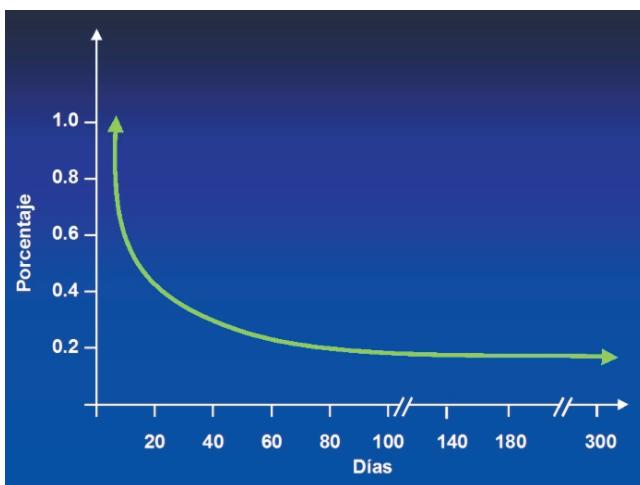


Figura 2.

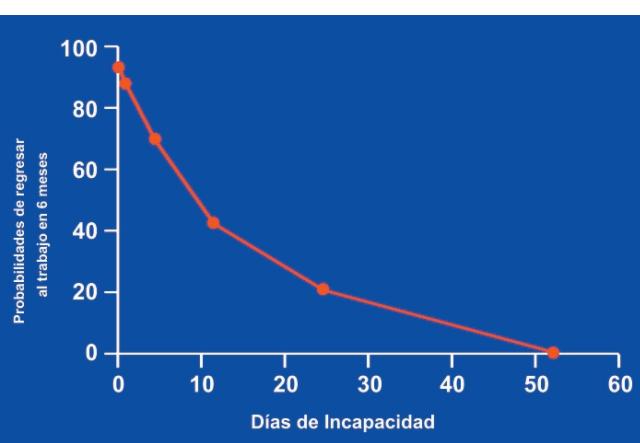


Figura 3.

Subtópico 2

Abordaje del paciente con dolor de espalda. Medicina Basada en la evidencia.

Objetivos específicos

1. Enfatizar la importancia de la historia clínica y el examen físico como elementos clave para el diagnóstico y tratamiento del paciente con dolor de espalda.
2. Presentar información sobre el análisis que hace la Medicina Basada en la Evidencia sobre medicamentos y opciones terapéuticas para el dolor de espalda.

¿Qué hacer frente a un paciente con dolor de espalda?

Nunca se sobre-enfatizará la importancia de la Historia Clínica y del Examen Físico. Ellos son y seguirán siendo los pilares de un adecuado diagnóstico y de un buen programa de tratamiento.

Historia Clínica

Es importante obtener datos sobre eventos relacionados con la aparición del dolor, tiempo de evolución, posiciones que agravan o alivian el dolor, incidencia en la vida diaria, incidencia en el sueño, temores que despierta en el paciente, fiebre, pérdida de peso, antecedentes patológicos y quirúrgicos, antecedentes familiares, tratamientos recibidos y evolución.

Examen físico

Estado general del paciente, actitudes antálgicas, marcha, adopción de decúbitos, cambios de decúbitos, examen neurológico, conducta dolorosa.

Una adecuada anamnesis y un cuidadoso examen físico permitirán una adecuada presunción diagnóstica en el 85% de los pacientes con dolor agudo.

El 15% restante necesitará de métodos paraclínicos para obtener un diagnóstico. En este 15% se incluyen pacientes de los llamados Grupos de Riesgo para Dolor de Espalda, en quienes se debe estudiar exhaustivamente la causa del dolor. Ellos son:

1. Pacientes esqueléticamente inmaduros.

2. Pacientes de género femenino menores de 30 años de edad.
3. Pacientes de género masculino mayores de 50 años de edad.
4. Pacientes con enfermedades concomitantes, especialmente aquellos inmunocomprometidos.
5. Pacientes con antecedentes de estancias en UCI's.
6. Pacientes provenientes de áreas rurales.
7. Pacientes cuyo dolor de espalda no mejore en la primera semana de evolución.

En los grupos con dolor sub-agudo será muy importante la evaluación de los signos de conducta dolorosa descritos por Waddell y el estudio de ganancias laborales y/o económicas y/o el refuerzo familiar o terapéutico.

En los grupos con dolor crónico se requiere una cuidadosa evaluación psicológica, ergonómica y de salud ocupacional, entre otras.

Una revisión a la luz de la Medicina Basada en la Evidencia, de los diferentes métodos de tratamiento que se emplean para el dolor de espalda, ha arrojado conclusiones interesantes. Las preguntas que se han intentado responder tienen que ver con: ¿cuál o cuáles son los mejores tratamientos para el dolor de espalda? ¿Qué realmente sirve? El primer intento para contestar estas preguntas fue hecho por la Quebec Task Force (Spitzer y cols., 1987) quienes hicieron una revisión amplia e independiente de los tratamientos para el dolor de espalda. La primera respuesta fue que para la época existía muy poca evidencia científica y que la poca que existía no podía demostrar que la mayoría de los tratamientos propuestos fueran mejores que la historia natural del dolor de espalda o el tiempo o ningún tratamiento. Ellos enfatizaron en la importancia de tener más y mejores estudios aleatorizados, doble-ciegos y controlados.

El segundo intento fue hecho por The Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) en 1994. Este estudio revisó, en dos años y con un costo superior al millón de dólares, más de 10.000 artículos, publicados hasta 1992, en dos años con un costo superior al millón de dólares. Gordon Waddell, su grupo de trabajo y el Royal College of General

Practitioners han complementado las revisiones, incluyendo información publicada hasta 1997. Sus conclusiones están presentadas en el excelente libro de Waddell titulado "The Back Pain Revolution", obra de consulta obligada, publicada en 1998. A él y a sus coautores debo los datos referenciados en adelante. Asimismo, a Alf Nachemson, implacable juez de lo que ha sucedido en el área de la patología espinal en por lo menos los últimos 40 años.

La evidencia científica

La historia clínica y el examen físico constituyen la base para los estudios paraclínicos, el tratamiento y la remisión de los pacientes.

En el grupo de pacientes con dolor agudo existen tres subgrupos: aquellos con un dolor simple no específico, aquellos con dolor radicular y, la minoría, aquellos con una patología seria como infección, tumor, etc.

Dentro de la historia clínica hay aspectos que deben enfatizarse:

- La edad del paciente, la descripción y la duración de los síntomas; el impacto de los síntomas en sus actividades de la vida diaria y el trabajo y la respuesta a los tratamientos previos, son importantes en la planeación de planes terapéuticos (B).
- La historia clínica inicial puede identificar signos de alarma y pacientes dentro de las "Poblaciones en Riesgo". (B).
- Signos de síndrome de cauda equina, cuadros neurológicos generalizados o déficit motor progresivo, son signos de patologías neurológicas severas. (C).
- La evaluación inicial debe incluir información sobre aspectos psicológicos y socioeconómicos, dado que ellos pueden complicar tanto la evaluación como los tratamientos y sus resultados. (B).

En nuestra experiencia, esto es particularmente válido en accidentes de trabajo, en accidentes de tránsito y en pacientes con perfiles sicológicos que tienden a cronificar dolor. Es más importante aún en pacientes con dolor subagudo.

Existe ahora una gran evidencia sobre la importancia de los factores psicológicos, tanto en la

cronificación de dolor como en los pacientes que se presentan ya con dolor crónico. Muchos estudios recientes prospectivos de cohorte han demostrado que estos factores son muy importantes en las etapas tempranas del dolor y deben ser diagnosticados porque no sólo son indicadores de riesgo de cronificación sino predictores de resultados. De otro lado, no existe ningún estudio aleatorizado controlado doble ciego que demuestre la efectividad de intervenciones psicológicas en pacientes con dolor agudo.

- El signo de Lasegue (Dolor al estiramiento de un miembro inferior en decúbito supino, por debajo de 30 grados) debe siempre buscarse en pacientes jóvenes con cuadro de dolor radicular. En pacientes mayores con cuadros de canal estrecho, puede ser normal (B).
- El examen neurológico debe incluir de rutina, los reflejos patelar y aquiliano y la exploración de la fuerza del tibial anterior y del Extensor del Hallux. Asimismo, la distribución de la sensibilidad. (B).

La información adecuada al paciente sobre la naturaleza de los síntomas, su evolución y las expectativas de tratamiento reducen la ansiedad y mejoran la satisfacción del paciente. Asimismo, hará que el paciente sea activo en sus planes de tratamiento.

Métodos diagnósticos

La gammagrafía ósea se constituye en un valioso método en el estudio de pacientes con dolor agudo. (C). En nuestras manos es el estudio de elección, antes de los rayos X, por su mayor sensibilidad para detectar patologías serias como las infecciones, los tumores o las metástasis. En el segundo renglón están los estudios radiológicos simples, aunque éstos no están indicados en pacientes con dolor agudo, a no ser que se sospeche una patología subyacente seria (B). Posteriormente, la resonancia magnética y por último el TAC. La secuencia será determinada por el tipo de patología en estudio. Asimismo y en forma paralela, se pueden incluir los exámenes básicos de laboratorio, especialmente el cuadro hemático con VSG, la PCR y el parcial de orina (C). Algunas pruebas especializadas de hematología como la biopsia de medula ósea y el mielograma serán indispensables si el diagnóstico presuntivo es un mieloma múltiple o una metástasis. Finalmente, están indicados los estudios de neurofisiología y las biopsias óseas.

Para los pacientes con dolor crónico se imponen cada vez más los métodos diagnósticos y terapéuticos de tipo invasivo: bloqueos facetarios, epidurales, radiculares; bloqueos sacro-ilíacos, discografías; denervaciones facetarias por radiofrecuencia, etc.

Tratamiento

Medicación

El paracetamol, solo o en combinaciones con opioides débiles, controlan adecuadamente el dolor agudo. La comparación de su acción con los AINEs es inconsistente. En las combinaciones deben tenerse en cuenta los efectos secundarios de constipación y mareos.

Los AINEs prescritos en dosis fijas y por tiempo limitado, son efectivos en el tratamiento del dolor simple de espalda, pero son menos efectivos en el control del dolor radicular.

Los diferentes AINEs son igualmente efectivos. Ninguno es mejor que otro para el tratamiento del dolor de espalda simple. Sin embargo, deben tenerse en cuenta sus efectos secundarios y sus reacciones adversas.

Las benzodiacepinas reducen efectivamente el dolor agudo. Sin embargo, sus efectos secundarios y el riesgo de dependencia han desaconsejado su uso. No existen estudios comparativos de efectividad frente al paracetamol. Los resultados frente a AINEs son contradictorios.

Los opioides fuertes no parecen ser más efectivos que los AINEs, el paracetamol o el ácido acetilsalicílico en el control del dolor agudo de espalda y sus efectos adversos son significativos.

Los antidepresivos tricíclicos se usan en dolor crónico, pero hay muy poca evidencia sobre su efectividad. No se encuentra evidencia sobre su uso en dolor agudo. (C).

Reposo en cama

La evidencia ha demostrado que no es efectivo, aun en pacientes con hernias discales. Por el contrario, reposo en cama por 2 a 7 días, es peor que placebo o que actividad ordinaria. Reposo prolongado en cama conduce a incapacidad crónica y dificultades en la rehabilitación. No existe evidencia de que

el reposo en cama en el hospital sea efectivo de alguna manera.

Permanecer en actividad

Aconsejar al paciente continuar con su actividad diaria puede ser equivalente o conducir a una más rápida recuperación de un ataque agudo, provocando menos cronificación y menos incapacidad laboral que los "tratamientos tradicionales", pero eso sí, con un adecuado control del dolor y dejando que el paciente "continúe con su actividad a tolerancia de dolor", hasta que la readquiera completamente. Ayuda psicológica tiene poco impacto en el tiempo de recuperación, pero sí un efecto positivo sobre la cronificación y la incapacidad laboral y personal.

Modalidades de Terapia Física

La literatura existente es en general, de muy pobre calidad.

Manipulación

Revisiones sistemáticas han mostrado en 19/36 artículos, que la manipulación es benéfica en pacientes con dolor agudo de espalda, es decir aquellos con menos de 6 semanas de evolución. No hay evidencia sobre los beneficios de la manipulación en pacientes con hernia discal. La evidencia de los resultados de manipulación en pacientes con dolor crónico es muy conflictiva en sus resultados finales.

Ejercicios

Sobre 28 artículos aleatorizados, doble ciego, controlados, no existe evidencia sobre los resultados benéficos de ejercicios particulares sobre el dolor lumbar agudo. Los ejercicios de McKenzie pueden producir algún efecto benéfico a corto plazo en dolor agudo. Existe alguna evidencia de que los programas de ejercicio y reacondicionamiento físico pueden mejorar el dolor y los niveles de funcionalidad en pacientes con dolor crónico. Existen sólidos argumentos teóricos para comenzar los programas de reacondicionamiento físico dentro de las primeras 6 semanas.

Agentes y modalidades físicas (Hielo, calor, diatermia de onda corta y ultrasonido)

No tienen ningún efecto sobre el resultado final.

Tracción

No tiene efectividad.

TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation)

La evidencia sobre su efectividad no es concluyente. (C)

Corsés y soportes lumbares

No hay evidencia sobre su efectividad en pacientes con dolor agudo.

Inyecciones de puntos gatillo

La evidencia es limitada y equívoca, tanto para pacientes con dolor agudo como aquellos crónicos.

Acupuntura

Evidencia débil y equívoca indica que la acupuntura puede reducir el dolor e incrementar la actividad en pacientes con dolor crónico. No se encuentra evidencia sobre la utilidad de la acupuntura en dolor agudo. (D).

Inyecciones epidurales de corticoides

Han mostrado acción efectiva en pacientes con dolor lumbar asociado a radiculopatía cuando se han comparado con otros métodos. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que es un método invasivo y puede tener complicaciones raras pero serias. No son de utilidad en pacientes sin radiculopatía. (D).

Inyecciones facetarias

No se encuentra evidencia concluyente sobre su efecto sobre el dolor ni en pacientes con dolor agudo ni en poblaciones crónicas. Sin embargo, pueden ser utilizadas para este último grupo de pacientes como una prueba diagnóstica y terapéutica. Presentan muy raras complicaciones. (C).

Retroalimentación (Bio-feedback)

No es útil en dolor agudo. La evidencia sobre su uso en dolor crónico es conflictiva. (C).

Escuelas de Espalda

Existe una amplia gama de conceptos de Escuelas de Espalda. Existen dos muy buenos estudios sobre la efectividad de la Escuela Sueca, especialmente des-

de el punto de vista ocupacional. Los demás estudios disponibles no permiten sacar conclusiones. Pueden ser de utilidad en el primer año de seguimiento, pero después su utilidad declina.

Tratamientos contraindicados

No se encuentra evidencia sobre la efectividad de los siguientes tratamientos para dolor lumbar o radiculopatías. En cada caso existen tratamientos más seguros y simples. Y todos ellos están asociados con riesgos potenciales o complicaciones.

Narcóticos por más de dos semanas. (CSAG, 1994 a)

El dolor que necesita narcóticos para su control debe ser estudiado cuidadosamente.

Benzodiacepinas por más de dos semanas (CSGA, 1994 a)

Tienen un riesgo alto de dependencia. Por eso su uso está muy restringido (Owen y Tyrer, 1983; Edwards y cols., 1990).

Esteroides sistémicos. (AHCPR, 1994)

Los esteroides sistémicos por vía oral son inefectivos para dolor agudo (C). Se presentan serias complicaciones con su uso prolongado, pero no con los períodos cortos de tratamiento. (D)

Tracción en cama (AHCPR, 1994)

No es efectiva.

Corsés plásticos. (CSGA, 1994 a)

No son efectivos en dolor agudo.

Subtópico 3

El dolor agudo de espalda

Objetivos específicos

1. Presentar consideraciones generales sobre el significado del dolor agudo de espalda en la consulta diaria.
2. Presentar consideraciones generales sobre diagnóstico y tratamiento.
3. Llamar la atención sobre poblaciones especiales como los pacientes con "síndromes de latigazo

cervical" y aquellos con fracturas por osteoporosis. Dolor Lumbar agudo.

El dolor agudo de espalda usualmente tiene un antecedente inmediato que el paciente identifica claramente; es un esfuerzo físico, un agache, un trauma, etc. Es muy incapacitante y genera alarma en el paciente. Sin embargo, son eventos autolimitantes y en la mayoría de los casos se controlan bien con analgésicos y programas de terapia física durante las primeras dos semanas después del evento inicial. Una cuidadosa historia clínica y un buen examen físico conducirán al diagnóstico adecuado en un 80% de los casos, incluso sin requerir exámenes radiológicos complementarios. El 20% restante de pacientes que tienden a persistir con el dolor por más de dos semanas significa un grupo en el cual se deben descartar patologías subyacentes o signos de cronificación de dolor. Estos pacientes deben ser examinados de nuevo y estudiados con exámenes radiológicos. En nuestra experiencia, la gammagrafía ósea brinda mayor información que la radiología simple y orienta hacia exámenes más complejos como la resonancia magnética y TAC, que deben ser siempre exámenes de segunda línea. No deben ser olvidados los parámetros de laboratorio, especialmente si se sospecha una infección, una enfermedad metastásica o enfermedades primarias como el mieloma múltiple o los linfomas.

El tratamiento del dolor agudo debe ser dinámico. Hasta la saciedad se ha demostrado que el viejo concepto del "reposo en cama" sólo contribuye a la aparición de los "síndromes por desuso", a la aparición de conductas dolorosas y a la cronificación del dolor. Nuestro protocolo incluye una explicación clara del cuadro clínico para darle confianza al paciente, asegurarle que nada catastrófico está ocurriendo y, que por el contrario, con medidas sencillas podría mejorar; tratamiento adecuado del dolor, recurriendo a opioides si se hace necesario; continuar sus actividades diarias a tolerancia.

Su tratamiento debe basarse en cuatro estrategias: conocimiento de la patología subyacente (enfatizar en los grupos de riesgo descritos), información al paciente, control del dolor y reacondicionamiento muscular. El conocimiento de las patologías subyacentes permitirá descartar la posibilidad de tener un dolor agudo asociado a una patología seria. El informar al paciente permitirá quitarle de encima los te-

mores y la ansiedad que siempre despierta el dolor lumbar agudo. El control del dolor, es obviamente una prioridad. De acuerdo con la información disponible, no existen razones para utilizar medicamentos distintos del paracetamol, sus combinaciones con opioides y los AINEs solos o en combinación. Por períodos fijos y no más allá de la primera semana. La dipirona es una buena alternativa teniendo en cuenta su actividad analgésica. El reacondicionamiento muscular es otro pilar importante. No incapacitar al paciente, no enviarlo a "reposo en cama"; por el contrario, mantenerlo activo, ojalá en su lugar de trabajo, con actividad "a tolerancia de dolor" por los primeros 3 o 4 días. Y luego, con incremento de la actividad física, apoyado por un programa de terapias física y ocupacional. No se requieren intervenciones psicológicas.

Los estudios paraclínicos no están indicados en las primeras 4 semanas de los síntomas. Sin embargo, si el paciente no mejora en la primera semana, deberá re-evaluarse y reorientar su diagnóstico y su programa terapéutico.

Dos poblaciones de pacientes con dolor agudo de espalda merecen especial mención, por la frecuencia de la consulta en la práctica diaria: aquellos víctimas de "síndromes de latigazo" y aquellos con dolor relacionado a fracturas por osteoporosis.

En el primer grupo debe enfatizarse la importancia de la rehabilitación precoz para evitar la cronificación; el uso del collar cervical no debe extenderse mas allá de la primera semana y el programa de reactivación muscular debe comenzar igualmente en la segunda semana después del trauma. La mayoría de pacientes que acuden a la consulta externa con signos de cronificación de dolor son aquellos tratados en forma "conservadora" con inmovilizaciones prolongadas.

En relación con el segundo grupo de pacientes mencionado, es pertinente recordar que ellos pertenecen a pacientes de avanzada edad que no necesitan de grandes fuerzas deformantes para fracturarse. Un cambio de posición en la cama, un agache, el levantar un peso, pueden ser a veces los únicos antecedentes relacionados con la aparición del dolor. En este grupo etáreo, a diferencia de los jóvenes, este dolor no puede ser considerado como de origen muscular y requiere de mayor atención en cuanto a

exámenes diagnósticos y al plan de tratamiento. Por no ser objeto del presente capítulo, no nos detendremos en los protocolos de tratamiento que manejamos para pacientes con fracturas asociadas a osteoporosis.

Subtópico 4

Dolor subagudo y Dolor crónico de espalda

Objetivos específicos

1. Presentar consideraciones generales sobre el significado del dolor sub-agudo de espalda, con los factores de cronificación.
2. Presentar consideraciones generales sobre el significado del dolor crónico de espalda en la consulta diaria.
3. Presentar consideraciones generales sobre diagnóstico y tratamiento

Dolor subagudo

En este grupo de pacientes, lo más importante es el diagnóstico de factores de riesgo para cronificación:

1. Historia previa de dolor lumbar.
2. Número total y días de incapacidad en el último año.
3. Dolor irradiado a MM II.
4. Test de Lasegue positivo.
5. Signos neurológicos.
6. Imbalances musculares.
7. Pobre preparación muscular.
8. Pobre estado físico.
9. Tabaquismo.
10. Disestrés psicológico y depresión.
11. Conducta dolorosa.
12. Bajo grado de satisfacción en el trabajo.
13. Problemas personales: alcoholismo, financieros, maritales.

14. Demandas médico-legales.
15. Actitudes y creencias acerca del dolor.
16. Búsqueda de compensaciones.
17. Refuerzo familiar o laboral para la conducta dolorosa.

Una vez diagnosticados, es necesario tratarlos. Por eso, en pacientes que tienden a cronificar dolor o en aquellos que se presentan con un dolor sub-agudo establecido, se hace necesaria la intervención psico-social.

Dolor crónico

El dolor lumbar crónico es mucho más complejo. En efecto, factores más allá de la mera nocicepción juegan un papel importante en la expresión del síntoma doloroso. Ya lo ha enfatizado John Loeser y su Escuela de Espalda de Washington (Seattle, USA) y más recientemente, Gordon Waddell. El modelo bio-fisio-psico-social propone involucrar todos los aspectos relacionados con el dolor, especialmente en sus etapas sub-agudas y crónicas.

Entre un 6% y un 10 % de pacientes adultos se presentan con dolor crónico de espalda. De ellos sólo entre 1% y 2 % tienen verdadera incapacidad secundaria al dolor, están casi permanentemente incapacitados y consumen el 80% de los recursos en estudios y tratamientos.

De por sí, constituyen un grupo muy especial, en el cual la objetivización de sus síntomas es un serio problema. Los mapas de dolor han resultado en la práctica de mucha ayuda para facilitarles a la descripción de su problema. Y también a los tratantes para poder entender las quejas. De otra parte, se impone la realización de pruebas psicométricas y de estudios sociales, laborales, familiares, etc., que permitan aproximarse de la mejor manera al diagnóstico. Y, claro, a los programas terapéuticos.

El dolor crónico de espalda puede acompañarse o no de síntomas neurológicos. En el primer grupo se pueden encontrar pacientes con artrosis facetarias, deformidades "de novo" (escoliosis degenerativas) y espondiloartropatías; en el segundo grupo es frecuente encontrar pacientes con síndromes de canal estrecho cervical y lumbar.

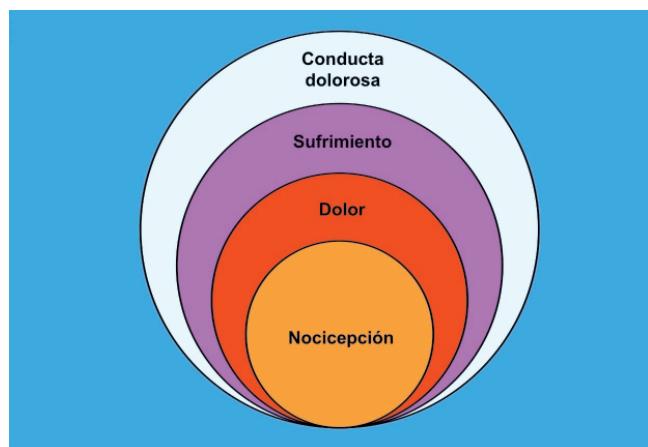


Figura 4. Modelo propuesto por Loeser y cols.

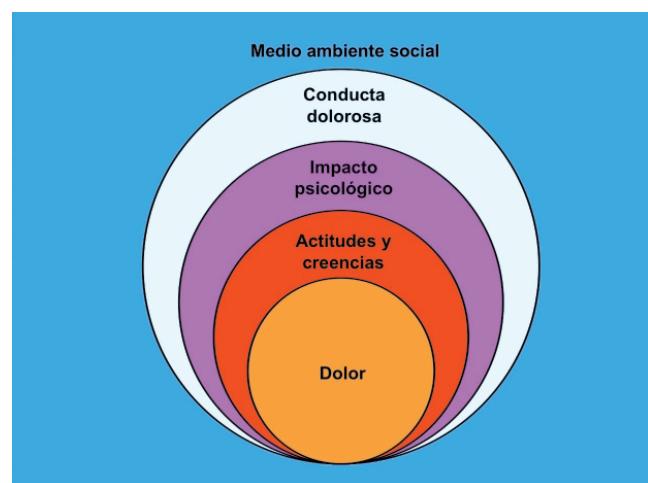


Figura 5. Modelo propuesto por Waddell.

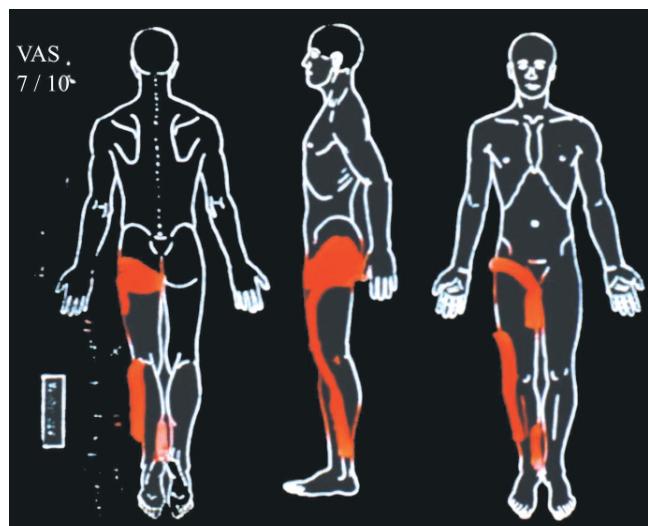


Figura 6. Mapa de Dolor de un paciente con Síndrome de Canal Estrecho. Escala Visual analógica: 7/10.



Figura 7. Mapa de Dolor de un paciente con dolor crónico. Nótese la falta de correlación con un patrón dermatómico o miotómico y la Escala Visual Análoga de 8/10.

Las articulaciones occipito-cervical y C1/C2, son frecuentemente asiento de artrosis severas como causa de dolor cervical crónico. Inyecciones facetarias guiadas por TAC pueden proporcionar alivio a estos pacientes.

Los objetivos de tratamiento en pacientes con dolor crónico son:

1. Reducir el uso inadecuado de medicamentos y procedimientos médicos invasivos.
2. Maximizar y mantener la actividad física diaria.
3. Mantener o retornar a la actividad diaria productiva, bien sea en casa o en el trabajo.
4. Incrementar la capacidad de los pacientes para manejar el dolor y los problemas asociados a él.
5. Reducir la intensidad subjetiva del dolor.
6. Reducir o detener el uso de los servicios de salud para asistencia.

7. Prestar asistencia en la resolución de conflictos médico-legales.
8. Minimizar los costos sin sacrificar la calidad de la atención.

Medicación

En pacientes con dolor crónico, no es claro el papel de la medicación. Van Tulder y cols (1996) encontraron moderada evidencia sobre la efectividad de los AINEs dados por cortos períodos de tiempo, en el alivio del dolor. Ellos sugieren que se pueden utilizar para permitir la rehabilitación. Existe poca literatura que resista la metodología de análisis propuesta sobre uso de medicación en dolor crónico de espalda. La que existe sugiere que no hay evidencia sobre el beneficio de la utilización de relajantes musculares, opioides o antidepresivos. Estos últimos pueden ser de alguna utilidad en pacientes con claros signos de depresión o con trastornos del sueño.

Las inyecciones epidurales no tienen tanto efecto como en pacientes con dolor agudo. Un estudio propio ha demostrado que la eficacia de los bloqueos epidurales en pacientes con dolor lumbar asociado a canal estrecho es menor que en pacientes con hernias discales y que su efecto es menos duradero. Asimismo, contrario a lo que sucede en dolor agudo, las manipulaciones no tienen ninguna influencia sobre el resultado final en pacientes con dolor crónico. Al igual que en dolor agudo, las tracciones, los TENS, los corsés y la retroalimentación electromiográfica, carecen de valor. La utilidad de la acupuntura es muy dudosa. Otra vez, los estudios sobre este último recurso son muy pobres desde el punto de vista metodológico.

Terapia Física: muy pocos estudios muestran efectos positivos en pacientes con dolor crónico. Es más: no existe diferencia a un año de seguimiento en pacientes que han recibido programas formales de terapia física y aquellos a quienes se recomendó un programa casero de ejercicios. Sólo en un pequeño grupo de pacientes con muy buena preparación muscular, quienes mantienen un programa diario de ejercicios.

Combinación de Terapia Física y Terapia Ocupacional: además del reacondicionamiento físico, el paciente debe recibir instrucción sobre

mecanismos posturales y ergonomía. Asimismo, debe ser hecho un análisis de su puesto de trabajo. Idealmente, el paciente debe recibir instrucción para que sea capaz de mantener un programa de actividad física diaria en casa. Los programa de Terapia Ocupacional le ayudarán a mantenerse o regresar más pronto al trabajo. Asimismo, debe ayudar al paciente con consejos vocacionales y de reacondicionamiento al trabajo.

Escuelas de Espalda: Existe evidencia de que aquellas que combinan programas de reacondicionamiento físico con modificaciones conductuales-cognoscitivas y modificaciones ocupacionales, dan buen resultado. Aquellas que solamente dan instrucción y educación al paciente no brindan tales resultados. Sin embargo, ninguna Escuela de Espalda tiene un beneficio sobre el do-

lor crónico a largo tiempo de seguimiento. Sus resultados comienzan a declinar después del año. El otro problema es la relación costo/beneficio, que ha hecho que muchas de ellas hayan sido cerradas por no ser eficaces desde el punto de vista balanza de resultados.



Figura 9. Bloqueo Facetario guiado por fluoroscopia, con artrografía previa.

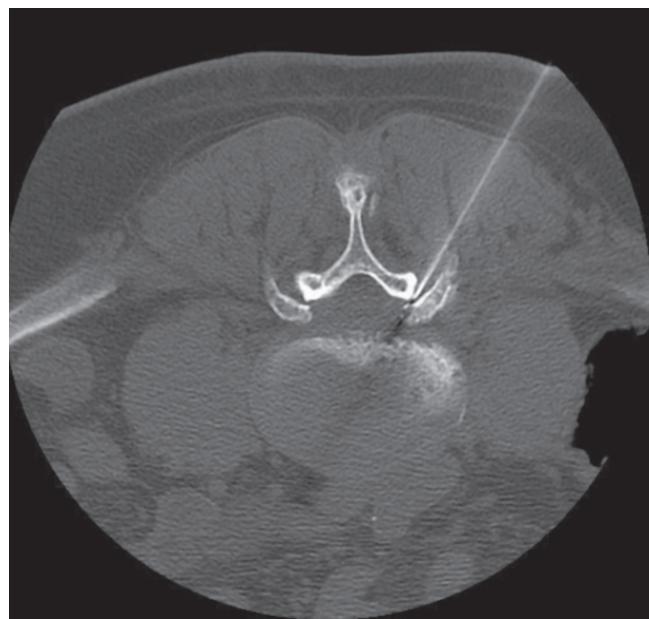


Figura 10 A. Bloqueo facetario guiado por TAC.

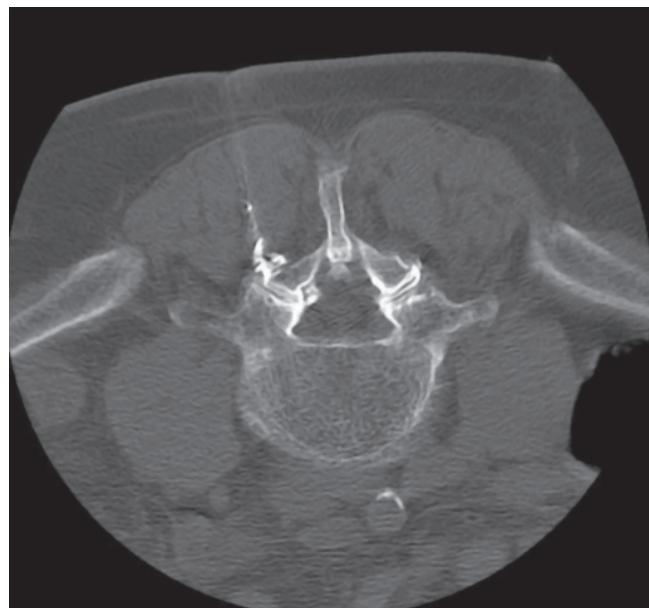


Figura 10 B. Bloqueo facetario guiado por TAC + Artrografía.

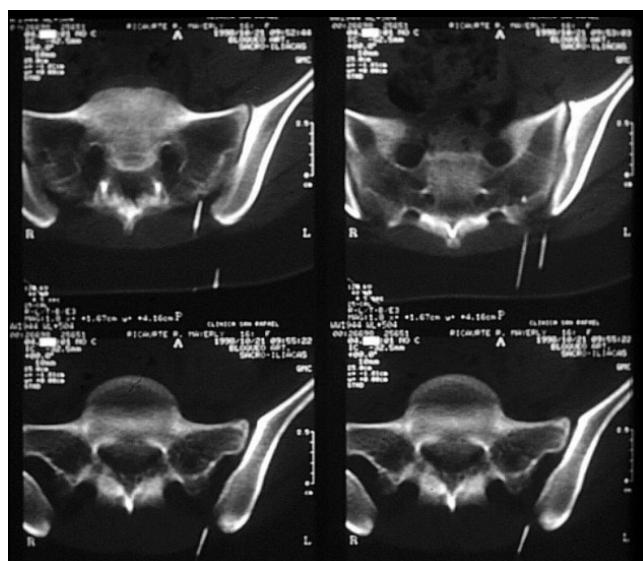


Figura 11. Bloqueo de la articulación Sacro-ilíaca. Técnica de la Doble Aguja.



Figura 13. Artrosis C1 / C2 en paciente con cervicalgia crónica.



Figura 12. Artrosis occipito – cervical en paciente con cervicalgia crónica.

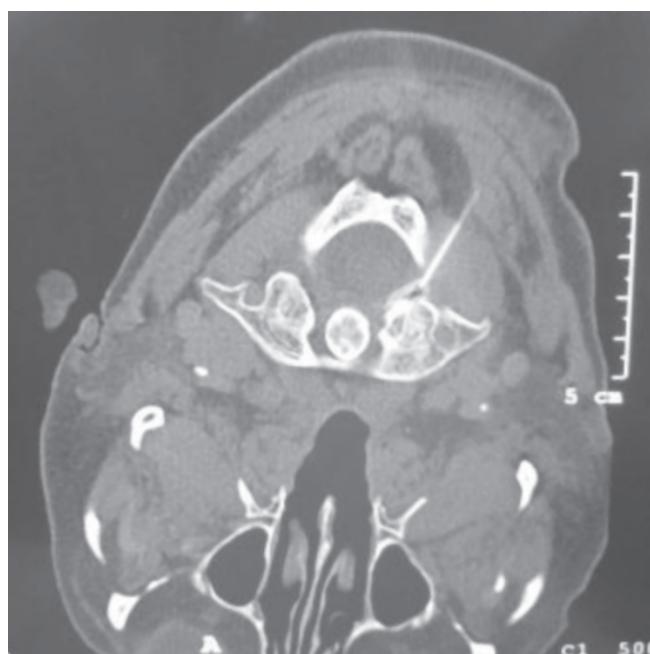


Figura 14. Bloqueo facetario C1 / C2.

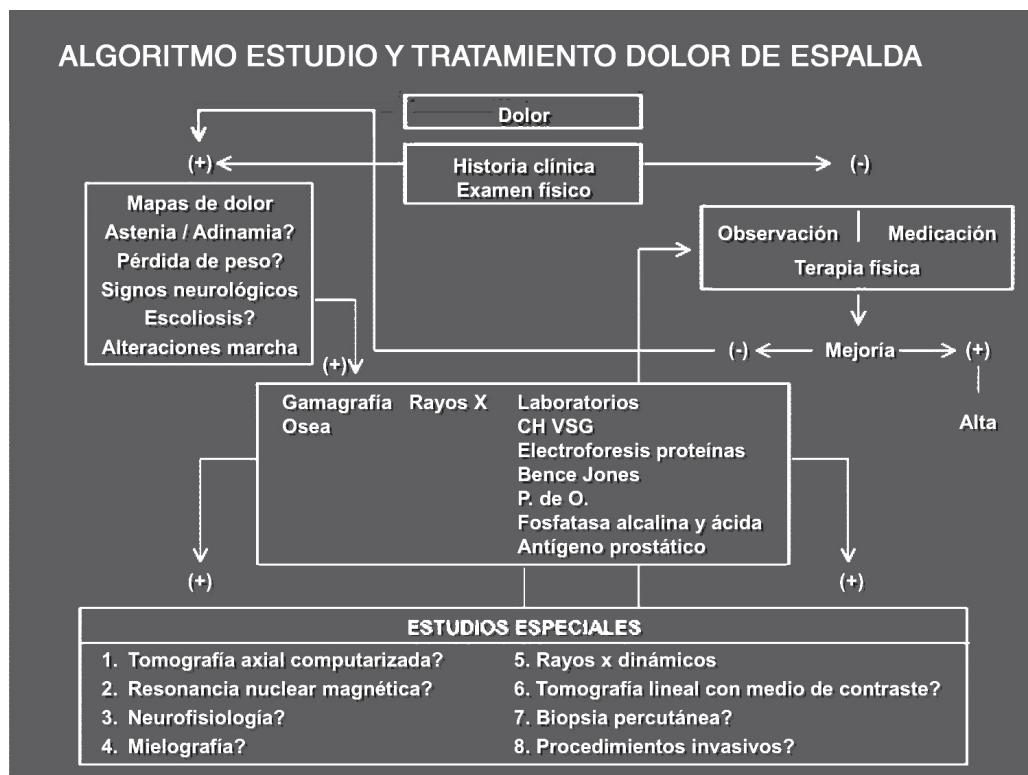
Tratamientos Psicológicos:

Existen tres Escuelas:

1. Terapéutica conductual.
2. Terapéutica conductual/cognoscitiva.
3. Terapéutica psico-fisiológica.

Obviamente, cada una de ellas clama por mejores resultados. Pero la verdad no hay clara conclusión de que una sea mejor que la otra.

Nosotros tenemos experiencia con la modificación conductual cognoscitiva y sus resultados se engloban en los resultados generales. No se practica como terapéutica única sino que hace parte de



Cuadro 1. Algoritmo para el estudio y tratamiento del Dolor de Espalda.



Cuadro 2. Algoritmo de manejo para el dolor lumbar agudo.

un contexto de grupo multidisciplinario. Pero en general, la tendencia actual es tomar aspectos de tratamiento de cada una de las tres Escuelas, cuyos hallazgos comunes son:

1. Un nuevo entendimiento de los conceptos de dolor e incapacidad.
2. Una aproximación terapéutica positiva y optimista.
3. Una meta clara para combatir la desmoralización, incrementando la confianza del paciente.
4. Terapia en grupo con aproximaciones individuales de refuerzo.
5. Participación activa y responsable de cada paciente.
6. Adquisición de estrategias, habilidades y entrenamiento.
7. Participación activa de la familia.

Tratamientos invasivos. los bloqueos periféricos y centrales deben ser utilizados en pacientes muy seleccionados y sólo como coadyuvantes para el tratamiento del dolor antes del reacondicionamiento físico. No deben ser utilizados en forma aislada sólo para manejo sintomático.

Bibliografía

1. Abenhaim L, Rossignol M, Valat J-P, Nordin M, Avouac B, Blotman F, Charlot J, Dreiser RL, Legrand E, Rozenberg S, Vautravers P, for the Paris Task Force. The role of activity in the therapeutic management of back pain report of the International Paris Task Force on Back Pain. Spine 2000;25:1S-33S.
2. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline Number 14. Acute low back problems in adults. AHCPR, US Department of Health and Human Services. Rockville, MD.
3. Alaranta H, Rytokoski U, Rissanen A y cols. Intensive physical and psychosocial training program for patients with chronic low back pain. A controlled trial. Spine 1994;19:1339-1349.
4. Berquist-Ullman M, Larson U. Acute Low back pain in industry. Acta Orthopaedica Scandinavica (supp) 1977;170:1-177.
5. Biering-Sorensen F. Physical measurements as risk indicator for low back trouble over a one-year period. Spine 1984;9:106-119.
6. Bogduk N, Derby R, April Ch y cols. Precision diagnosis of spinal pain. En Campbell J (Ed.) Pain 1996-an updated review. Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press. 1996.
7. Borkan J, Van Tulder M, Reis S, Schoene ML, Croft P, Hermoni D. Advances in the field of low back pain in primary care a report from the Fourth International Forum. Spine 2002;27:E128-E132.
8. Burton AK, Tillotson M, Main CJ, Hollis S. Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. Spine 1995;20:722-728.
9. Carey TS, Garrett JM. The relation of race to outcomes and the use of health care services for acute low back pain. Spine 2003;28(4):390-394.
10. Carr DB, Bullen BA, Skirnar GS y cols. Physical conditioning facilitates the exercise induced secretion of beta-endorphin and beta-hypoprotein in women. N. Engl J Med 1981;305:560-563.
11. Cohen JE, Goel V, Frank JW, Bombardier C, Peloso P, Guillemin F. Group interventions for people with low back pain: an overview of the Literature. Spine 1994;19:1214-1222.
12. Cohen, M. Arthralgia and Myalgia. En Campbell J (Ed.) Pain 1996-an updated review. Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press. 1996.
13. Coste J, Delecoeuillerie G, Cohen de Lara A, Le Parc JM, Paolaggi JB. Clinical Course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care. Br Med J 1994;308:577-580.
14. CSAG, 1994a. Back Pain. Clinical Standards Advisory Group report. HMSO, London.
15. CSAG 1994b. Epidemiology review: The epidemiology and cost of back pain. Annex to the CSAG Report on back pain. Clinical Standards Advisory Group Report. HMSO, London.
16. de Craen AJM, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers AJEM, Kessels AGH, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. Br Med J 1996;313:321-325.
17. Deyo RA, Diehl AK. Psychosocial predictors of disability in patients with low back pain. Journal of Reumatology 1988;15:1557-1564.
18. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? J Am Med Ass 1992;268:760-765.
19. Deyo RA. Conservative therapy for low back pain: distinguishing useful from useless therapy. JAMA 1983;250:1057-1062.
20. Edwards JG, Cantopher T, Olivieri S. Benzodiazepine dependence and the problems of withdrawal. Postgraduate Med J 66(supp 2):S27-S35.
21. Espeland A, Baerheim A, Albrektsen G, Korsbrekke K, Larsen L. Patients' Views on importance and usefulness of plain radiography for low back pain. Spine 2001;26:1356-1363.
22. Faas A. Exercise: which one are worth trying, for which patients and when? Spine 1996;21:2874-2879.
23. Flor H, Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. Pain 1992;49:221-230.
24. Fordyce WE. Behavioral methods for chronic pain and illness. Mosby, St. Louis, 1976.
25. Fritz JM, Delitto A, Erhard R. Comparison of classification-based physical therapy with therapy based on clinical practice guidelines for patients with acute low back pain: a randomized clinical trial Spine 2003;28(13):1363-1371.
26. Frymoyer, JW. Predicting disability from low back pain. Clin Orthop 1992;279:101-109.

27. Furlan AD, Clarke J, Esmail R, Sinclair S, Irvin E, Bombardier C. A critical review of reviews on the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2001;26:E155-E162.
28. Gam AN, Johannsen F. Ultrasound therapy in musculoskeletal disorders: a meta-analysis. *Pain* 1995;63:85-91.
29. Giles LGF, Muller R. Chronic spinal pain: a randomized clinical trial comparing medication, acupuncture, and spinal manipulation. *Spine* 2003;28(14): 1490-1502.
30. Gill K, Blumenthal SL. Functional results after anterior lumbar fusion at L5-S1 in patients with normal and abnormal MRI scans. *Spine* 1992;17:940-942.
31. Hagen EM, Eriksen HR, Ursin H. Does early intervention with a light mobilization program reduce long-term sick leave for low back pain? *Spine* 2000;25:1973-1976.
32. Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem MF. The Cochrane Review of bed rest for acute low back pain and sciatica. *Spine* 2000;25:2932-2939.
33. Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem MF. The Cochrane Review of Advice to stay active as a single treatment for low back pain and sciatica. *Spine* 2002;27:1736-1741.
34. Hazard RG, Fenwick JW, Kalisch SM, Redmond J, Reeves V, Reid S, Frymoyer JW. Functional restoration with behavioral support: an one year prospective study of patients with chronic low back pain. *Spine* 1989;14:157-161.
35. Hides JA, Jull GA, Richardson CA. Long-term effects of specific stabilizing exercises for first-episode low back pain. *Spine* 2001;26:E243-E248.
36. Hiebert R, Skovron ML, Nordin M, Crane M. Work restrictions and outcome of nonspecific low back pain. *Spine* 2003;28(7):722-728.
37. Hsieh CYJ, Adams AH, Tobis J, Zern C, Danielson C, Platt K, Hoehler F, Reinsch S, Rubel A. Effectiveness of four conservative treatments for subacute low back pain a randomized clinical trial. *Spine* 2002;27:1142-1148.
38. Hurri, H. The Swedish back School in chronic low back pain. Part I. Benefits. *Scandinavian J Rehab Med* 1989;21:33-40.
39. Hurwitz EL, Morgenstern H, Harber P, Kominski GF, Belin TR, Yu F, Adams AH. A Randomized trial of medical care with and without physical therapy and chiropractic care with and without physical modalities for patients with low back pain: 6-month follow-up outcomes from the ucla low back pain study. *Spine* 2002;27(20):2193-2204.
40. Karjalainen K, Malmivaara A, Mutanen P, Pohjolainen T, Roine R, Hurri H, Outcome determinants of subacute low back pain. *Spine* 2003;28(23):2634-2640.
41. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, Roine R, Jauhainen M, Hurri H, Koes B. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for subacute low back pain in working-age adults. a systematic review within the framework of the cochrane collaboration back review group. *Spine* 2001;26:262-269.
42. Karjalainen K, Malmivaara A, Pohjolainen T, Hurri H, Mutanen P, Rissanen P, Pahkajärvi H, RPT, Levon H, Karpoff H, Roine R. Mini-intervention for subacute low back pain: a randomized controlled trial. *Spine* 2003;28(6):533-540.
43. Katz M, Ju WD, Krupa DA, Sperling RS, Rodgers DB, Gertz BJ, Gimbel J, Coleman S, Fisher CH, Nabizadeh S, Borenstein D, the Vioxx Chronic Low Back Pain Study Group. Efficacy and safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain: results from two 4-week, randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind trials. *Spine* 2003;28(9):851-859.
44. Klein BJ, Radecki RT, Foris MP, MBA, Feil El, Hickey ME. Bridging the gap between science and practice in managing low back pain. a comprehensive spine care system in a health maintenance organization setting. *Spine* 2000;25:738-740.
45. Klenerman L, Slade PD, Stanley IM. The prediction of chronicity in patients with an acute attack of low back pain in a general practice setting. *Spine* 1995;20:478-484.
46. Koes BW, Scholten RJPM, Mens JMA, Bouter M. Physiotherapy exercises and back pain: a blinded review. *Br Med J* 1991;302:1572-1576.
47. Koes BW, Scholten RJPM, Mens JMA, Bouter M. Efficacy of epidural steroids injection for low back pain and sciatica: a systemic review of randomized clinical trials. *Pain* 1995;63:279-288.
48. Koes BW, Scholten RJPM, Mens JMA, Bouter M. Efficacy of NSAIDs for low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of 11 interventions. En: van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM (eds). *Low back pain in primary care: effectiveness of diagnostic and therapeutic interventions*. Institute for Research in Extramural Medicine; Amsterdam, pp. 171-190,1996b.
49. Koes BW, van den Hoogen HMM. Efficacy of bed rest and orthoses on low back pain. A review of randomized clinical trials. *European Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 1994;4:86-93.
50. Koes BW, van Tulder MW, van der Windt D, Bouter LM. The efficacy of back schools: a review of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 1994;47:851-862.
51. Koes BW, van Tulder MW, Ostelo R, Burton AK, Waddell G. Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care an international comparison. *Spine* 2001;26:2504-2513.
52. Kovacs FM, Abraira V, Zamora J, Gil del Real MT, Llobera J, Fernández C. The Kovacs-Atención Primaria Group. Correlation between pain, disability, and quality of life in patients with common low back pain. *Spine* 2004;29(2):206-210.
53. Kuslich SD, Ulstro CL. The tissue origin of low back pain and sciatica. *Orth Clin North Amer* 1991;22:181-187.
54. Leclaire R, Fortin L, Lambert R, Bergeron YM, Rossignol M. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain a placebo-controlled clinical trial to assess efficacy. *Spine* 2001;26:1411-1416.
55. Linton SJ. The challenge of preventing chronic musculoskeletal pain. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS (Eds). *Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in pain research and management, Vol. 2*. Seattle: IASP Press. 1994 pp. 149-166.
56. Linton SJ, Bauer N. Working despite pain: Factors associated with work attendance versus dysfunction, *Int J Beh Med* 1995;2:252-262.
57. Linton, SJ. Early interventions for the secondary prevention of chronic musculoskeletal pain. En: Campbell, J (Ed). *Pain* 1996- an updated review. Refresher course syllabus. Seattle: IASP Press. 1996.
58. Loeser JD. Concepts of pain. En: Stanton-Hicks M, Boas R (Eds.) *Chronic low back pain*. Amsterdam: Raven Press, 1982.
59. Loeser JD, Seres JL, Newman RI. Interdisciplinary, multimodal management of chronic pain.
60. Lutz GK, Butzlaff M, Schultz-Venrath U. Looking back on back pain: trial and error of diagnoses in the 20th century. *Spine* 2003;28(16):1899-1905.

61. Manchikanti L, Pampati V, Cash KA. Protocol for evaluation of the comparative effectiveness of percutaneous adhesiolysis and caudal epidural steroid injections in low back and/or lower extremity pain without post surgery syndrome or spinal stenosis. *Pain Physician* 2010;13(2):E91-E110.
62. McGregor AH, Hughes SPF. The Evaluation of the surgical management of nerve root compression in patients with low back pain part 2: patient expectations and satisfaction. *Spine* 2002;27:1471-1476.
63. Méndez F, Gómez-Conesa A. Postural hygiene program to prevent low back pain. *Spine* 2001;26:1280-1286.
64. Merskey H, Bogduk N (Eds.). Classification of chronic pain. descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms, 2nd ed. IASP, Seattle, 1994.
65. Miller P, Kendrick D, Bentley E, Fielding K. Cost-effectiveness of lumbar spine radiography in primary care patients with low back pain. *Spine* 2002;27(20):2291-2297.
66. Nachemson AL. Newest knowledge of low back pain. *ClinOrthop* 1992; 279: 8-20.
67. Negrini S, Politano E, Carabalona R, Mambrini A. General Practitioners' Management of low back pain impact of clinical guidelines in a non-english-speaking country. *Spine* 2001;26:2727-2734.
68. Newman MH, Gristead GL. Anterior interbody fusion for internal disc disruption. *Spine* 1992;17:831-833.
69. Niemistö L, Lahtinen-Suopanki T, Rissanen P, Lindgren KA, Sarna S, Hurri H. A Randomized trial of combined manipulation, stabilizing exercises, and physician consultation compared to physician consultation alone for chronic low back pain. *Spine* 2003;28(19):2185-2191.
70. Ochoa G, Cardona LN, Peña ME, Ríos Al, Bejarano PF, Rodríguez JM. A back school protocol in the treatment of chronic low back pain. International Fellowship Award. International Society for the Study of Lumbar Spine. Helsinki, Finland, June, 1995.
71. Ochoa G, Torres L. Epidemiología del dolor lumbar en Colombia. Trabajo presentado en el Congreso de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor. Buenos Aires, Septiembre 1996.
72. Ochoa G. (Ed.). Trauma, inflamación y dolor. Separata de las Memorias del 41er Congreso Nacional de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología.- SCCOT -. Santafé de Bogotá, Octubre 12 de 1996.
73. Ochoa G, Cleves E, Gomezese C. Inyecciones Epidurales en el tratamiento del dolor lumbar agudo y crónico. Trabajo presentado en el 3er. Congreso Internacional de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor – ACED- Santafé de Bogotá, Mayo de 1996.
74. Ochoa G, Peña ME, Tafurt MC. Un nuevo protocolo para el tratamiento dinámico del dolor lumbar agudo. Trabajo presentado en el 39º Congreso Nacional de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología – SCCOT- Santafé de Bogotá, Agosto de 1986.
75. Ochoa G. Lessons coming from the systematic use of water-soluble non ionic dye during injections to the lumbar spine. *Spine Week*. Geneve, Mayo 2008.
76. Ochoa G. Cervicalgia Crónica. Enfoque. Congreso anual del Capítulo de Columna de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología SCCOT. San Andrés Islas, Colombia. Febrero de 2010.
77. Pal P, Mangion P, Hossian MA, Diffey L. A controlled trial of continuous lumbar traction in the treatment of back pain and sciatica. *Br J Rheum* 1986;25:1181-1183.
78. Philips HC, Grant L. The evolution of chronic back pain problems: a longitudinal study. *Beh Res & Ther* 1991;29:435-441.
79. Pincus T, Vlaeyen JWS, Kendall NAS, Von Korff MR, Kalauokalani DO, Reis S. Cognitive-behavioral therapy and psychosocial factors in low back pain directions for the future. *Spine* 2002;27:E133-E138.
80. Pohjolainen T, Jekunen A, Autio L, Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the cox-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. *Spine* 2000;25:1579-1585.
81. Pransky G, Benjamin K, Hill-Fotouhi C, Fletcher KE, Himmelstein J, Katz JN. Work-related outcomes in occupational low back pain a multidimensional analysis. *Spine* 2002;27:864-870.
82. Ravenek MJ, Hughes ID, Ivanovich N, Tyrer K, Desrochers C, Klinger L, Shaw L. A systematic review of multidisciplinary outcomes in the management of chronic low back pain. *Work* 2010;35(3):349-67.
83. Ravenek MJ, Bryson-Campbell MM, Shaw L, Hughes ID. Perspectives on prevention, assessment, and rehabilitation of low back pain in work. *Work* 2010;35(3):269-282.
84. Richardson CA, Snijders CJ, Hides JA, Damen L, Pas MS, Storm J. The relation between the transversus abdominis muscles, sacroiliac joint mechanics, and low back pain. *Spine* 2002;27:399-405.
85. Rozenberg S, Delval C, Rezvani Y, Olivieri-Apicella N, Kuntz J-L, Legrand L, Valat J-P, Blotman F, Meadeb J, Rolland D, Harry S, Duplan B, Feldmann JL, Bourgeois P. Bed rest or normal activity for patients with acute low back pain a randomized controlled trial. *Spine* 2002;27:1487-1493.
86. Rosomoff HL, Green CJ, Silbret M y cols. Pain and low back rehabilitation program at the University of Miami School of Medicine. New approaches to treatment of chronic pain: a review of multidisciplinary pain clinics and pain centers. National Institute of Drug Abuse Research 36 Monograph Series 1981:92-111.
87. Rush AJ, Polatin P, Gatchel RJ. Depression and chronic low back pain establishing priorities in treatment. *Spine* 2000;25:2566-2571.
88. Scheel IB, Hagen KB, Herrin J, Oxman AD. A call for action: a randomized controlled trial of two strategies to implement active sick leave for patients with low back pain. *Spine* 2002;27:561-566.
89. Shekelle P. Spinal manipulation and mobilization for low back pain. International Forum on Primary Care Research for low back pain, Seattle, October 1995.
90. Sinclair S, Hogg-Johnson S, Mondloch MV, Shields SA. Evaluation of effectiveness of an early active intervention program for workers with soft tissue injuries. *Spine* 1997;22:2919-2931.
91. Skovron ML. Epidemiology of low back pain, Baillière's Clin Rheumatol 1992;6:559-573.
92. Spitzer WO, LeBlanc FE, Dupuis M y cols. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. (Report of the Quebec Task Force on Spinal disorders). *Spine* 12 (suppl 7S):1-59.

93. Staiger TO, Gaster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003;28(22):2540-2545.
94. Sternbach RA. Behaviour Therapy. En: Wall PD, Melzack R (eds.) *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh, Ch 3, p. 800- 805, 1984.
95. Takeyachi Y, Konno S, Otani K, Yamauchi K, Takahashi I, Suzukamo Y, Kikuchi S. Correlation of low back pain with functional status, general health perception, social participation, subjective happiness, and patient satisfaction. *Spine* 2003;28(13):1461-1466.
96. Turner JA. Educational and behavioral interventions for back pain in primary care. *Spine* 1996;21:2851-2859.
97. Turner JA, Denny MC. Do anti-depressant medication relieve chronic low back pain? *J Fam Pract* 1993;37:545-553.
98. van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of chronic low back pain. A mega-analysis of 80 randomized trials of 14 interventions. En: van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM (eds.). *Low back pain in primary care*. Institute for Research in Extramural Medicine, Amsterdam, p. 245-285, 1996.
99. van Tulder M, Ostelo R, Vlaeyen JWS, Linton SJ, Morley SJ, Assendelft WJJ. behavioral treatment for chronic low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Back Review Group *Spine* 2000;25:2688-2699.
100. Verbeek JH, van der Weide WE, van Dijk FJ. Early occupational health management of patients with back pain: a randomized controlled trial *Spine* 2002;27(17): 1844-1851.
101. Waddell G. Lessons from Low Back Pain. Simposio. 8o. Congreso Mundial de la International Association for the Study of Pain - IASP -. Vancouver, Canadá. Agosto, 1996.
102. Waddell G. A new clinical model for the treatment of low back pain. *Spine* 1987;12:632-644.
103. Waddell G, Feder G, Lewis M. Systematic reviews of bed rest and advice to stay active for acute low back pain. *Br J of Gen Practice* 1997;47:647-652.
104. Waddell G. *The Back Pain Revolution*. Primera Edición Edinburgh Churchill Livingstone, 1998 pp. 263-367.
105. Wall PD. The mechanism by which tissue damage and pain are related. En: Campbell J (Ed.) *Pain 1996-an updated review*. Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press. 1996.
106. Waxman R, Tennant A, Helliwell P. a prospective follow-up study of low back pain in the community. *Spine* 2000;25:2085-2090.
107. Weiner SS, Nordin M. Prevention and management of chronic back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(2):267-279.
108. Whitfill T, Haggard R, Biernar SM, Pransky G, Hassett RG, Gatchel RJ. Early intervention options for acute low back pain patients: a randomized clinical trial with one-year follow-up outcomes. *J Occup Rehabil* Apr. 2010.
109. Yelland MJ, Glasziou PP, Bogduk N, Schluter PJ, McKernon M. Prolotherapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial. *Spine* 2004; 29(1):9-16.

Neuralgia herpética y posherpética estado del arte

Jorge Daza Barriga*, Andrés Córdoba Sánchez**

Resumen

La incidencia global de Herpes Zóster es de aproximadamente 3 de cada 1000 personas por año y más de 10 por 1000 personas por año en los mayores de 80 años; la neuralgia postherpética (NPH) es una complicación debilitante común del Herpes Zóster, especialmente en aquellos pacientes mayores de 50 años, en quienes se observen síntomas prodrómicos con erupción cutánea y dolor intenso. Por ello, la utilización de los antivirales es gran utilidad ante estas señales, no sólo para prevenir la NPH, sino también para controlar eficazmente los síntomas.

Es indiscutible la necesidad de educar al equipo de salud, especialmente a los proveedores de atención primaria, y a la población en general acerca de los beneficios de la terapia farmacológica adecuada y oportuna en los pacientes con Herpes Zóster.

Introducción

El Herpes Zóster es una infección aguda de los ganglios de las raíces dorsales y de la piel, ocasionada por una reactivación del virus de la Varicela-Zóster, que ocasiona la Varicela en la niñez, en la que el virus después de la fase aguda o sub-aguda se anida en los ganglios geniculados, de Gasser y de las raíces dorsales, en los que reside de manera inactiva durante muchos años y reaparece al disminuir las de-

fensas inmunológicas por la edad o cualquier otra condición que abata el sistema inmune. En esa fase de reactivación aparece la erupción vesicular en el trayecto del nervio, acompañada de dolor en la fase aguda e, incluso, después de que se disipa la erupción. Esta condición es la denominada neuralgia herpética y post-herpética.

El virus Varicela-Zóster (VZV) causa dos enfermedades clínicas distintas. Varicela, que es la infección primaria y el resultado de la exposición de una persona susceptible al virus. El patógeno es el virus Herpes humano-3 (VHH-3), también conocido como VZ. La Varicela es omnipresente y extremadamente contagiosa, pero en su mayor parte es una enfermedad benigna caracterizada por una erupción exantemática generalizada. Se presenta estacionalmente y en las epidemias. La otra forma es la recurrencia de la infección, que resulta en un fenómeno más local conocido como Herpes Zóster (HZ). A menudo referido como "culebrilla", es una infección común entre los ancianos. Dos vacunas vivas atenuadas para la prevención de la Varicela y el Herpes Zóster están disponibles en el mercado. La vacunación se recomienda para uso en niños sanos y en adultos susceptibles para prevenir la Varicela. Del mismo modo, la vacuna contra el HZ se recomienda para adultos mayores de 60 años de edad para disminuir el impacto de la morbilidad de enfermedad y la incidencia global de HZ. La incidencia de la Varicela se ha reducido enormemente con la vacunación generalizada. Se estima que hay aproximadamente 1.000.000 de casos de HZ anualmente en los Estados Unidos, que se traducen en más de 2 millones de visitas al médico por año. Probablemente esta aproximación es una subestimación de la aparición de la enfermedad. Muchas de estas personas necesitan seguimiento a largo plazo para atención médica por la NPH, que es la principal complicación del HZ; se estima que más de la mitad de las personas mayores de 60 años con HZ desarrollarán NPH⁽¹⁾.

* Médico Neurólogo. Internista. Educador Médico. Ex Presidente Asociación Colombiana de Neurología. Ex Jefe de Educación Médica de la Universidad Libre. Presidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). Profesor titular de Pregrado y Posgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. Coordinador de la Unidad de Neurología del Hospital Universitario ESE CARI ALTA COMPLEJIDAD de Barranquilla. Contacto: jorgedaza@hotmail.com

** Residente III de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. Contacto: andresc9s@yahoo.com

Historia

El HZ ha sido reconocido desde tiempos remotos como una entidad clínica única debido a la erupción vesicular en un dermatoma. Sin embargo, la Varicela a menudo se confunde con la viruela⁽²⁾. Así, en 1767 Heberden describió por primera vez las diferencias clínicas entre viruela y Varicela⁽³⁾. En 1831, Richard Bright, quien relacionó de manera correcta la distribución característica del exantema del zóster con la afección de los nervios segmentarios, reconoció por primera vez la dependencia entre el Herpes Zóster (HZ) y el ganglio de la raíz dorsal. En 1862, Von Baresprung demostró en la necropsia la lesión de los ganglios de la raíz dorsal y los nervios sensitivos aferentes⁽⁴⁾. En 1875, Steiner transmitió con éxito el VVZ, mediante la inoculación del líquido vesicular de una persona que sufría de Varicela a "voluntarios"⁽⁵⁾. El carácter infeccioso de VVZ fue definido por von Bocay, que observó la Varicela en las personas que tuvieron contacto cercano con otras personas que sufren HZ; también describió correctamente el período medio de incubación para el desarrollo de la Varicela en pacientes susceptibles^(6,7). Kundratitz, en 1925, demostró que la inoculación de líquido vesicular de los pacientes con HZ en personas susceptibles producía la Varicela⁽⁸⁾. Observaciones similares fueron reportadas por Brunsgaard⁽⁹⁾. En 1927, Lewis y Marvin plantearon que el virus que producía el daño en el ganglio de la raíz se extiende a lo largo de las fibras sensitivas hacia la piel, con lo cual se establece un cambio inflamatorio definido⁽⁴⁾.

En 1943, Garland sugiere que el HZ es la consecuencia de la reactivación de VVZ latente⁽¹⁰⁾. Desde principios del siglo XX las similitudes en las características histopatológicas de lesiones de la piel y en los estudios epidemiológicos e inmunológicos indican que la Varicela y el HZ fueron causados por el mismo agente^(11,12). Tyzzer describió las características histopatológicas de las lesiones de la piel derivadas de infecciones por VVZ y tomó nota de la aparición de inclusiones intranucleares y células gigantes multinucleadas⁽¹³⁾. Estas descripciones procedían de estudios histológicos realizados en muestras de biopsia de piel de una serie que se obtuvo durante la primera semana de enfermedad. La descripción histopatológica fue amplificada por Lipschutz en 1921⁽¹⁴⁾. En los decenios de 1950 y 1960, Hope-Simpson sugirió que el zoster representaba la reactivación del virus latente de VVZ⁽⁴⁾.

El aislamiento de VVZ en 1958 permitió una definición de la biología de este virus. Aislamientos virales de pacientes con Varicela o HZ demostraron cambios similares en el cultivo de tejidos, específicamente la aparición de inclusiones intranucleares eosinófilos y células gigantes multinucleadas. En conjunto, estos datos proporcionan una aceptación universal de que ambas enfermedades fueron causadas por VVZ. En 1958, Weller y sus colegas establecieron que no había diferencias biológicas ni inmunológicas entre los agentes virales aislados de pacientes con estas dos entidades clínicas⁽¹²⁾. Estudios posteriores mostraron su identidad mediante rigurosos métodos bioquímicos. El ADN del virus de pacientes con Varicela, quienes posteriormente desarrollaron HZ, fue examinado por el análisis de restricción endonucleasa y la identidad molecular de estos dos virus fue verificada^(15,16).

Fisiopatología

Características virales: VVZ es un miembro de la familia Herpesviridae y comparte características estructurales con los otros miembros de la familia. El virus tiene una simetría icosaédrica y en el centro ADN de doble cadena con una envoltura alrededor. El tamaño del virus es de aproximadamente 150 a 200 μm y tiene una envoltura lipídica sobre picos de glicoproteína⁽¹⁷⁾. La cápside desnuda tiene un diámetro de aproximadamente 90 a 95 μm ⁽¹⁸⁾. El ADN contiene 125.000 pares de bases, o aproximadamente el 80 megadaltons y codifica alrededor de 75 proteínas. La organización del genoma viral es similar a la de otros virus Herpes. Hay una región única larga (105-KB) y otra única corta (5,2 kb) en el genoma viral. Cada secuencia única contiene secuencias repetidas terminales. Con la replicación, la región única corta puede invertirse sobre sí misma y dar lugar a dos formas isoméricas⁽¹⁹⁾. Cinco familias de las glicoproteínas VVZ (gp) han sido identificadas: gpl, gpII, gpIII, gpIV y gpV. En el virus del Herpes simple (VHS) los homólogos son GE, GB, GH, US7 y GC, respectivamente. La infectividad viral puede ser neutralizada por anticuerpos monoclonales dirigidos contra gpl, gpII y gpIII. Estas glicoproteínas han sido objeto de interés, de investigación intensa, ya que representan los principales marcadores de la respuesta inmune humoral y mediada por células.

Sólo viriones envueltos son infecciosos, lo que puede explicar la inestabilidad del VVZ. Por otra par-

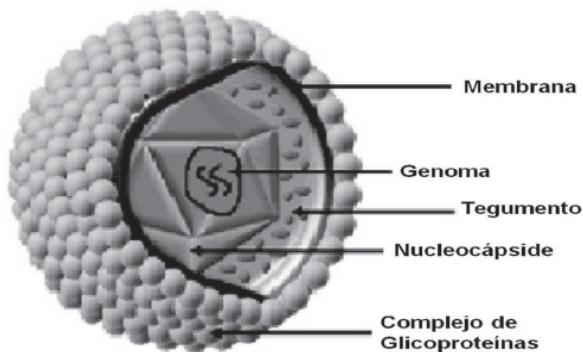


Figura 1A. Composición del virus del Herpes Zóster, modificado de la Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición Monterrey, N.L. México. respin@faspyn.uanl.mx

Figura 1B. Microscopía electrónica del Virus Varicela Zóster.

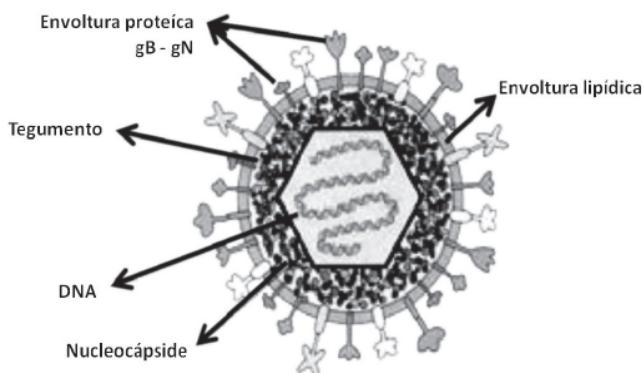


Figura 1C. Componentes del Virus Herpes Zóster.

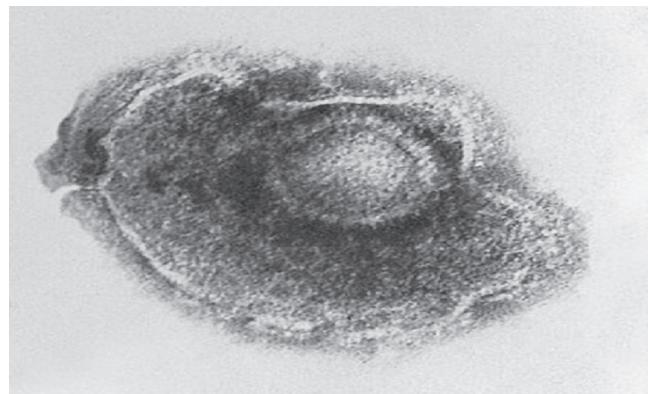
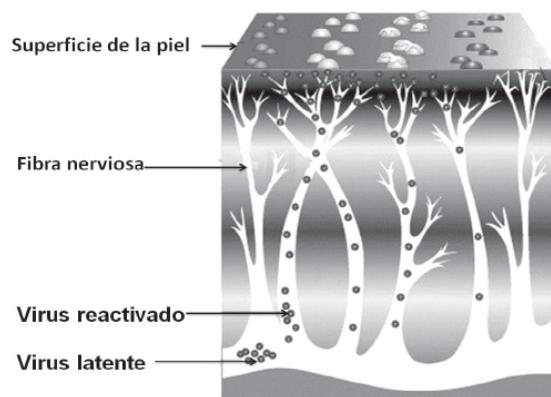


Figura 1D. Reactivación del Virus Varicela Zóster, migración y erupción con el consiguiente cuadro agudo.



te, la envoltura es sensible a los detergentes, éter y el aire seco. VVZ está altamente asociado con las células y se extiende de célula a célula por contacto directo. El virus puede ser aislado en una variedad de sistemas de cultivo continuo y discontinuo de células de origen humano y simio. Aproximadamente, 8 a 10 horas después de la infección el virus puede ser detectado por inmunofluorescencia específica en las células adyacentes al foco inicial de la infección. Esto es paralelo a la observación microscópica de la difusión radial del proceso citopatológico. Los estudios de microscopía electrónica demuestran la aparición de partículas virales inmaduras dentro de las 12 horas del inicio de la infección. Al igual que con el VHS, la cápside desnuda adquiere su envoltura de la membrana nuclear al ser liberado en el espacio perinuclear, donde forma grandes vacuolas. El virus es luego ex-

tendido a las células adyacentes después de la fusión de las membranas plasmáticas⁽¹⁾.

Proceso de transmisión: es probable que la transmisión sea por vía respiratoria, ya que se replica en la nasofaringe o el tracto respiratorio superior seguido por la replicación localizada en un lugar no definido, lo que conduce a la siembra en el sistema retículo endotelial y, en última instancia, a la viremia. La aparición de la viremia en los pacientes con Varicela es apoyada por la difusión y dispersión de las lesiones de la piel y puede ser verificada en casos seleccionados por la recuperación del virus en la sangre⁽²⁰⁾. El mecanismo exacto por el cual ocurre la reactivación del VZV es desconocido. La Varicela se presenta en personas susceptibles y que están expuestas al virus después del contacto personal cercano. Los hallazgos

histopatológicos en las infecciones humanas por VVZ, Varicela o Herpes Zóster, son prácticamente idénticos. Las vesículas comprometen el corion o dermis. Como la replicación vírica progresiva, las células epiteliales sufren cambios degenerativos que se caracterizan por forma de globo, con la subsiguiente transformación a células gigantes multinucleadas y aparición de eosinófilos prominentes e inclusiones intranucleares. En circunstancias inusuales, pueden aparecer necrosis y hemorragia en la parte superior de la dermis. A medida que evoluciona la vesícula, el líquido se torna opaco como consecuencia de la aparición de leucocitos polimorfonucleares, células degeneradas y fibrina. En última instancia, ya sea que ocurra la ruptura de las vesículas con la liberación de fluido infeccioso, o bien el líquido se reabsorbe poco a poco⁽¹⁾. Después de la fase aguda, el virus entra en el sistema nervioso sensorial, donde permanece; no es claro cómo ocurre la reactivación, puesto que no se conoce si el virus permanece en las neuronas o en las células satélites. Éste se alberga en los ganglios geniculado, del trigémino o de la raíz dorsal y permanece latente durante muchos años. En la reactivación parece estar implicada la disfunción del sistema inmune celular, que con la edad avanzada o estados inmunocomprometidos, el virus se reactiva y ocurre una erupción.

Se propone el siguiente mecanismo como el más probable: durante la infección por Varicela, el virus pasa desde las lesiones de la piel y de las mucosas a las terminaciones nerviosas sensoriales contiguas. Es transportado centrípetamente a través de las fibras sensoriales hasta los ganglios sensitivos.

En el ganglio se inicia el periodo de infección latente permaneciendo el virus silente; en esta fase el virus no ejerce una actividad infecciosa y no se multiplica, pero mantiene su capacidad para reinfectar^(21,22). Aunque la infección por virus de la Varicela Zóster puede alcanzar los ganglios sensoriales a través de la vía sanguínea durante el curso de la viremia primaria o secundaria de la Varicela, sólo la ruta neural explica de forma sencilla la coincidencia entre el patrón anatómico de la incidencia de zoster en la vida tardía, con la distribución del rash de la Varicela. Cuando el virus latente se vuelve infeccioso, no ocurre aparentemente nada perceptible. La dosis minuto de virus infeccioso se neutraliza rápidamente por los anticuerpos circulantes o bien es destruida por la respuesta inmunitaria celular antes de que infecte otras

células y se multiplique lo suficiente como para occasionar un daño perceptible.

La pequeña cantidad de antígeno vírico liberado a la sangre durante estas recaídas controladas estimula la respuesta inmune del huésped incrementando su nivel de resistencia^(23,24). Ocurre algo similar en el nivel de resistencia del huésped tras el contacto con un paciente con Varicela, reflejando una reinfección subclínica exógena^(25,26). Cuando la resistencia del huésped disminuye por debajo del nivel crítico, el virus reactivado no puede ser controlado y la siguiente reversión o intento de recaída tiene éxito. El virus se multiplica y crece dentro del ganglio sensitivo y da lugar a una necrosis neuronal y a una inflamación muy intensa; un proceso que se acompaña habitualmente de una neuralgia severa.

La infección por virus de la Varicela Zóster se extiende antidiádicamente hacia la parte distal del nervio sensorial, dando lugar a una neuritis muy intensa. Se liberan los virus alrededor de las terminaciones nerviosas sensoriales en la piel, provocando grupos arracimados de vesículas características del Herpes Zóster, que se caracteriza clínicamente por la presencia de dolor a lo largo de un dermatoma que precede 48-72 horas a la aparición de vesículas agrupadas en esa zona. Incluso, después de que desaparezca la erupción aguda, el dolor puede persistir o recurrir en las zonas afectadas por Herpes Zóster. Esta condición se conoce como neuralgia postherpética (NPH). Algunos pacientes con NPH parecen tener una función anormal de los nociceptores mielinizados con pérdida de sensibilidad (generalmente mínima). El dolor y los sistemas de detección de temperatura son hipersensibles a la estimulación mecánica conduciendo a dolor (alodinia).

La alodinia puede estar relacionada con la formación de nuevas conexiones que involucran las neuronas de transmisión central del dolor. Otros pacientes con NPH pueden tener intenso dolor espontáneo, sin alodinia, posiblemente secundario a una actividad espontánea aumentada en algunas neuronas centrales desaferrisadas o reorganización de las conexiones centrales. Un desequilibrio que implica la pérdida de grandes fibras inhibitorias y un número mayor o igual de las pequeñas fibras de excitación, se ha sugerido. Esta entrada en el asta dorsal de las neuronas anormales desaferrisadas e hipersensibles apoya la observación clínica de que

ambas zonas, central y periférica, están involucradas en la producción de dolor⁽²⁷⁾.

La preferencia que el virus tiene por el estrato córneo aún no se conoce. Diferentes hipótesis se refieren a la manera como el virus recibe la cubierta cuando se transporta por la piel. Con intención de documentar cómo viaja el virus de la Varicela Zóster desde el núcleo de la célula huésped hasta la parte externa de la membrana, se infectaron las células de melanoma y se procesaron por microscopía de transmisión electrónica a intervalos crecientes tras la infección. De acuerdo con las observaciones por microscopía se especula la siguiente secuencia de acontecimientos:

1. Las nucleocápsides atraviesan la membrana nuclear y adquieren una cubierta, tras lo cual se observan en el retículo endoplásmico.
2. Los viriones cubiertos en las vacuolas se transportan al citoplasma.
3. Las vacuolas contenidas de partículas cubiertas adquieren las glicoproteínas virales por fusión con las vesículas derivadas del Golgi.
4. Luego estos viriones se fusionan con la membrana plasmática y aparecen las partículas en la superficie de las células infectadas⁽²⁸⁾.

La extensión proximal de la infección ganglionar a lo largo de la raíz nerviosa posterior hacia las meninges y la médula, da lugar a una leptomeningitis local, una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y una mielitis segmentaria. La infección de las neuronas motoras en el cuerno anterior y la inflamación de la raíz nerviosa anterior dan lugar al desarrollo de parálisis generalizada provocada por HZ.

Epidemiología

La Varicela es una infección común de la infancia y afecta a ambos géneros por igual y a la gente de todas las razas. En cierta medida, el virus es endémico en la población general. Sin embargo, se convierte en epidemia entre las personas susceptibles durante los períodos estacionales de fines de invierno y primavera. El contacto íntimo parece ser el factor determinante para la transmisión⁽²⁹⁾.

En general, la Varicela es una enfermedad de la infancia debido a que el 90% de los casos ocurren en

niños menores de 13 años. Normalmente el virus se introduce en escolares o en niños susceptibles de edad preescolar. Según estudios realizados, aproximadamente el 10% de las personas mayores de 15 años se consideran susceptibles a la infección por VVZ. El período de incubación es considerado entre 14 y 15 días, pero la enfermedad puede aparecer dentro de un rango de 10 a 20 días.

Las tasas de ataque secundario entre los hermanos sensibles dentro de una casa, oscilan entre el 70% y el 90%. Los pacientes son infecciosos durante un período aproximado de 48 horas antes del período de formación de vesículas y de 4 a 5 días posteriores, y hasta cuando todas las vesículas forman costras. Aunque la Varicela entre los niños existe en todo el mundo, en los adultos que residen en las regiones tropicales es más frecuente que en los residentes de otras zonas geográficas.

Esta condición no es fatal, pero se afecta la calidad de vida de quienes la padecen. El mayor factor de riesgo es la edad avanzada, especialmente en países en vía de desarrollo. En un estudio de Watson se encuentra que en pacientes mayores de 60 años que desarrollan Herpes Zóster el 60% hacen neuralgia post-herpética y se incrementa con la edad, cuando a los 70 años el 75% desarrollan la neuralgia. No existe predilección por sexos.

En cuanto a la epidemiología del HZ, es algo diferente de la Varicela; el VVZ característicamente se hace latente después de la infección primaria en los ganglios de la raíz dorsal. Conduce a la reactivación del HZ, una enfermedad esporádica.

La incidencia anual en Estados Unidos es de 4 x 1000; en Europa es de 3 x 1000 por año y más de 10 x 1000 personas en mayores de 80 años. La Organización Mundial de la Salud reveló que en los Estados Unidos se presentaron 1075 casos entre 1990 y 1992, con las siguientes características:

- La incidencia fue de 215 casos por cada 100.000 personas por año.
- Pacientes de mayor edad tienen en mayor riesgo de presentar Herpes Zóster (1424 casos por cada 100.000 personas por año para la edad mayores de 75 años).
- Menos del 5% de los casos fueron niños y adolescentes más jóvenes.

- Tres de cada 4 pacientes con Herpes Zóster recurrentes eran VIH positivos.

En el resto del mundo acontecen anualmente entre 200 a 300 mil casos y es más frecuente en la tercera edad. Se ha encontrado el ADN del virus en los ganglios dorsales en personas mayores de 60 años sin que hubiesen presentado sintomatología herpética alguna. Se calcula que en el año 2030 la población afectada por este virus será del 21,8% (65,5 millones de personas). El número de casos anuales se ha incrementado notablemente, lo cual obliga a emprender campañas educativas para la prevención, el diagnóstico precoz y el manejo efectivo en la fase aguda de esta enfermedad.

El HZ es una enfermedad que se produce en todas las edades, pero afecta alrededor del 20% o más de la población general, principalmente a los ancianos^(30,31). El HZ se presenta en personas seropositivas para VVZ o en los que han tenido la Varicela. La reactivación parece depender de un equilibrio entre el virus y los factores del huésped. La mayoría de los pacientes que desarrollan HZ, lo hace sin antecedentes de exposición a otras personas con la infección por VVZ en el momento de la aparición de lesiones. La mayor incidencia de la enfermedad varía entre 5 y 10 casos por 1000 personas mayores de 60 años⁽¹⁵⁾. Aproximadamente el 4% de los pacientes sufren un segundo episodio de HZ. Sin embargo, la recurrencia de las lesiones generalmente son causadas por el HSV. Las personas inmunocomprometidas tienen una mayor incidencia de la Varicela y de HZ^(32,33).

En Estados Unidos la frecuencia de presentación de NPH un mes después de la aparición del HZ es 9%-14.3%; a los 3 meses es de aproximadamente 5%; en 1 año el 3% sigue padeciendo dolor severo. La historia familiar como factor de riesgo para el HZ se ha descrito. Los pacientes con HZ son más propensos a tener parientes consanguíneos con HZ. Un estudio de Islandia demostró variaciones en el riesgo de NPH asociados con diferentes grupos de edad. Ninguno de los pacientes menores de 50 años presentó el dolor intenso en algún momento. Los pacientes mayores de 60 años presentaron el dolor severo: 6% a 1 mes y 4% a los 3 meses del inicio del HZ.

Morbimortalidad

La complicación más severa y frecuente del Herpes Zóster, es la neuralgia postherpética, con un do-

lor que persiste durante más de un mes de la resolución de la erupción vesicular. Esta complicación es más frecuente en pacientes mayores de 50 años. Se presenta entre el 9% y 14,3% de la fase aguda; a los tres meses entre el 5% y 3%, continúan presentando dolor severo secundario. La neuralgia postherpética puede desarrollarse como una continuación del dolor que acompaña al Zóster, o se puede desarrollar después de la resolución aparente de la inicial reactivación del Herpes Zóster. El dolor de la neuralgia postherpética generalmente se resuelve en 6 meses. Sin embargo, el 1% de los pacientes continúan con el dolor durante un año o más.

El Herpes Zóster puede estar asociado a una infección bacteriana secundaria en el sitio de la erupción (normalmente por estreptococos o estafilococos).

El Herpes Zóster en la rama oftálmica del nervio trigémino puede estar asociado con conjuntivitis, queratitis, ulceración de la córnea, iridociclitis, glaucoma y ceguera.

Las complicaciones del síndrome de Ramsay Hunt (Zóster en los nervios craneales V, IX y X) pueden incluir el nervio facial periférico, debilidad facial y sordera.

Meningoencefalitis secundaria al Herpes Zóster se observa más en pacientes inmuno-deprimidos que en los pacientes inmuno-competentes. Otras complicaciones pueden incluir mielitis del SNC, parálisis de pares craneales y vasculitis granulomatosa, la cual puede llevar a un evento cerebro-vascular.

El Zóster diseminado puede observarse en pacientes inmunocomprometidos. En tales casos, la diseminación hematogena puede comprometer múltiples dermatomas. La afectación visceral puede también ocurrir, al igual que la afectación sistémica, situación que puede llevar a la muerte debido a encefalitis, hepatitis o neumonitis.

Presentación clínica

El HZ se caracteriza por una erupción vesicular unilateral con una distribución por dermatomas; las áreas del trigémino, torácica y lumbar son las más afectadas. Es muy raro que las lesiones aparezcan por debajo de los codos y las rodillas. La distribución de la lesión no supera la línea media y se limita, en general, al área de piel inervada por el ganglio sen-



Figura 2A. Herpes Zóster Agudo: Síndrome de Ramsey Hunt. Obsérvese las vesículas auriculares.

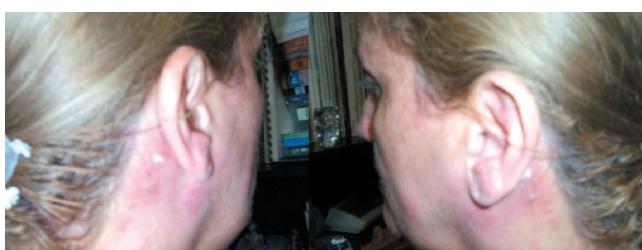


Figura 2B. Herpes Zóster Subagudo: Distribución raíces C1 C2. Cuadro Clínico de > 5 días de evolución.

sorial afectado, pudiéndose alterar entre uno y tres dermatomas. El HZ puede comprometer los párpados cuando se afecta la primera o segunda ramas del quinto nervio par craneal, pero el HZ oftálmico es una condición que amenaza la visión. Aunque se dice que las lesiones en la punta de la nariz son presagio de lesiones en la córnea, la ausencia de lesiones en la piel no garantiza la preservación corneal. La queratitis puede ser seguida por iridociclitis severa, glaucoma secundario o queratitis neuroparalítica. Una consulta oftalmológica debe ser solicitada en cualquier paciente con sospecha de HZ oftálmico⁽¹⁾. El HZ suele padecerse una única vez, tan sólo del 1% al 5% de los enfermos vuelven a presentarlo otra vez y menos del 1% lo padece más de dos veces. La recidiva suele afectar al mismo dermatoma⁽⁴⁾.

La aparición de la enfermedad se anuncia por el dolor en el dermatoma, que precede a las lesiones en unas 48 a 72 horas (neuralgia herpética). Puede ser constante o intermitente y se localiza en un dermatoma de forma unilateral. Varía desde una mayor sensibilidad al tacto o disestesias, que son más frecuentes en el paciente más joven, hasta dolor intenso mantenido o intermitente, más frecuente en el anciano; el dolor precede normalmente a la aparición de las lesiones. Los síntomas constitucionales,

como febrícula, linfadenopatía, malestar general, fotofobia y cefalea, de forma concomitante, son infrecuentes y se observan sobre todo en niños. En general, estos preceden a la erupción en 1 ó 2 días. Al principio del curso de la enfermedad aparecen lesiones eritematosas, maculopapulares que evolucionan rápidamente a una erupción vesicular. Las vesículas pueden unirse para formar lesiones ampollosas. En el huésped normal, estas lesiones continúan formándose durante un período de 3 a 5 días, con una duración total de la enfermedad de 10 a 15 días. Sin embargo, puede tardar hasta 1 mes antes de que la piel vuelva a la normalidad.

Se han identificado tres fases en la infección por HZ, identificadas como:

- **Prodrómica**
- **Fase Aguda** (desde el inicio del exantema hasta la curación)
- **Neuralgia Postherpética (NPH).** Esta complicación se caracteriza por tres tipos de dolor:
 - **Dolor profundo**, espontáneo quemante.
 - **Dolor espontáneo intermitente**, lancinante o punzante.
 - **Dolor disestésico**, provocado por estímulos normalmente inocuos, como el tacto leve o la exposición al frío (alodinia) y que duran mucho más tiempo que el estímulo (hiperpatía).

Las manifestaciones cutáneas inusuales del HZ, además del HZ oftálmico, incluyen la participación de la rama maxilar o mandibular del nervio trigémino, que se traduce en la manifestación intra-oral con lesiones en el paladar, fosa amigdalina, el suelo de la boca y la lengua. Cuando se afecta el ganglio geniculado, el síndrome de Ramsay Hunt se puede producir con dolor y vesículas en el conducto auditivo externo, la pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua y la parálisis facial ipsilateral. No existen factores conocidos responsables de la precipitación de los episodios de HZ. Si el HZ se produce en los niños, el curso es generalmente benigno y no se asocia con dolor o malestar progresivo.

Entre las complicaciones del HZ (oftálmicas, esplácnicas, cerebrales, motoras), la más común en

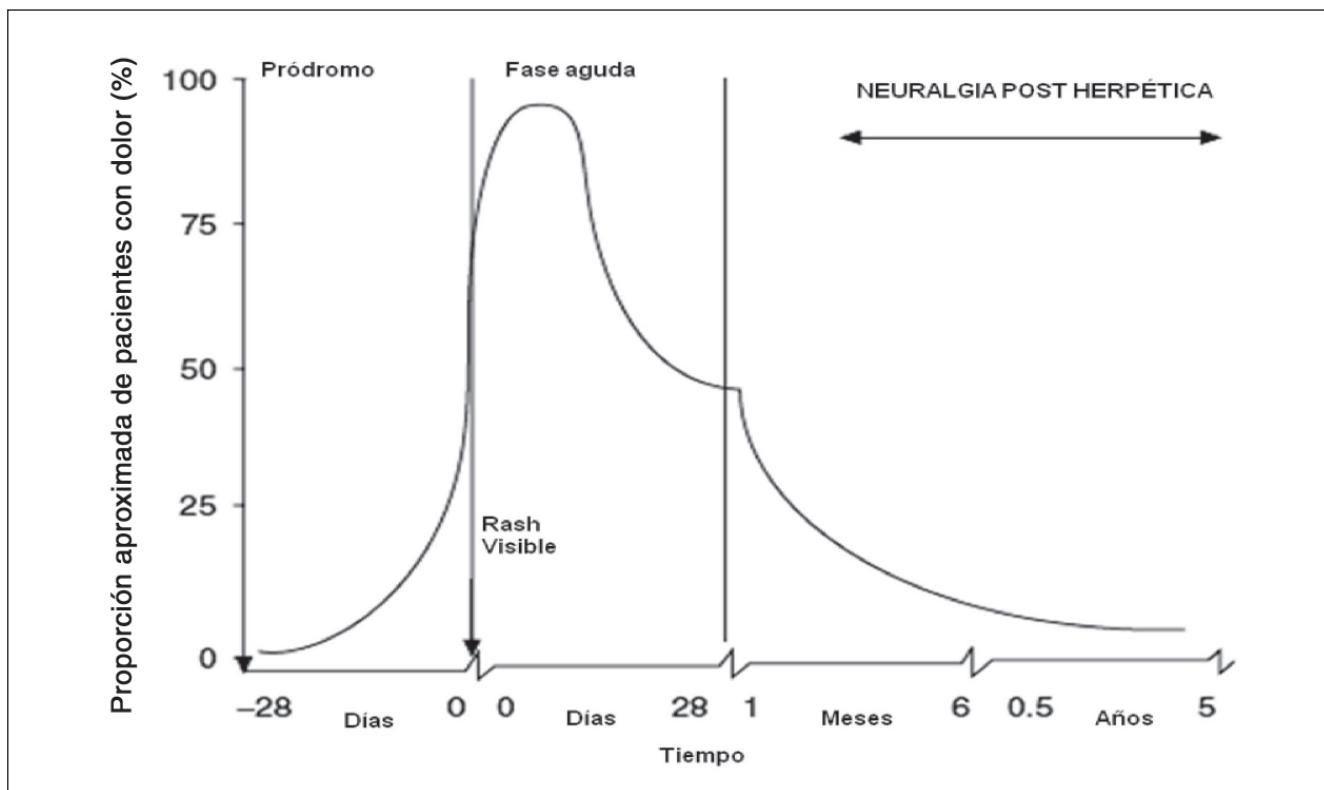


Figura 2. Herpes Zóster, asociado al dolor. Modificada de Johnson RW. The future of predictors, prevention, and therapy in postherpetic neuralgia. Neurology 1995;45 suppl.8: S70-S2.

adultos inmunocompetentes es la NPH, definida como el dolor que continúa meses o años después de que el rash se ha curado.

Los factores de riesgo más evidentes para padecer NPH son la edad avanzada, dolor severísimo durante el episodio agudo, rash severo y dolor prodrómico en el dermatoma afectado antes de la aparición de las vesículas. Los pacientes con todos esos factores tienen entre un 50% y 75% de riesgo de persistir con dolor seis meses después de haber aparecido el exantema. Más del 90% de las personas que sufren NPH refieren dolor con el suave contacto de la ropa (alodinia), además de áreas de anestesia y déficit térmicos, táctiles y de sensación de vibración que involucran los dermatomas afectados.

En los adultos, las manifestaciones sistémicas son principalmente aquellas asociadas con el dolor. Las manifestaciones clínicas más importantes de HZ son la neuritis aguda asociada y luego la NPH. El modelo del dolor atribuido al HZ define tres fases de la

enfermedad: aguda, subaguda y crónica⁽³⁶⁾. Históricamente, estas dos últimas forman la NPH, poco frecuente en los jóvenes y que puede ocurrir hasta en el 25% al 50% de los pacientes mayores de 50 años. Un 50% de las personas mayores de 50 años tiene dolor debilitante que persiste durante más de 1 mes. La NPH puede causar dolor constante en el dermatoma involucrado consistente en dolor punzante intermitente. El dolor puede ser peor por la noche o con la exposición a los cambios de temperatura, y en su peor momento, la neuralgia puede ser incapacitante⁽³⁷⁾. Un sitio extracutáneo de participación es el SNC, como se manifiesta por la meningoencefalitis o la encefalitis. Las manifestaciones clínicas son similares a las de otras infecciones virales del cerebro. Sin embargo, una manifestación poco frecuente de afectación del SNC por el HZ es la vasculitis granulomatosa, que generalmente sigue al Zóster oftálmico. La participación del SNC en el HZ cutáneo probablemente es más común de lo que es reconocida clínicamente. Con frecuencia, en los pacientes que se someten a un examen de LCR por otras

razones durante los episodios de HZ, se encuentra pleocitosis sin niveles elevados de proteínas, y en la mayoría de los casos con afectación adenopática regional. Estos pacientes no muestran signos de irritación meníngea, y con frecuencia se quejan de dolores de cabeza.

Clásicamente, la infección por VVZ involucra los ganglios sensoriales. Sin embargo, la parálisis motora puede ocurrir como consecuencia del compromiso de las células del asta anterior, de manera similar a la encontrada en la poliomielitis. Los pacientes con afectación de las células del asta anterior son especialmente propensos a padecer un dolor insopportable. Otros trastornos neuromusculares asociados con el HZ incluyen el síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa y miositis. El HZ en los pacientes inmunodeprimidos es más severo que en la persona normal.

La formación de la lesión se prolonga hasta por 2 semanas y la formación de costras no se logra antes de 3 a 4 semanas del curso de la enfermedad. Los pacientes con tumores linfoproliferativos están en riesgo de diseminación cutánea y visceral, incluyendo la neumonitis por Varicela, la hepatitis y meningoencefalitis. Sin embargo, incluso en los pacientes inmunocomprometidos, la forma diseminada es raramente fatal. El HZ ha sido reconocido como una infección frecuente en personas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que ocurre en el 8% al 11% de los pacientes. Aunque la incidencia de diseminación cutánea es poco frecuente, las complicaciones tales como la retinitis por VVZ, la necrosis retiniana aguda y crónica y la encefalitis progresiva, han sido reportadas. Recientemente, el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF- α se han asociado con una mayor incidencia de HZ. El HZ crónico también puede ocurrir en pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con infección por VIH. Algunos pacientes han experimentado la formación de lesiones nuevas con una ausencia de cicatrización de las lesiones existentes.

Diagnóstico

El diagnóstico de Varicela y Herpes Zóster generalmente se hace por la historia y examen físico. En la primera parte del siglo XXI el diagnóstico diferencial de la Varicela y el Herpes Zóster se hizo menos confuso de lo que era 20 a 30 años atrás. Como se

mencionó antes, la viruela se confundía con la varicela debido a la semejanza de las lesiones cutáneas y podría volver a plantear un problema en la era del bioterrorismo.

La localización y distribución de una erupción vesicular para hacer el diagnóstico de HZ es muy probable; sin embargo, en ocasiones otros exantemas virales pueden confundirse con esta enfermedad.

El impétigo y la varicela también se pueden confundir clínicamente. El impétigo es causado generalmente por el estreptococo β -hemolítico del grupo A, a menudo después de una abrasión de la piel o la inoculación de bacterias en el sitio de la ruptura de la piel, y puede estar asociado con la formación de vesículas pequeñas en la zona circundante.

Los signos sistémicos de la enfermedad pueden estar presentes si la celulitis es progresiva o se desarrolla bacteremia secundaria. La remoción de la cubierta de lesiones y la tinción de Gram del raspado de la base de la lesión debe revelar cocos Gram-positivos en cadenas, que sugiere estreptococos o cocos Gram-positivos en racimos (sugerente de estafilococos), o de ambos organismos. El tratamiento para estas infecciones es claramente diferente a la varicela y requiere la administración de un antibiótico apropiado. En un número menor de casos, la difusión de lesiones vesiculares puede ser causada por el VHS. En estos casos, la infección por VHS suele ser consecuencia de una enfermedad subyacente de la piel como la dermatitis atópica o eczema.

Un diagnóstico inequívoco sólo puede hacerse mediante el aislamiento del virus en cultivo de tejidos. Infecciones diseminadas por enterovirus, especialmente las causadas por virus Coxsackie del grupo A, según se ha informado, ha sido causa de daños extensos con lesiones distales vesiculares. Estas erupciones son comúnmente de naturaleza morbiliforme, con un componente hemorrágico en lugar de una apariencia vesicular vesículo-pustulosa. En general, estas infecciones se producen durante la temporada de enterovirus en verano y principios del otoño y se asocian con lesiones de la orofaringe, palmas y plantas. Este último descubrimiento es útil para distinguir la enfermedad de la varicela por enterovirus. Lesiones vesiculares unilaterales en el patrón de dermatomas, inmediatamente deben llevar al clínico a sospechar el diagnóstico de HZ. VHS y las in-

fecciones de virus Coxsackie, también pueden causar lesiones vesiculares en dermatomas. En tales situaciones, los cultivos de diagnóstico viral siguen siendo el mejor método para establecer la causa de la infección.

La confirmación del diagnóstico es posible mediante el aislamiento de VZV en líneas de células susceptibles de cultivo de tejidos o por la demostración de seroconversión, o bien mediante pruebas serológicas donde se elevan los niveles de anticuerpos en suero. Un frotis de Tzanck, realizado por raspado de la base de la lesión, puede demostrar células gigantes multinucleadas. Sin embargo, la sensibilidad de esta prueba no supera el 60%. Es útil en las enfermedades vesiculares y ampollares, tales como Herpes Zóster y simple, Varicela, necrólisis epidérmica tóxica estafilocócica; drogas, urticaria pigmentosa ampollosa, penfigoide ampolloso y todas las formas de pénfigos, para discernir los diagnósticos de infección por virus Herpes, y aquí el cultivo del virus o la tinción por inmunofluorescencia puede ser utilizado para diferenciar el Herpes simplex de HZ en los casos difíciles de distinguir clínicamente⁽¹⁾.

Estudios de laboratorio

Los reactivos disponibles comercialmente son útiles para la tinción directa de anticuerpos fluorescentes de los frotis obtenidos de raspado de lesiones vesiculares, con lesiones de la piel atípicas y tienen una sensibilidad y especificidad adecuadas para orientar las decisiones de diagnóstico temprano.

- El virus Varicela-Zóster puede ser cultivado con éxito, lo que tiene un uso limitado en el ED debido al largo tiempo que requiere para el crecimiento viral.
- Si es necesario, un diagnóstico definitivo se puede confirmar mediante el envío de una gasa para el laboratorio, o de la toma con un hisopo de la base expuesta, al levantar la parte superior de la lesión. El hisopo se debe deslizar en un lado estéril de una placa de vidrio, que es secada al aire y se envía al laboratorio, para tinción con anticuerpos con inmunofluorescencia.
 - El hisopo también se puede colocar en un medio de transporte viral para la detección

de ADN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

- El frotis de Tzanck se puede obtener de las lesiones vesiculares; sin embargo, la extensión no diferencia entre virus Varicela-Zóster y otras infecciones por virus Herpes como el Herpes simplex.
 - El frotis de Tzanck es una prueba simple que se puede realizar por el médico o en un laboratorio.
 - Se untan en una placa una ampolla fresca sin techo y el material de la base.
 - Se aplica tinción de Wright y se examina bajo el microscopio.
 - Se da un resultado positivo por la presencia de células gigantes multinucleadas.
 - Esta prueba tiene una tasa significativa de falsos negativos de por lo menos el 20%. Por lo tanto, un resultado negativo no excluye una infección por virus del Herpes y no debe impedir el tratamiento empírico.
 - El tratamiento empírico, cuando esté indicado, no debe demorarse a la espera de los resultados de las pruebas de diagnóstico.

El PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es una herramienta de diagnóstico útil. No obstante, su costo y la falta de normas de rendimiento uniforme impiden el uso diagnóstico de rutina. La determinación de anticuerpos incluye inmunoensayo de hemaglutinación de adhesión, anticuerpos de fluorescencia para el antígeno de membrana (FAMA), y prueba ligado a enzimas (ELISA)⁽³⁸⁾. La aplicación de la PCR en el LCR puede ser utilizada para detectar VZV infecciones del SNC. Pleocitosis se observa en el 46%, proteínas elevadas en el 26% y el ADN de VZV en el 22%. Estos hallazgos pueden ser o no ser predictivos del curso clínico de la NPH. Los anticuerpos para el Herpes Zóster logran ser medidos. Un aumento de 4 veces se ha utilizado para apoyar el diagnóstico de Herpes Zóster Subclínico (Herpes sin Zóster). Sin embargo, una elevación del título secundario a la exposición viral en lugar de la reactivación no se puede descartar. Los estudios imaginológicos se pueden considerar; los hallazgos observados en una RNM cerebral con lesiones en el

tronco del encéfalo y la médula cervical tienen una tendencia superior al 50% para desarrollar NPH tres meses después. Hallazgos histopatológicos descritos: los ganglios afectados de las raíces nerviosas espinales o craneales se edematisan y se inflaman con una reacción principalmente linfocítica. Algunas células ganglionares están edematisadas, mientras otras se degeneran.

La inflamación se extiende a las meninges y a la zona de entrada de la raíz (DREZ), y puede estar presente en el asta ventral y espacio peri vascular de la médula espinal. Los cambios patológicos en el tallo cerebral son similares a los de la raíz dorsal de la médula espinal. En los meses después de la infección, la fibrosis se produce en los ganglios, los nervios periféricos y la raíz nerviosa. La degeneración se produce en la columna posterior ipsilateral^[27].

Tratamiento

En el paciente inmunocompetente, el tratamiento está enfocado fundamentalmente hacia la mejoría del dolor, tanto en su fase aguda como en la prevención y tratamiento de la NPH. Además, debe cumplir otros objetivos tales como acelerar la curación de las lesiones cutáneas, evitar la aparición de lesiones nuevas y prevenir la aparición de otras complicaciones asociadas al HZ. En el paciente inmunocomprometido, el objetivo principal es evitar la diseminación de la enfermedad^[39].

Tratamiento de la infección viral aguda

Fármacos antivirales

En la actualidad existe evidencia de que el tratamiento antiviral de la enfermedad en el paciente inmunocompetente acelera la curación de las lesiones cutáneas, mejora el dolor agudo y disminuye la prevalencia, intensidad y duración del dolor crónico^[40,41]. En un meta-análisis el tiempo medio de resolución del dolor en los pacientes mayores de 50 años tratados con Aciclovir fue de 41 días comparado a 101 días en los tratados con placebo^[40]. Además, la administración de fármacos antivirales en las primeras fases del episodio agudo de Herpes Zóster disminuye la incidencia de complicaciones asociadas, siendo la base del tratamiento y preventión de éstas. El tratamiento antiviral durante el episodio agudo de Herpes Zóster está absolutamente

indicado en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones, entre los que destacan por su elevado número los enfermos mayores, estando justificada su inclusión en todos los adultos a partir de los 50 años de edad.

El Herpes Zóster que cursa con afectación de la rama oftálmica constituye una indicación absoluta del tratamiento antiviral por el riesgo de desarrollar complicaciones oculares. Además, el tratamiento antiviral debe indicarse en los pacientes inmunodeprimidos y en los infectados por el VIH, cualquiera que sea su situación inmunológica, con el fin de prevenir el desarrollo de infecciones diseminadas. No existe una indicación clara para realizar sistemáticamente tratamiento antiviral en pacientes menores de 50 años de edad que no presenten otros factores de riesgo asociados, si bien en este grupo el tratamiento antiviral es potencialmente beneficioso^[42]. La instauración del tratamiento debe ser lo más precoz posible. La mayoría de los ensayos que han evaluado las ventajas de los antivirales incluyó pacientes que se encontraban en los tres primeros días de la enfermedad, conociéndose poco sobre el posible beneficio del tratamiento en los pacientes que lo inician tras 72 horas de evolución de la misma.

Actualmente se encuentran comercializados tres fármacos antivirales para el tratamiento del Herpes Zóster: aciclovir, valaciclovir y famciclovir, todos ellos análogos de nucleósidos que actúan inhibiendo la DNA polimerasa del virus.

El aciclovir ha sido el antiviral que con más frecuencia se ha utilizado en el tratamiento de la infección aguda y constituye el anti-VVZ de elección. Es un análogo de la guanosina que actúa inactivando la DNA polimerasa del virus. Administrado por vía oral, la dosis de 800 mg cinco veces al día durante una semana acelera la curación de las lesiones dérmicas, evita la aparición de nuevas lesiones y reduce la intensidad del dolor en la fase aguda^[43]. En la preventión del dolor crónico los resultados son variables, aunque en los estudios que examinan la evolución del dolor hasta su total resolución, aciclovir se mostró eficaz^[43,44]. El fármaco presenta escasa toxicidad, siendo los efectos colaterales más frecuentes los cutáneos en forma de erupciones y los trastornos gastrointestinales, que habitualmente ceden con la suspensión del tratamiento. Es raro el desarrollo de cepas de virus resistentes en el curso del tratamiento,

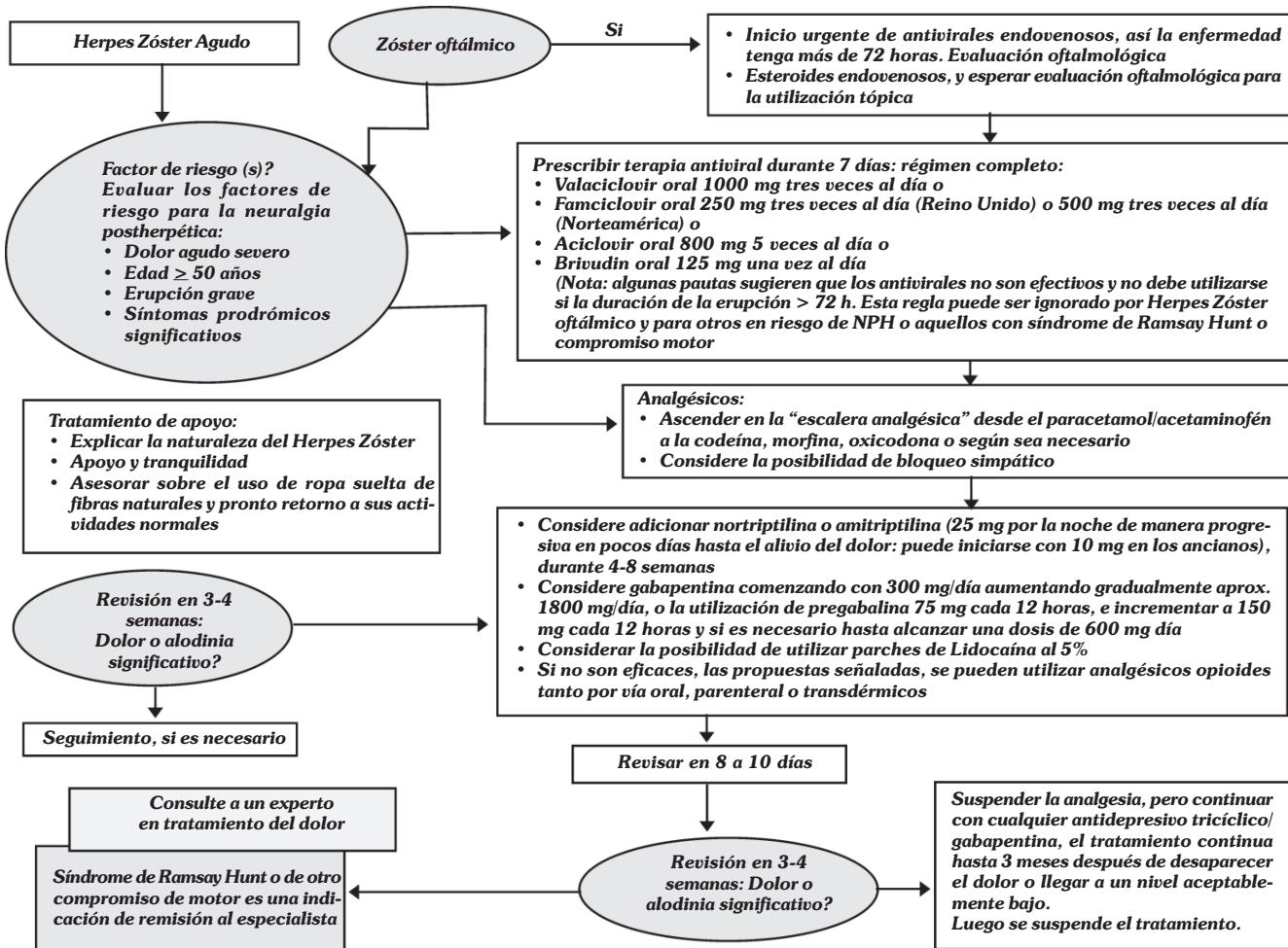


Figura 3. Algoritmo en el manejo del Herpes Zóster en pacientes inmunocompetentes modificada de las Directrices de IHMF Management Series, http://www.ihmf.org/_Library/monograph/s_11.pdf.

aunque éstas se han encontrado en pacientes con SIDA sometidos a tratamientos prolongados.

El valaciclovir es un profármaco que tras la administración oral se convierte en aciclovir, siendo su biodisponibilidad de 3 a 5 veces superior a la del aciclovir oral. Esto permite alcanzar niveles séricos mayores y disminuir el número de dosis diarias administradas. Tiene una toxicidad muy baja, mostrando el mismo perfil de seguridad que aciclovir. En pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años, valaciclovir acelera la resolución del dolor asociado al Herpes Zóster respecto al aciclovir (38 días versus 51 días, respectivamente)^[45]. Además, valaciclovir reduce significativamente la duración de la NPH y la prevalencia de pacientes con dolor persistente. Ambos fármacos presentan similares resultados en cuan-

to a la intensidad del dolor referido y en la resolución de las lesiones cutáneas. Valaciclovir se administra por vía oral a dosis de 1.000 mg tres veces al día durante una semana. La prolongación del tratamiento por encima de los siete días no confiere beneficios adicionales.

El famciclovir es un profármaco de penciclovir que administrado por vía oral es activo frente a diversos virus Herpes. El famciclovir consigue su actividad antiviral cuando se metaboliza en el intestino y en el hígado y se transforma en su forma activa (trifosfato de penciclovir). Tiene el mismo mecanismo de acción que los anteriores y a diferencia del aciclovir, presenta una gran estabilidad en el interior de las células infectadas, lo que permite espaciar las dosis. Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad 3

ó 4 veces superior a la del aciclovir, que no se ve afectada cuando se administra con alimentos. Se elimina por la orina, en forma de penciclovir inalterado en su mayor parte. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a su uso son cefalea, náuseas y diarrea. La dosificación es de 500-700 mg administrados 3 veces al día, durante 7 días. Se ha admitido la dosis de 250 mg administrados 3 veces al día, durante 7 días, aunque es dudoso que esta dosis reducida sea tan adecuada como la anterior. A las dosis de 500 mg/8 horas muestra una eficacia similar al aciclovir en el tratamiento del dolor agudo, en la resolución de las lesiones cutáneas y en la disminución de la duración de la NPH⁽²⁷⁾.

Tanto aciclovir, valaciclovir como famaciclovir, necesitan ajuste de dosis en enfermos con depuración de creatinina disminuida. Las mujeres embarazadas con HZ no complicado no precisan ni se aconseja que sean tratadas con antivirales. En caso de tener que emplear un antiviral en el embarazo (por ejemplo ante un Herpes Zóster diseminado) es preferible utilizar aciclovir o valaciclovir al existir mayor experiencia sobre su falta de toxicidad.

El brivudin es otro agente antiviral que se usa en el HZ; es una molécula análoga sintética a la pirimidina. El brivudin, es un agente virostático, activado por la fosforilación de las enzimas virales; se está comercializando en algunos países europeos para el tratamiento precoz del Herpes Zóster agudo y en adultos inmunocompetentes. El trifosfato activo de brivudin impide la replicación viral, bloqueando la polimerasa del ADN del VZV; es 200 a 1000 veces más eficaz en la inhibición de la replicación viral *in vitro* que el aciclovir o penciclovir⁽⁵¹⁾. En las células no infectadas, brivudin se mantiene sin cambios y se difunde de la célula en su forma inactiva.

Los estudios *in vitro* mostraron inhibición viral con brivudin, siendo considerablemente más rápido y sostenido que con aciclovir; su rápido inicio de actividad probablemente sea debido a la rápida acumulación en las células infectadas por el virus⁽⁵²⁾. Debido a su mayor potencia y larga semivida de eliminación plasmática, el brivudin se administra como un único comprimido de 125 mg una vez al día. Otras ventajas de brivudin incluyen el hecho de que se elimina por el hígado y los riñones y, por tanto, no se requieren modificaciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, y adicionalmente a la

inefectividad sobre las enzimas del citocromo P450. Existen interacciones farmacológicas con los derivados del 5-fluorouracilo y de otras fluoropirimidinas.

El metabolito principal de brivudin, el bromoviniluracil, inhibe a la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que regula el metabolismo de los derivados de pirimidina, por lo que genera acumulación y aumento de la toxicidad de estos fármacos. En consecuencia, el 5-fluorouracilo, la capecitabina, floxuridina, flucitosine, o tegafur no deben administrarse antes de las 4 semanas o después del final del tratamiento con brivudin. Como precaución adicional, la actividad de DPD debe ser controlada antes de iniciar cualquier tratamiento con fármacos de 5-fluoropirimidina en pacientes que recibieron recientemente brivudin.

La dosis de 125 mg de brivudin, administrada una vez al día, demostró ser más efectiva que el aciclovir en la reducción de la duración de la erupción y la intensidad del dolor en 1227 pacientes inmunocompetentes con Herpes Zóster, en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. El punto final primario, tiempo de la última erupción, fue significativamente menor (25%) con brivudin que con aciclovir, especialmente en pacientes mayores de 50 años; los pacientes con edad superior a 50 años con Herpes Zóster, con una dosis brivudin de 125 mg una vez al día tuvieron una eficacia similar para reducir el dolor (es decir, la prevalencia de NPH en el mes tres, la duración de la neuralgia postherpética, y la prevalencia y la duración de dolor asociado al Zóster) y erupción cutánea al famaciclovir con dosis de 250 mg tres veces al día⁽⁵³⁾. El brivudin tiene un perfil de tolerabilidad similar al de aciclovir^(54,55). El brivudin y el famaciclovir también tienen actividad antiviral similar y un perfil de tolerabilidad parecido⁽⁵³⁾.

Tratamiento de la neuralgia herpética

Se basa en el cuidado de las lesiones y en la analgesia. Se deben proteger las lesiones con apósitos estériles para evitar la sobreinfección bacteriana.

El tratamiento del dolor agudo se realiza inicialmente con medidas locales como la aplicación de compresas frías y la administración de analgésicos no narcóticos tales como el ACETAMINOFÉN; en ocasiones, la intensidad del dolor requerirá el empleo de analgésicos opiáceos como morfina o metadona. Además, se ha encontrado en muchas revisiones el

uso de corticoides, los cuales han resultado beneficiosos en el control del dolor.

En pacientes de edad avanzada con dolor intenso o moderado, la administración simultánea de corticosteroides y aciclovir proporcionó una mejor calidad de vida.

El bloqueo simpático proporciona una mejoría rápida, aunque temporal, del dolor agudo pese a que no está demostrada su utilidad en el tratamiento de la neuralgia postherpética, siendo que los corticoides, asociados a aciclovir, han sido eficaces en la reducción del dolor asociado a la fase aguda del Herpes Zóster.

Los mecanismos implicados parecen ser una disminución de la neuritis causada por la infección aguda, posiblemente debida al efecto antiinflamatorio de los corticoides asociados con menor daño neuronal.

Glucocorticoides: estos agentes tienen propiedades anti-inflamatorias y efectos metabólicos profundos y variados; disminuyen la inflamación por la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares revirtiendo la permeabilidad capilar aumentada. La dexametasona se dosifica entre 0.75 mg/día - 9 mg/día VO en dosis divididas cada 6 a 12 horas. La prednisolona 5 mg/día - 60 mg/día VO en una sola toma o dividido cuatro veces al día; la metilprednisolona en bolo de 125 mg - 250 mg IV, con dosis de mantenimiento de 0,5 mg/kg - 1 mg/kg dosis cada 6 horas endovenosa hasta el quinto día. Los grupos de expertos recomiendan el uso de corticoides en personas en las que no están contraindicados, especialmente en pacientes con cualquier tipo de inmunodepresión y con sintomatología severa o riesgo alto de desarrollar NPH. Por lo tanto, deberían utilizarse sobre todo en pacientes mayores de 50 años, preferentemente mujeres con sintomatología severa y localización oftálmica sin sospecha de inmunodepresión. Los glucocorticoides no deben utilizarse nunca sin el uso de tratamiento antiviral simultáneo.

Aolgésicos: el dolor asociado a HZ oscila de leve a un dolor insufrible con un claro empeoramiento de la calidad de vida del paciente, razón por la cual se indica el empleo de analgésicos, utilizándose desde los más comunes (acetaminofén) hasta los narcóticos. Lo que se aconseja siempre en estos casos es no utilizar la medicación «a demanda», sino

realizar siempre una pauta fija de analgésicos con dosis de rescate para momentos de más dolor.

Los tratamientos tópicos para el dolor con lociones que contienen calamina pueden utilizarse en lesiones activas para disminuir el dolor y el prurito. Una vez que las lesiones han cicatrizado, las cremas de capsaicina pueden disminuir la sintomatología. De hecho, la capsaicina es la única medicación tópica aprobada por la FDA para el tratamiento de la NPH; ensayos clínicos han demostrado que es superior al placebo, aunque no superior a otros tratamientos convencionales. La administración tópica de parches o pomadas de lidocaína al 5% tiene un beneficio significativo en el alivio del dolor.

Vitamina C: los niveles de vitamina C son un componente de la NPH y los niveles elevados están implicados en la mejoría del dolor espontáneo⁽²⁷⁾.

Prevención de la neuralgia postherpética: en la patogénesis de la NPH interviene la replicación viral continuada en el asta dorsal medular, por lo que los fármacos antivirales constituyen actualmente la principal opción preventiva de esta complicación. Tanto aciclovir, como valaciclovir y famciclovir, son eficaces en la prevención de la NPH, pero sólo si se administran precozmente. Los tres fármacos reducen significativamente la duración del dolor en la NPH cuando se administran dentro de las primeras 72 horas desde el comienzo del episodio agudo de Herpes Zóster⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Sin embargo, como se ha observado con aciclovir⁽⁴⁷⁾, carecen de utilidad una vez que la NPH está establecida. Los corticoides utilizados solos o asociados a aciclovir, carecen de efecto beneficioso tanto en la prevención como en el tratamiento de la NPH⁽⁴⁸⁾.

Acupuntura: puede ser útil en el tratamiento de algunos casos de NPH.

Bloqueos terapéuticos en dolor mantenido por el simpático: el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) es una extensa red neural cuyo principal rol es la regulación de nuestro medio interno a través de un control de la homeostasis y funciones viscerales⁽⁴⁹⁾. La mayor parte de las funciones reguladas por el SNA están fuera del control voluntario. La relación funcional entre las vías simpáticas del SNA y muchos síndromes dolorosos ha sido ampliamente reconocida, acumulándose una gran cantidad de evidencia experimental y clínica que indica que la interrupción

de ciertas porciones en el SNA tiene efectos beneficiosos en la mayoría de estos desórdenes. El rol del SNA en la generación y manutención del dolor en algunos cuadros, ha permitido definir que interrumpir estas vías mediante bloqueo con agentes anestésicos o neurolíticos puede ser benéfico. Dadas las características anatómicas del SNA, que posee dos neuronas entre el SNC y los efectores, unidas ambas por un ganglio; es posible realizar bloqueos ganglionares con bastante precisión y pocos riesgos. También se pueden realizar por vía epidural, en las cadenas ganglionares pre y paravertebrales, en los nervios periféricos y en las terminaciones post ganglionares de los axones⁽⁴⁹⁾.

Es posible concluir que los bloqueos simpáticos logran aliviar el dolor del HZ y prevenir o aliviar la NPH en un 80% de los pacientes si se inicia la terapia antes de los 2 meses de comenzar el cuadro clínico, usando anestésicos locales y/o. En pacientes tardíos, sobre 6 meses de iniciado el cuadro, se sugiere la alcoholización de ganglios simpáticos torácicos o lumbares, dependiendo de las raíces afectadas⁽⁵⁰⁾. Los bloqueos son una valiosa arma terapéutica en el alivio del dolor simpático, deben ser realizados por médicos con experiencia, habilidad y conocimientos profundos en el tema; considerándolos dentro del manejo multimodal y multidisciplinario de los pacientes con dolor crónico, sin perder de vista que el componente simpático puede participar en menor o mayor grado en la sintomatología de un paciente con dolor, siendo la realización del bloqueo la mejor forma de determinarla. Por otro lado, pese a los buenos resultados con estas técnicas no se debe olvidar el componente independiente del simpático, que es necesario tratar farmacológicamente por la vía de los analgésicos en su forma somática y con un buen enfoque terapéutico del carácter neuropático que éste pueda tener.

Neuralgia postherpética: el objetivo del tratamiento de la NPH es reducir la morbilidad mediante el uso de los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anestésicos, analgésicos, corticoides y agentes antivirales. Una vacuna recientemente aprobada es también eficaz para prevenir los brotes de HZ y NPH. Un estudio reciente demostró que la combinación de gabapentina y la nortriptilina fue más eficaz que cualquiera de los fármacos en monoterapia para el dolor neuropático⁽²⁷⁾.

Antidepresivos tricíclicos: es un complejo grupo de fármacos con efectos anticolinérgicos a nivel central y periférico, así como con efectos sedantes. Tienen efectos centrales en la transmisión del dolor, que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina. La amitriptilina, mediante la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina en la membrana presináptica neuronal, puede aumentar la concentración sináptica en el SNC. Dosis para prevenir la NPH: 25mg/día VO; como tratamiento, 30 mg - 100 mg VO. Los efectos farmacodinámicos, como la desensibilización de la adenilciclasa y regulación a la baja de los receptores beta-adrenérgicos y los receptores de serotonina, también parecen jugar un papel en sus mecanismos de acción.

Analgésicos tópicos: la capsaicina es un químico natural derivado de plantas de la familia de las solanáceas. Actúa por el agotamiento y la prevención de la reacumulación de la sustancia P en las neuronas sensitivas periféricas, puede hacer que la piel y las articulaciones sean insensibles al dolor. Se cree que la sustancia P es un mediador químico de la transmisión del dolor de la periferia al SNC. Dosis en crema: aplicar en la piel 3-4 veces al día durante 3-4 semanas consecutivas y evaluar la eficacia, no superar 4 aplicaciones diarias. Parche transdérmico 8%, es un agonista del receptor transitorio Vaniloide potencial -1 (TRPV1) indicado para el dolor neuropático asociado con la NPH. TRPV1 es un complejo receptor canal iónico expresado en las fibras nerviosas nociceptivas de la piel. La capsaicina tópica produce la estimulación TRPV1 inicial que puede causar dolor, seguido por el alivio del dolor a causa de la reducción en TRPV1, que expresan las terminaciones nerviosas nociceptivas. El dolor neuropático puede volver a aparecer gradualmente durante varios meses (se cree que es causada por TRPV1, reinervación de las fibras nerviosas de la zona tratada). Debe ser aplicada con guantes de nitrilo por personal de salud, se puede realizar pretratamiento con anestésico tópico como la crema EMLA durante 1 hora para reducir el dolor asociado con la aplicación del parche.

Glucocorticoides: los indicados en neuralgia herpética a iguales dosis por un tiempo de dos semanas luego de mejoría del dolor, donde se inicia un descenso gradual.

Anestésicos: la lidocaína tópica como tratamiento de la NPH, gel de lidocaína y cinta de lidocaína también disminuyen la severidad del dolor.

Anticonvulsivantes: estos agentes tienen efectos centrales sobre la modulación del dolor.

1. Pregabalina: aprobada por la FDA para su uso en el NPH. Freyhagen y cols. describen una disminución estadísticamente significativa en la puntuación media del dolor y en la interferencia del sueño relacionado en comparación con el placebo. La pregabalina se une con gran afinidad a la subunidad alfa2-delta de los canales de calcio voltaje dependientes, reduciendo así los neurotransmisores excitatorios. Tiene vida media de aproximadamente 6 horas y se elimina por excreción renal. La concentración plasmática máxima se produce una hora y media después de la ingestión oral. La biodisponibilidad es del 90%. Tras la administración repetida, la concentración en estado estacionario se alcanza en 24-48 horas. Puede tomarse con o sin alimentos. Dosis: 75 mg VO inicialmente; se recomienda incrementar a 150 mg dos veces/día en 1 semana; y aumentar a 300 mg dos veces/día, si es necesario y tolerado.

2. Gabapentina: este medicamento ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la NPH. Tiene características comunes a otros anticonvulsivantes y los efectos antineurálgicos. El mecanismo de acción exacto no es conocido. Estructuralmente, la gabapentina está relacionada con el GABA, pero no interacciona con los receptores GABA. Se cree que en un sitio de unión a la proteína alfa 2-delta, una subunidad auxiliar de los canales de calcio voltaje dependientes. Dosis: 300 mg tres veces al día VO; se debe titular. Dosis recomendada de 900 mg - 1800 mg.

Topiramato: es un antiepileptico con múltiples mecanismos de acción, presentando actividad en los canales de Na⁺ y Ca²⁺ dependientes de voltaje, modulando la neurotransmisión gabérgica, bloqueando canales de glutamato del tipo kainato-AMPA e inhibiendo ciertas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Se ha encontrado efectividad tanto en el dolor agudo como el manejo del dolor de la NPH.

Enfoque del paciente con Herpes Agudo en la sala de emergencia

Tratamiento sintomático

Los pacientes con Herpes Zóster agudo suelen experimentar dolor. Los antivirales y el tratamiento con

esteroides proporcionan un alivio relativamente menor de dolor y los analgésicos son a menudo necesarios.

- El tratamiento inicial puede incluir antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- En muchos casos, la analgesia opioide es necesaria.
- Un ensayo clínico aleatorio de los analgésicos orales para el dolor agudo en los pacientes con Herpes Zóster se llevó a cabo (N=87 en pacientes mayores de 50 años de edad años o más). El tratamiento se inició dentro de los 6 días de la aparición de la erupción y con dolor intenso en 24 horas. Los pacientes habían iniciado en un ciclo de 7 días de famciclovir con liberación controlada (CR), oxicodeona CR, gabapentina o placebo durante 28 días.
- Aplicación de apósitos con agua del grifo o de solución de acetato de aluminio al 5% (solución de Burow). Aplicar sobre la piel afectada durante 30-60 minutos, 4-6 veces al día.
- Ciertas lociones (como la calamina) pueden ayudar a aliviar el malestar.
- La terapia con corticoides debe ser utilizada en combinación con la terapia antiviral y en individuos mayores de 50 años, ya que son los que presentan mayor riesgo de desarrollar dolor prolongado en el tiempo. La terapéutica sugerida se mantendrá durante tres semanas con prednisona por vía oral 60 mg/día la primera semana; 30 mg/día la segunda; y 15 mg/día la tercera. Aunque es posible que la adición de dosis altas de corticoides a la terapia antiviral confiera el beneficio adicional de una curación acelerada temprana del exantema, más una disminución en la incidencia y gravedad del dolor agudo, no parecen tener efecto importante sobre la incidencia, intensidad, o resolución de la NPH.

Tratamiento de Herpes Zóster complicado

Los pacientes que están inmunodeprimidos corren el riesgo de una afectación extensa en la piel o de diseminación de la enfermedad. Los siguientes son algunos de los aspectos más destacados de las recomendaciones actuales para el tratamiento de zóster.

- Tratar a todos los pacientes inmunodeprimidos con antivirales, aún cuando el inicio de los síntomas sea de más de 72 horas.
- Valaciclovir debe utilizarse si se selecciona la terapia oral.
- Considerar el tratamiento con aciclovir intravenoso para los siguientes pacientes:
 - Los pacientes trasplantados pronto después de un trasplante o cuando están recibiendo tratamiento para el rechazo.
 - Los pacientes con VIH avanzado.
 - Los pacientes con afectación cutánea o enfermedad visceral generalizada.

La profilaxis post-exposición

La Inmunoglobulina Varicela-Zóster (IgVZ) impide o modifica la enfermedad clínica en pacientes sensibles, las personas que están expuestas a la Varicela o al Zóster. Se debe reservar para los pacientes con riesgo de complicaciones tales como aquellos que están inmunodeprimidos, embarazadas y para los recién nacidos⁽⁵⁶⁾.

Vacuna contra la Varicela-Zóster (Zostavax)

Preparado liofilizado de la cepa Oka / Merck del virus vivo atenuado contra la varicela-Zóster (VVZ); aumenta la inmunidad contra el Herpes Zóster en los pacientes mayores. Reduce la incidencia de Herpes Zóster en individuos mayores de 60 en un 50%. Para las personas de 60-69 años reduce la incidencia en un 64%. También reduce ligeramente el dolor en comparación con los no vacunados, cuando se desarrolla el Herpes zóster. Indicada para la prevención del Herpes Zóster en personas mayores de 60 años que no tienen contraindicaciones.

Aplicación: después de la reconstitución del vial de todo el diluyente suministrado, el uso de agujas estériles por separado y una jeringa para retirar todo el contenido del vial reconstituido, se administra por vía SC en la parte superior del brazo.

Conclusiones

El virus Varicela-Zóster (VVZ) es el mismo agente causante de la varicela; tras la resolución de la vari-

cela, el VVZ permanece latente en los ganglios de la raíz dorsal de la columna vertebral hasta que se produce reactivación, originando el Herpes Zóster (culebrilla) en forma de una erupción dolorosa, vesicular unilateral, la cual se delimita a una distribución por dermatomas; puede diseminarse en pacientes inmunocomprometidos y producir afectación de múltiples órganos viscerales y múltiples dermatomas (zóster diseminado). El tratamiento antiviral temprano (no más allá de las 72 horas de aparición del rash) reduce la diseminación del virus, acelera la resolución y curación del exantema, disminuye el dolor en fase aguda y reduce la frecuencia de NPH. El aciclovir está indicado en dosis de 800 mg cinco veces al día; el famciclovir en dosis de 500 mg a 750 mg tres veces al día; y el valaciclovir 1000 mg también tres veces al día. Ninguno de los fármacos mencionados demostró ser superior con respecto al otro. El antiviral brivudin es considerablemente más rápido y sostenido en su acción que el aciclovir, debido a su rápida acumulación en las células infectadas por el virus; el brivudin se administra por vía oral 125 mg una vez al día. Cualquiera de los antivirales deberá ser administrado durante un lapso de 7 a 10 días por vía oral en individuos inmunocompetentes. Los antivirales tópicos no tienen lugar alguno excepto como coadyuvantes de la terapia antiviral sistémica en la afección ocular.

Los medicamentos antidepresivos se deben utilizar en aquellos pacientes con dolor agudo moderado a severo. La desipramina es mejor tolerada por los individuos de edad avanzada y podría ser la droga de elección en dicha población. Dosis progresivas escalonadas, durante un período de dos semanas, pueden requerirse para obtener el máximo beneficio en el tratamiento del dolor. Una dosis de comienzo en forma general sería de 10 mg de desipramina, en una sola toma nocturna.

La terapia opioide puede iniciarse con cualquiera de los fármacos disponibles; el efecto analgésico óptimo será mayormente alcanzado con dosis administradas a intervalos regulares preestablecidos, no "según necesidad". Los opioides y los antidepresivos tricíclicos aparecen como los fármacos que aportan mayores beneficios.

La terapia con corticoides debe ser utilizada en combinación con la terapia antiviral y en individuos mayores de 50 años, ya que son los que presentan

mayor riesgo de desarrollar dolor prolongado en el tiempo. La terapéutica sugerida se mantendrá durante tres semanas con prednisona por vía oral 60 mg/día la primera semana; 30 mg/día la segunda; y 15 mg/día la tercera. Aunque es posible que la adición de dosis altas de corticoides a la terapia antiviral confiera el beneficio adicional de una curación acelerada temprana del exantema, más una disminución en la incidencia y gravedad del dolor agudo no parecen tener efecto importante sobre la incidencia, intensidad, o resolución de la NPH.

En aquellos pacientes en los cuales no se evidencia respuesta satisfactoria con las terapéuticas antes mencionadas, debería considerarse el bloqueo nervioso en forma temprana; considerando siempre que se encuentre libre de contraindicaciones en la región afectada. Ya sea en forma intermitente o en infusión continua, ambas modalidades son igual de efectivas, pudiendo calmar el dolor en forma más profunda y prolongada.

El gel de lidocaína al 5% puede ser también considerado para proveer alivio. Los medicamentos anti-convulsivantes deben ser adicionados si el alivio no es completo con las medidas adoptadas.

Bibliografía

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed.
2. Gordon JE, Meader FM. The period of infectivity and serum prevention of chickenpox. *JAMA* 1929;93:2013-2015.
3. <http://vacunasaep.org/pdf/monografia3/varicela.pdf>. Varicela.
4. Daza JS. Herpes Zóster y neuralgia herpética y post-herpética estado del arte presentación de casos clínicos.
5. Steiner P. Zur inokulation der varicellen. *Wien Med Wochenschr* 1875;25:306.
6. Von Bokay J. Das auftreten der schafblattern unter besonderen umständen. *Ungar Arch Med* 1892;1:159.
7. Von Bokay J. Über den atiologischen zusammenhang der varizellen mit ewissen fallen von Herpes zoster. *Wien Klin Wochemscher* 1909;22:1323.
8. Kundratitz K. Experimentelle übertragungen von Herpes zoster auf menschen und die beziehungen von Herpes zoster zu varicellen. *A Kinderheilkd* 1925;39:379.
9. Brunsgaard E. The mutual relation between zoster and varicella. *Br J Dermatol Syph* 1932;44:1.
10. Garland J. Varicella following exposure to Herpes zoster. *N Engl J Med* 1943;228:336.
11. Seiler H. A study of Herpes zoster particularly in its relationship to chicken pox. *J Hyg* 1949;47:253-262.
12. Weller TH, Witton HM. The etiologic agents of varicella and Herpes zoster: serologic studies with the viruses as propagated in vitro. *J Exp Med* 1958;108:869-890.
13. Tyzzer EE. The histology of the skin lesions in varicella. *Philipp J Sci* 1906; 349.
14. Lipschutz B. Untersuchungen über die atiologie der krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, and Herpes febrilis). *Arch Dermatol Syph* 1921;136:428-482.
15. Weller TH. Serial propagation in vitro of agents producing inclusion bodies derived from varicella and Herpes zoster. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;83:340.
16. Weller TH, Coons AH. Fluorescent antibody studies with agents of varicella and Herpes zoster propagated in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;86:789.
17. Sawyer MH, Ostrove JM, Felser JM, et al. Mapping of the varicella zoster virus deoxypyrimidine kinase gene and preliminary identification of its transcript. *Virology* 1986;149:1-9.
18. Achong BC, Meurisse EV. Observation on the fine structure and replication of varicella virus in cultivated human amnion cells. *J Gen Virol* 1968;3:305.
19. Gelb LD. Varicella-zoster virus. En: Fields BN, Knipe DM, ed. *Fields Virology*, New York: Raven Press; 1990:2011-2054.
20. Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al. Viremia is present in incubation period in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 1985;106:69-71.
21. Liesegang TJ. The varicella-zoster virus: Systemic and ocular features. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:165-191.
22. Oxman MN, Alani R. Varicella and Herpes Zoster. En: *Dermatology in general medicine*. (eds.) Fitzpatrick, Eisen, Wolff, Freedberg, Austen. Fourth Edition McGraw-Hill Inc. 1993;2543-2561.
23. Lubey JP, et al. A longitudinal study of varicella-zoster virus infections in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1977;135:659.
24. Weigle KA, Grose C. Molecular dissection of the humoral immune response to individual varicella-zoster viral proteins during chicken-pox, quiescence, reinfection, and reactivation. *J Infect Dis* 1984;149:741.
25. Arvin AM, et al. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 1983;148:200.
26. Kamiya H, et al. Diagnostic skin test reaction with varicella-zoster virus antigen and clinical application of the 348351. test. *J Infec Dis* 1977;136:784.
27. McElveen WA. Postherpetic neuralgia, emedicine 2010.
28. Harson R, Grose C. Egress of varicella-zoster virus from the melanoma cell: a tropism for the melanocyte. *J Virol* 1995;69:4994-5010.
29. Preblud SR. Varicella: complications and cost. *Pediatrics* 1986;78:728-735.
30. Ragozzino MW, Melton 3rd LJ, Kurland LT, et al. Population-based study of Herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982;61:310-316.
31. Hope-Simpson RE. The nature of Herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
32. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975;56:388-399.

33. Arvin AM, Pollard RB, Rasmussen LE, et al. Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent Herpes viral infection in patients with lymphoma. *J Clin Invest* 1980;65:869-878.
34. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985;152:1172-1181.
35. Whitley RJ. Varicella-zoster virus infections. En: Galasso GJ, Merigan TC, Buchanan RA, ed. *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man*, New York: Raven Press 1984:517-541.
36. Arani RB, Soong SJ, Weiss HL, et al. Phase specific analysis of Herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. *Stat Med* 2001;20:2429-2439.
37. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;335:32-42.
38. Forghani B, Schmidt NJ, Dennis J. Antibody assays for varicella-zoster virus: comparison of enzyme immunoassay with neutralization, immune adherence hemagglutination, and complement fixation. *J Clin Microbiol* 1978;8:545-552.
39. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 27 Nº 3 2003. <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>.
40. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with Herpes zoster: a meta-analysis of placebo controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22:341-347.
41. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Saltzman R. Famciclovir for the treatment of acute Herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123:89-96.
42. Gnann JW, Whitley RJ. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002;347:340-346.
43. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with Herpes zoster: a meta-analysis of placebo controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22:341-347.
44. <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia/cap8a.htm>. Procedimientos en Microbiología Clínica, diagnóstico microbiológico de las infecciones por Herpesvirus 2005.
45. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for Herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-1553.
46. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in Herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998;178 Suppl 1:S76-S80.
47. Acosta EP, Balfour HH Jr. Acyclovir for treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2771-2774.
48. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute Herpes zoster. *N Engl J Med* 1994;330:896-900.
49. Rabah E. Boletín El Dolor. *Revista El Dolor*, 2004;13:10-16 <http://www.ached.cl/anm/articlefiles/>
50. Kageshima K, Wakasugi B, Shiotani M, Ooseto K, Yuda Y, Karasawa H, Ohno K. Thoracic and lumbar sympathetic ganglion block for post herpetic neuralgia. *Masui* 1992;41(1):106-110.
51. Andrei G, Snoeck R, Reymen D, et al. Comparative activity of selected antiviral compounds against clinical isolates of varicella-zoster virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(4):318-329.
52. Crea AEG, Iafrate EM, Evangelista S, et al. Cellular and human pharmacokinetics of brivudin, a new antiherpetic drug. metabolism & disposition. Trivandrum (India): Transworld Research Network, 2004:27-37.
53. Wassilew S. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of Herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients: a randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(1):47-55.
54. Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for im-proved therapy of Herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral* 59(1):49-56.
55. Keam SJ, Chapman TM, Figgitt DP. Brivudin (bromovinyl deoxyuridine). *Drugs* 2004;64(18):2091-2097.
56. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Varicella Vaccine - Q&A about High Risk. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/vac-faqs-clinic-highrisk.htm>. Consultado diciembre 11, 2008.
57. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001;32(10):1481-1486.

Los opioides: prospectivas básicas clínicas

Jorge Daza Barriga*, Ornella Ruiz Pérez**

Resumen

A través de los tiempos, los medicamentos opioides se han cimentado como la piedra angular en el control del dolor agudo y crónico. Además, como base fundamental en los aspectos terapéuticos de las clínicas del dolor. Pese a esa importante trayectoria, fue sólo hasta hace tres décadas que se enfatizó y profundizó en su estudio, tras la búsqueda del esclarecimiento de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, y de esa forma conocer sus efectos celulares y sus acciones sobre los sistemas integradores. Todo lo anterior para definir su valioso papel, tanto a nivel central como periférico, y de esa forma abrir las puertas a la mejoría de las alteraciones dolorosas difíciles.

Palabras clave: receptores opioides, péptidos opioides endógenos, dolor, epilepsia, demencia, adicción.

Introducción

El sistema opioide está compuesto por péptidos endógenos y receptores. Dicho sistema tiene varias funciones, siendo la más conocida la modulación inhibitoria de la sensación nociceptiva, lograda mediante la unión a sitios específicos denominados familias de receptores opioides, que se encuentran localizados dentro y fuera del sistema nervioso y que al ser activados se acoplan a la proteína G dando

lugar a cambios conformacionales que producen activación de diversas proteínas intracelulares e inhibición de la adenilciclasa; de esta forma se alcanza su acción analgésica, bloqueando la transmisión sináptica e inhibiendo la liberación de sustancias excitatorias como el glutamato, la sustancia P o el gen relacionado con la calcitonina. Igualmente, permite estabilizar las membranas neuronales, originando hiperpolarización, por modulación de la entrada de potasio y calcio a la célula. Otras acciones, que no son universales para todos los opioides, son las que pueden ejercerse en el asta posterior de la médula espinal, bloqueando señales nociceptivas, inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, de forma que se extienden sus acciones a circuitos supraespinales y se activan las vías inhibitorias descendentes para alcanzar el alivio del dolor.

Los opioides son la piedra angular en el manejo del dolor. Igualmente, tienen efecto aliviando la tos, la disnea (en falla cardíaca o edema agudo pulmonar), la diarrea, la deshabituación de los consumidores de heroína (metadona) y en el tratamiento del síndrome de abstinencia.

De ahí que sea fundamental realizar un breve recuento histórico de los analgésicos opioides.

El uso de la amapola (*Papaver Somniferum*) se remonta a los mismos orígenes de la historia de la medicina. Sumerios, egipcios, griegos y romanos encontraron en el opio, que es el polvo desecado de la leche, que brota de las cápsulas de las semillas, el alivio para muchos males. Opium, es una palabra griega que se deriva de la obtención del jugo de la planta de amapola. Los opiáceos son medicamentos derivados del opio. El término opioide se aplica a todos los agonistas o antagonistas que tengan actividad similar a la morfina, tales como los opioides endógenos o péptidos sintéticos. La palabra "narcótico" se deriva de la palabra griega "estupor", pero su término, por las implicaciones legales, no es usa-

* Médico Neurólogo. Internista. Educador Médico. Ex presidente Asociación Colombiana de Neurología. Ex jefe de Educación Médica de la Unilibre. Presidente Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). Profesor titular de Pregrado y Posgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. Coordinador de la Unidad de Neurología del Hospital Universitario ESE CARI ALTA COMPLEJIDAD de Barranquilla. E-mail:jorgedaza@hotmail.com

** Estudiante de Medicina IX Semestre, Universidad Libre Seccional Barranquilla.



Figura 1. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (19 de junio 1783 -20 de febrero 1841). Pionero del descubrimiento y aislamiento de los principios químicos de la morfina. (Fotografía tomada de http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Friedrich_Wilhelm_Adam_Sertuerner.jpg).

do en farmacología. En un principio, los sumerios definieron a la amapola como la planta de la felicidad por sus acciones sedantes, analgésicas y euforizantes; ya en el antiguo Egipto las esposas de los faraones la utilizaban en el trabajo de parto y los chinos, que la importaron de Arabia, la utilizaron para la disentería. Teofrasto, en el siglo III A.C., hizo un jugo del fruto de la planta proveniente de Asia menor para utilizarlo como sedante y le dio el nombre de opio (del griego opos, jugo). Paracelso la utilizó como la base de sus terapias y le dio el nombre de láudano (laudare – latín – = alabanza). El médico inglés Thomas de Sydenhan utilizó el opio en 1860 y lo preconizó como la medicina de los dioses. Friedrich Wilhelm Sertürner en 1803, tomó el fruto de la planta PAPAVER SOMNIFERUM y de él, la goma que sometió al calentamiento; luego le agregó cloruro de calcio, la filtró y más tarde dejó que se evaporara para finalmente obtener una sustancia cristalizada, base de los alcaloides, bautizándola –Morphium–, en honor a Morfeo, dios griego de los sueños; hechos que dieron lugar a la publicación de su primer trabajo "Principium Somniferum". La morfina es sinónimo de analgesia; sin embargo, este importante descubrimiento fue ignorado hasta 1817, cuando Sertürner publicó su segundo trabajo en el que rebautizó al nuevo alcaloide activo del opio y lo llamó morfina (obtenida al agregar amoniaco al Morphium,

obteniéndose posteriormente unos cristales incoloros, en prismas rómbicos, translúcidos y brillantes). Snow, en 1861, comunicó el uso de la morfina en el cáncer avanzado. Roberts, en 1891, utilizó el elixir de morfina-cocaína para el manejo post-operatorio de las toracotomías, mezcla conocida con varios nombres hasta que, en 1952, el Hospital de Brompton la inscribió en el Formulario Nacional y la denominó como Haustus E, hoy conocido en forma general como coctel de Brompton.

Después del descubrimiento de la morfina, Robiquet, en 1835, obtiene la codeína; desde entonces, y hasta la década del 60 (siglo XX), se conocieron sustancias agonistas y antagonistas, situación que llevó a postular la presencia de receptores opioides. Salomón y Snyder acuñaron el término endorfinas para referirse a sustancias con efectos similares a la morfina pero originadas por el propio organismo. En 1964 se logró analgesia por neuroestimulación de la sustancia gris periacueductal del cerebro, similar a la obtenida con la microinyección de morfina en la misma zona y fue Goldstein quien en 1973 obtuvo la fijación de estas sustancias en el sistema nervioso central. Hughes y Kosterbnitz apreciaron en el íleon del cobayo el efecto de la naloxona. Goldstein y Aranov describieron estas sustancias en la hipófisis y desde ese momento comenzó el boom de las tres familias de péptidos opioides y de sus múltiples categorías en los receptores.

Sneider, en 1984, define la presencia de los receptores mu (μ), kappa (κ) y delta (δ). Han sido descritos otros tipos de receptores: el ORL1 (opioid receptor-like protein 1), cuyas funciones aún no han sido aclaradas, aunque se le han descrito propiedades ansiolíticas y analgésicas; el receptor sigma (σ), implicado en los trastornos de movimiento y con efectos psicomiméticos informados (dextrometorfano y pentazocina); los receptores épsilon (ϵ) y zeta (ζ) no han sido caracterizados en humanos, pero se han postulado para algún papel relacionado con factores de crecimiento. Los receptores ARL1 y sigma no han sido aceptados como subtipos de receptores de opioides, dado que no interactúan con ligandos clásicos para opioides y no son antagonizados por la naloxona.

Los receptores opioides están localizados en el sistema nervioso central y periférico. En 1973, y de manera independiente, varios grupos de trabajo

identificaron los receptores para los opiáceos y la naloxona. En 1976 Martin y colaboradores confirmaron una propuesta anterior: distintos receptores en el cerebro podían ser activados o bloqueados por drogas selectivas. De esta investigación surgió la evidencia de los receptores mu1 (analgesia, miosis, euforia, hipotermia) y los receptores mu2 (sedación, bradicardia, y depresión respiratoria). En ese mismo año se comunicó que la administración de morfina por vía subaracnoidea inhibía la transmisión nociceptiva.

En 1981 se demostró que los opiáceos intravenosos tenían un poderoso efecto antinociceptivo a nivel de la médula espinal en animales y seres humanos. En 1982, en tanto, se inició la aplicación clínica de la inyección de morfina en los ventrículos laterales. De esa manera se fueron desarrollando estas sustancias denominadas como opioides, que son fármacos que actúan en los tejidos periféricos (desensibilizando las terminaciones nerviosas), en el

ásta posterior (bloqueando la transmisión de señales nociceptivas) y en los circuitos supraespinales (activando vías inhibidoras descendentes).

Aspectos básicos de la farmacología clínica de los receptores opioides

Es fundamental resaltar la existencia de familias de péptidos endógenos que se derivan de los diferentes precursores polipeptídicos: las encefalinas (de las proencefalinas), las endorfinas (de las pro-opiomelanocortinas), las dinorfinas (de la prodinorfina), las endomorfinas y la Orfanina FQ. Adicionalmente, hay buena evidencia de la presencia de morfina y codeína endógena. Las sustancias similares a la morfina y a la codeína se han aislado en el cerebro de varias especies de animales; y la biosíntesis vía de la producción de morfina, similar a las utilizadas con el jugo del opio, se han demostrado en los mamíferos.

Tabla. 1. Sistema opioide endógeno: ligandos y receptores. (Modificada de Aspectos básicos de la farmacología clínica de los opioides. M. Vallejo y F. Ruiz. 2009).

Familias	Péptidos transmisores	Receptores y afinidad	Analgesia
Encefalinas	Metencefalina Leuencefalina	delta>mu	Espinal, supraespinal, periférica
Endorfinas	Betaendorfina Dinorfinas Dinorfina B	mu>delta>>kappa Dinorfina A	Supraespinal, periférica kappa>>mu Espinal, supraespinal
Endomorfinas	Endomorfina 1 Endomorfina 2	mu>>kappa	Espinal, supraespinal
Orfanina FQ	Nociceptina	ORL-1	Espinal, Hiperalgesia supraespinal.

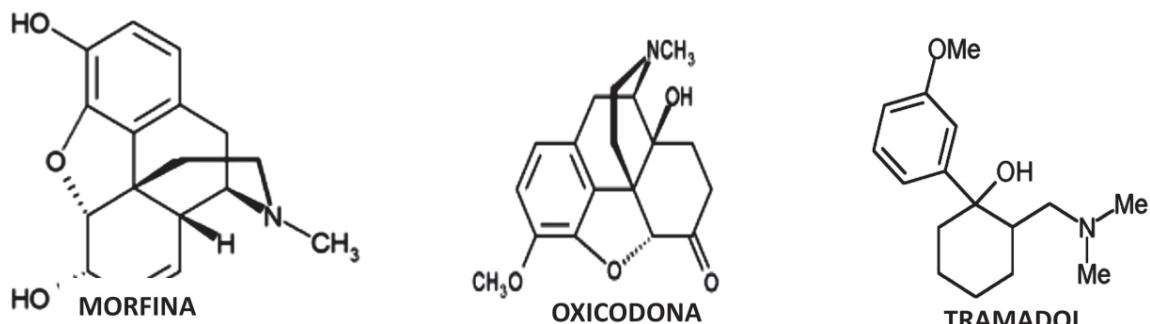


Figura 2. Estructura molecular de la morfina (analgésico natural y agonista del receptor opioide mu); la oxicodona (analgésico semisintético) y tramadol (analgésico sintético). (Tomada de http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/158/html/sec_9.html).

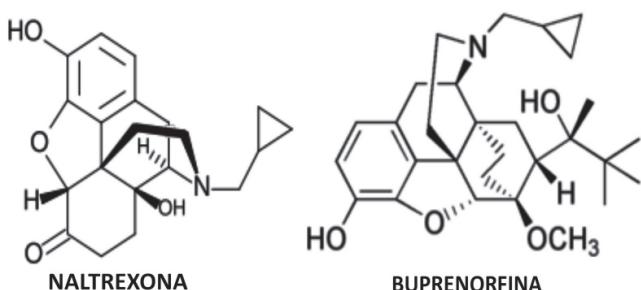


Figura 3. Estructura molecular de la naltrexona (antagonista de los receptores opioides) y de la buprenorfina (agonista-antagonista). (Tomada de <http://www.anestesiari.org/2008/metilnaltrexona-nuevo-farmaco-para-tratamiento-de-efectos-adversos-sobre-todo-estrenimiento-inducidos-por-opioides-2/>).

Desde el punto de vista del origen de los analgésicos opioides, se clasifican en:

1. Naturales: morfina y codeína.
2. Semisintéticos: oxicodona, dehidromorfona y buprenorfina.
3. Sintéticos: butorfanol, dextropropoxifeno, fentanilo, meperidina, metadona, nalbufina, pentazocina y tramadol.

La actividad farmacodinámica es otra de las formas de clasificación de estas sustancias:

1. Agonistas: dihidromorfona, fentanilo, heroína, hidromorfona, metadona, morfina, oximorfona (agonistas fuertes), tramadol, codeína, propoflo y oxicodona.
2. Agonistas parciales: buprenorfina.
3. Agonistas antagonistas: butorfanol, nalbufina, pentazocina.
4. Antagonistas: la naloxona es el único antagonista puro de los opioides disponibles entre nosotros. En otros países se están estudiando la naltrexona y la nalmefene.

Otra de las formas de clasificar estos medicamentos se realiza con base en el riesgo de fármaco-dependencia, así:

1. Analgésicos narcóticos potentes: dihidromorfina, meperidina, morfina, con alto riesgo de adicción.
2. Analgésicos moderadamente narcóticos: codeína, oxicodona, dextropropoxifeno (con moderado poder de adicción) y la buprenorfina, butorfanol y tramadol (con bajo poder de adicción.)

Farmacocinética de los opioides

En la siguiente tabla se describen las características farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la práctica clínica.

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la clínica. (Tomada de <http://www.adicciones.es/files/Farre.pdf>).

Fármaco	Biodisponibilidad Oral (%)	t _{1/2} (horas)	UPP (%)	Duración ¹⁰ (horas)	Dosis equianalgésicas a mg morfina i.m.	
					im	po
Morfina	25	2-3	35	3-6	10	30-60
Heroína	25	0.1	35	3-6	5	20
Codeína	50	2-4	7	4	130	75
Metadona	90	15-40	80	4-6	10	20
Dextropropoxifeno	60	6-12	78	4-6	—	130
Petidina	50	3-5	70	2-4	100	300
Fentanilo	90 (td)	2-7	83	1	0.2	—
Tramadol	68	6	4	4-6	100	100
Buprenorfina	50 (sl)/90 (td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8 (sl)
Pentazocina	40	4-5	65	3-4	60	150

¹⁰t_{1/2} = tiempo de semivida de eliminación; UPP = unión a proteínas plasmáticas; po = vía oral; im = vía intramuscular; sl = vía sublingual; td = vía transdérmica.

Vías de administración

Tabla 3. Vías de administración de los analgésicos opioides. (Modificada de Aspectos básicos de la farmacología clínica de los opioides. M. Vallejo y F. Ruiz. 2009).

Intervención	Comentarios
<i>Epidural e Intrapetal</i>	Cuando es posible usar esta vía proporciona buena analgesia. Riesgo significativo de depresión respiratoria, algunas veces de comienzo tardío. Requiere monitoreo cuidadoso. El uso de bombas de infusión requiere equipo adicional y entrenamiento. Costoso si se emplean bombas de infusión.
<i>Intramuscular</i>	Las inyecciones son dolorosas, la absorción es errática, evitar esta vía cuando sea posible.
<i>Intravenosa</i>	Es la vía de elección después de cirugía mayor. Permite titular los bolos o hacer administración continua (incluyendo PCA). Requiere monitoreo especial, riesgo importante de depresión por dosificación inapropiada.
<i>Oral</i>	Tan efectivos como por vía parenteral, en dosis apropiadas. Es la vía de elección. Usar tan pronto se tolere medicación oral. Las formas "retard" son adecuadas para el manejo del dolor crónico.
<i>PCA (sistémica)</i>	Se recomienda la ruta intravenosa o subcutánea. Nivel bueno y estable de analgesia, bien aceptada por los pacientes. Requiere bombas de infusión y entrenamiento.
<i>Subcutánea</i>	Preferible a la vía intramuscular. Se debe usar cuando es necesario aplicar un volumen bajo en infusión continua y la vía intravenosa es difícil de mantener.
<i>Transdérmica</i>	Útil para el manejo del dolor crónico estable cuando no es posible la vía oral y en pacientes polimedificados. Provee niveles plasmáticos estables y períodos largos de efectividad. Suprime el paso por el tracto gastrointestinal y evita el efecto metabólico de primer paso (paso por el hígado). Facilita la adherencia al tratamiento. Desventajas: sistemas no adecuados para manejar el dolor agudo, posibilidad de irritación local en el sitio de aplicación.

Farmacodinamia de los opioides

El mecanismo por el cual los analgésicos opioides producen analgesia fisiológica es mediante la simulación de la actividad de las endorfinas endógenas. En esta línea de ideas, dichos péptidos se unen a receptores opioides localizados en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP). En el primero se encuentran a nivel pre y post-sináptico en la región medular (espinal) y supramedular (supraespinal), generando una disminución tanto del componente sensorial como de la respuesta afectiva al dolor. Dicha analgesia se produce a través del bloqueo de la transmisión, ya que inhibe la liberación pre-sináptica

de neurotransmisores excitatorios como la sustancia P y mediante la estabilización de la membranas neuronales, ya que al ocasionar hiperpolarización y al modular la entrada de potasio y calcio a la célula se produce una desensibilización de la membrana postsináptica, lo cual reduce la transmisión neuronal y por consiguiente la analgesia.

Función de los receptores opioides

Los opioides ejercen su efecto farmacológico mediante interacción con diferentes receptores que se encuentran en el SNC, pero también en algunos tejidos periféricos. Los receptores opioides son proteí-

nas presentes en las superficies celulares, que atraviesan la membrana estableciendo comunicación con moléculas del interior celular. Cuando se produce la unión con un péptido opioide, se transmiten señales de la parte externa a la interna de la célula, produciendo eventos electroquímicos que generan respuestas celulares y que a su vez originan una reducción de la liberación de neurotransmisores y la estabilización de la membrana postsináptica.

Es pertinente aclarar que las respuestas celulares producidas por los opioides dependen tanto del receptor al cual se unen, como a la funcionalidad de dicha unión. De ahí que surja el término afinidad, definido como la capacidad que tienen los opioides para unirse a su receptor. Y por lo general esta propiedad es mayor por el receptor mu.

Por otro lado, se denomina actividad intrínseca al efecto que produce la unión de un agonista con su receptor. Por lo general, la relación dosis-respuesta de los fármacos opioides resulta en una curva sigmaidea, y previamente a la generación de la respuesta se requiere una dosis. Adicionalmente, los aumentos posteriores en la dosis incrementarán el efecto farmacológico (intervalo eficaz), aunque existe un punto en el que a mayor dosis no se produce mayor eficacia, lo cual se conoce como efecto techo.

Es pertinente aclarar que la potencia de un analgésico opioide depende de la afinidad, la actividad intrínseca, la fuerza de unión y el tiempo de permanencia de la unión con el receptor. Por ello, los términos "potencia analgésica" y "eficacia analgésica" son diferentes y es importante diferenciarlos, pues el efecto analgésico de una sustancia, en contraste con el anterior, depende de factores como la farmacocinética y la farmacodinamia, así como el componente genético, la raza y el sexo.

Un agonista, por su parte, es una molécula que posee afinidad y actividad intrínseca. Existen dos clases de agonistas: los puros, que alcanzarán el máximo efecto posible, y los parciales, que tienen una menor actividad intrínseca en relación con un agonista puro. Por el contrario, un antagonista tiene afinidad por el receptor, más no actividad intrínseca, impidiendo la unión de los receptores con los agonistas. Los agonistas-antagonistas son compuestos agonistas (puros o parciales) en un tipo de receptor y antagonistas en otro.

Clasificación de los opioides con base en su relación con los receptores

Según la interacción con los receptores endorfínicos, los analgésicos opioides se clasifican como "agonistas puros", "agonistas parciales", "agonistas-antagonistas" y "antagonistas". (Figura 4).

Clasificación de los opioides con base en su potencia

Clínicamente, los opioides se clasifican según su potencia, así: opioides débiles (opoides menores) y opioides potentes o fuertes (opoides mayores). Dicha clasificación se popularizó tras las recomendaciones de la OMS, con respecto a la jerarquización del tratamiento farmacológico del dolor, que aunque ha sido modificado por diversos autores, mantiene su carácter básico; es decir, el uso de analgésicos no opioides en primer lugar, opioides débiles en el segundo y por último opioides fuertes.

Efectos secundarios de los analgésicos opioides

El responsable de los efectos adversos de los analgésicos opioides es su mismo mecanismo de acción. Dichos efectos son predecibles y deben tratarse de forma oportuna. Algunos son menores (náusea, vómito, estreñimiento, mareo y confusión) y se evitan realizando profilaxis. Otros son mayores (depresión respiratoria, adicción), aunque pueden evitarse haciendo un uso adecuado de dichos fármacos.

- **Lentificación del tránsito gastrointestinal:** dado que existen receptores opioides en el tubo digestivo, al ser estimulados disminuyen el tránsito intestinal. Por lo tanto, es preciso hacer profilaxis del estreñimiento y seguimiento al paciente desde el comienzo de la terapia analgésica con opioides.
- **Supresión de la tos:** los analgésicos opioides ocasionan supresión de la tos al inhibir el centro del reflejo de la tos.
- **Depresión respiratoria:** se define como frecuencia respiratoria menor de 8 por minuto o saturación de oxígeno menor del 90%. Puede ocurrir cuando se hace titulación rápida con dosis altas de opioides o en pacientes sensibles; es importante tener un antagonista de los opioides como la naloxona en los botiquines de salud.

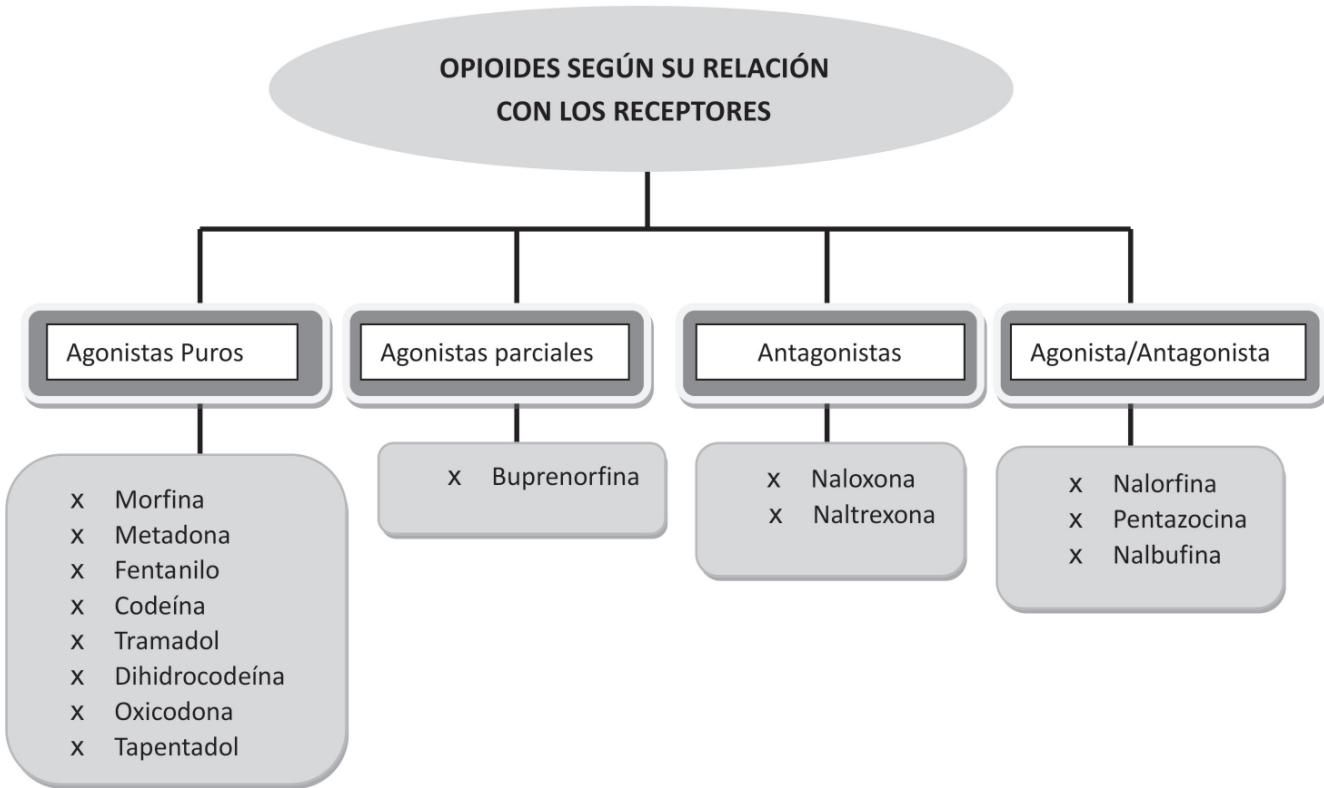


Figura 4. Clasificación de los opioides según su relación con los receptores.

- Efectos sobre el estado de ánimo y sobre la conciencia:** los analgésicos opioides pueden producir sedación o euforia.
- Efectos cardiovasculares:** debido a que los opioides son vasodilatadores, pueden producir hipotensión ortostática, por lo que se debe instruir y advertir a los pacientes.
- Sedación:** los analgésicos opioides producen una leve sedación y alteración del desempeño cognoscitivo.
- Náusea y vómito:** estos efectos se deben a que los analgésicos opioides activan el área postrema y producen cambios en el tono y la motilidad gastrointestinal.
- Retención urinaria y oliguria:** se producen debido a que producen un aumento en el tono del músculo detrusor de la vejiga.
- Otros síntomas:** prurito, mioclonias, reducción de la libido, impotencia, visión borrosa, nistagmo, diplopía, miosis.

Interacciones farmacológicas de los analgésicos opioides

- Interferencia con la absorción:** generalmente poco interfieren sobre la absorción de otros medicamentos (Tabarro y cols., 2005).
- Interacciones metabólicas:** los analgésicos opioides son metabolizados, principalmente por el sistema de mono-oxigenasas (citocromo P450). Las enzimas más importantes identificadas son CYP3A4, CYP2D6 y la CYP1A2.
- Fenitoína:** puede disminuir el metabolismo de los opioides y, por lo tanto, prolongar su vida media intensificando los efectos sobre el SNC y aumentando el riesgo de depresión respiratoria.
- IMAO:** al asociarse con opioides puede producir estimulación del SNC y convulsiones. La reacción puede presentarse en pacientes que han tomado inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la toma de opioides.

Tabla 4. Rutas metabólicas de algunos opioides de uso corriente (Modificada de Aspectos básicos de la farmacología clínica de los opioides. M. Vallejo y F. Ruiz. 2009).

Sustancia	Principal enzima metabolizadora	Comentarios
Codeína	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> - La O-desmetilación vía la CYP2D6 rinde morfina, que es el metabolito activo; esto es relevante dado que la mayor parte de la actividad analgésica es producida por el metabolito activo. - Se estima que el 7% de los latinoamericanos carecen de esta enzima, por lo tanto no se benefician del efecto analgésico de la codeína.
Metadona	CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> - Dado que los antirretrovirales y la rifampicina inducen la CYP3A4, se han informado casos de síndrome de abstinencia con la asociación de estos medicamentos.
Tramadol	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> - El metabolismo vía la CYP2D6 rinde O-desmetil-tramadol, que es un metabolito activo; sin embargo, esto es poco relevante dado que la mayor parte de la actividad analgésica es producida por la sustancia madre en forma racémica.

Tabla 5. Inductores e inhibidores de metabolismo hepático de opioides (Modificada de aspectos básicos de la farmacología clínica de los opioides. M. Vallejo y F. Ruiz. 2009).

Inductores	Inhibidores
Antirretrovirales	Eritromicina
Carbamazepina	Ketoconazol / Fluconazol
Fenitoína	Fluoxetina
Rifampicina	Ranitidina
Hypericum (Hierba de San Juan)	Quinidina Ajo / melatonina/ jugo de toronja

- **Ranitidina:** al disminuir el metabolismo de los opioides, prolonga su vida media, aumentando el riesgo de efectos adversos.
- **Combinación de analgésicos opioides:** no se recomienda combinar "agonistas puros", con "agonistas antagonistas".
- **Combinación de analgésicos opioides con no opioides:** en general es recomendable asociar un opioide con acetaminofén, con AINEs o con co-analgésicos (Raffa, 2001).

- **Combinación de analgésicos opioides con co-analgésicos:** existe evidencia sobre la racionalidad de algunas combinaciones; por ejemplo, morfina más gabapentina (Gilron y cols., 2005) y tramadol más gabapentina (Zepeda y cols., 2001; Dai y cols., 2008).

Tolerancia, adicción y dependencia física (M. Vallejo y F. Ruiz. 2009)

- **Tolerancia:** propiedad farmacodinámica y farmacocinética. A medida que pase el tiempo, es necesario aumentar la dosis para obtener el efecto deseado. Por lo general, en el caso de los opioides no limita su efectividad.
- **Dependencia física:** se traduce en síndrome de abstinencia. La disminución de la dosis debe ser progresiva para evitar su aparición. No debe ser una razón para no administrar opioides.
- **Adicción:** se trata de un fenómeno comportamental, en el cual existe la necesidad de usar el analgésico, no para el control del dolor, sino para la obtención de un estado anímico especial. Este riesgo en los pacientes que utilizan opioides es relativamente bajo y suele aumentar en aquellos que han abusado previamente de fármacos o con problemas de tipo psicológico.

Aspectos moleculares de los receptores opioides

Componentes moleculares del sistema opioide

Desde los primeros estudios de la investigación opioide, se presumía que éstos actuaban a nivel del sistema nervioso. Posteriormente se demostró la existencia de receptores por medio de sitios de unión saturables y una alta afinidad a nivel de las membranas celulares. Y debido a que se observó que la naloxona bloqueaba la actividad de la morfina, se consideró como el patrón de los antagonistas opioides, así como que toda actividad revertida por dicha sustancia, tenía naturaleza opioide.

El primer receptor opioide descrito molecular y genéticamente, fue el receptor delta del ratón, cuyo aislamiento constituyó un gran avance en la investigación opioide (Barnard 1993; Brownstein, 1993). En primera instancia, se identificaron molecularmente las familias de genes de receptores opioides (*mu*, *delta*, *kappa* y *ORL1*), cuyos genes se han clonado en diversas especies como anfibios, ratones, peces y humanos, siendo en los dos últimos altamente homólogos.

Posteriormente, hacia los años 70, la demostración de sitios de unión condujo a la búsqueda de ligandos endógenos. Las Met- y Leu- encefalinas, se purificaron y secuenciaron a partir del cerebro (Hughes, et al., 1975); luego se han identificado diversos péptidos a partir de la hipófisis, tejidos nerviosos y glándulas suprarrenales (Akil, et al., 1984). Dichos péptidos, comparten una secuencia N-terminal común-YGGFL/M-, considerada el farmacóforo opioide (Barnard, 1993). En la década de los 80 se clonaron tres genes que codifican grandes proteínas precursoras, como la proopiomelanocortina, que produce la B-endorfina y demás péptidos no opioides; los precursores de la preproencefalina y preprodinorfina generan péptidos de encefalina y dinorfina, respectivamente.

Todos los miembros de la familia de péptidos opioides constituyen agonistas de los receptores *mu*, *delta* y *kappa* (Akil, et al., 1998), lo cual ha favorecido la investigación en dicho campo.

Estructura-actividad de los receptores opioides

Los receptores opioides pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR).

Estos contienen siete dominios hidrófobos interconectados por asas cortas, presentan un dominio extracelular y una cola C-terminal intracelular. Los receptores *mu*, *kappa* y *delta*, contienen dominios transmembrana y asas intracelulares similares; sin embargo, las asas extracelulares y las colas N-terminales, difieren en gran medida.

El sitio de unión

Según el tipo de ligando, el sitio de unión de las GPCR se localizará en los dominios extracelulares o en el haz heptahelicoidal. Otros se unen a regiones externas y transmembrana, como los receptores GPCR peptídicos (receptores opioides). Los dominios extracelulares e1, e2, e3 de los receptores opioides y su unión con el ligando son fundamentales para la selectividad *mu/delta/kappa*. Al estudiar los receptores *mu* quiméricos, que incluyen dominios de los receptores *delta*, *kappa* o angiotensina-II, condujo a proponer que e1 y e3 son determinantes fundamentales en el receptor *mu* para la elevada afinidad de los compuestos *mu*-selectivos. Así mismo, se disecó el e3 del receptor *delta* considerándose como el sitio más crítico de este receptor por su alta afinidad de ligandos *delta*-selectivos. Por otro lado, se descubrió que e3 contribuye al reconocimiento de compuestos *kappa*-selectivos no peptídicos. Por todo lo anterior es que los dominios extracelulares de los receptores opioides se consideran puntos de anclaje de ligandos opioides grandes y puertos que modulan la entrada de opioides en el bolsillo de unión.

A diferencia de los dominios extracelulares, los transmembrana (Tm) están muy conservados y forman un bolsillo de unión que es similar entre los receptores *mu*, *delta* y *kappa* (Dickenson y Kieffer, 1991).

Activación del receptor

Los determinantes de activación en los receptores opioides han sido obtenidos por medio de experimentos de mutagénesis de sitio específico. Las más interesantes son las mutaciones que inducen la modificación constitutiva del receptor, actividad independiente del ligando. En el receptor *delta* D128 (Tm3), sustituido por Q, A, K o H, se aumenta la actividad espontánea del receptor (Befort, et al., 1999; Cavalli, et al., 1999). Por su parte, el mutante Y308F (Tm7) es otro receptor mutante activado constitutivamente

(CAM). La mutación de una S conservada en Tm4 transformó antagonistas como la naloxona en agonistas de los receptores mu, kappa y delta, lo que sugiere su papel importante en el proceso de activación (Claude, et al., 1996; Law, et al., 1999). En un ensayo en el cual se escogieron aleatoriamente unos 3000 receptores delta mutantes, se aislaron 30 receptores CAM y se hallaron mutaciones puntuales a nivel de la proteína receptora, lo que indica que dominios del receptor pueden contribuir a su activación. Por su parte, las mutaciones en el haz helicoidal y en e3, en un modelo 3D del receptor, mostraron una vía de activación por toda la proteína receptora, por lo que se propuso un mecanismo por el que el ligando opioide se uniría a e3 y desestabilizaría las interacciones Tm6-Tm7 en la cara extracelular del receptor. En los bolsillos de unión, los agonistas desorganizarían las fuertes interacciones hidrófilas e hidrófobas que mantienen a Tm3-Tm6-Tm7 almacenadas en el receptor inactivo. Tm3 se movería hacia Tm4, mientras Tm6 y Tm7 se separarían uno del otro. Dicho movimiento occasionaría la ruptura del cierre iónico entre Tm6 y Tm7. Los cambios estructurales, resultado de i3 y los dominios C-terminales proximales a la membrana, favorecerían la activación de la proteína G (Dickenson y Kieffer, 1991).

Señalización

Los receptores opioides, como parte de las GPCRs, son señales transductoras unidas a la superficie de la membrana plasmática celular; de esta manera conectan receptores a efectores, y por ende vías de señalización (Neves, et al., 2002) para el sistema receptor de opioides (Connor y Christie, 1999; Ley, et al., 2000). Como se mencionó anteriormente, las GPCRs, tienen siete dominios transmembrana, dominios intracelulares sustanciales entre el quinto y sexto segmento transmembrana, un dominio N-terminal extracelular y uno C-terminal intracelular (Strader, et al., 1994). Las proteínas G poseen tres subunidades, GA, GB y Gg (Neves, et al., 2002). Los receptores mu, delta y kappa interactúan preferencialmente con la toxina pertussis (PTX), sensible a la subunidad alfa de la proteína G, de la familia Gi y Go (Gi1-3 y Go1-2), así como dos subunidades insensibles a la PTX (Simon, et al., 1991; Connor y Christie, 1999).

Al producirse la unión de un agonista a su receptor, la proteína G se divide en dos subunidades: Ga y

GBG (Figura 5). Ambas activan sistemas de segundos mensajeros intracelulares que regulan componentes celulares como enzimas metabólicas, canales iónicos y la maquinaria transcripcional. La subunidad GBG activa los canales neuronales internos de K+, e inhibe los canales de Ca²⁺ activados por voltaje de alta tensión, permitiendo la reducción de la excitabilidad y la inhibición de la descarga de neurotransmisión (Neer y Clapham, 1997). La subunidad alfa de la Gi/Go media la inhibición de la adenilciclasa intracelular y la reducción del adenosín-monofosfato cíclico (cAMP), que también reduce la excitabilidad de la membrana neuronal y regula la expresión génica y la actividad de las fosfatases y quinasas celulares. Los opioides pueden así inhibir la liberación de neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P, a nivel espinal y supraespinal (Willoch y Henriksen, 2008).

A través de la activación de PTX-sensible Gi/Go, los opioides tienen efectos inhibitorios sobre las células del SNC. Funcionalmente, los opioides endógenos actúan como co-transmisores modulando el efecto de acción rápida de los neurotransmisores (Siggins, et al., 1986; Wagner, et al., 1993; Simmons y Chavkin, 1996). Se ha observado que los opioides actúan indirectamente para excitar neuronas a través de una inhibición presináptica de la liberación de GABA, por lo que se ha llamado desinhibición. Además, los opioides causan acciones excitatorias directas, como el aumento en la producción de potenciales de acción, y/o aumento de la concentración de calcio intracelular (Willoch y Henriksen, 2008).

Desensibilización, regulación y contradaptaciones celulares

Actualmente se cree que la respuesta intracelular posterior a la activación de una proteína G acoplada al receptor opioide implica la conservación de un "núcleo" endosomal e interacciones proteicas especializadas adicionales (Willoch y Henriksen, 2008). Por ello, se le confiere una regulación de la respuesta de la especificidad además de la interacción ligando-receptor. Es evidente que los receptores opioides no son estáticos, sino que circulan hacia y desde la membrana plasmática (Figuras 5 y 6) y también pueden ser reciclados o sintetizados nuevamente (Shuster, et al., 1999). El tráfico de receptores iniciado con la unión al agonista y la internalización a través de las vías

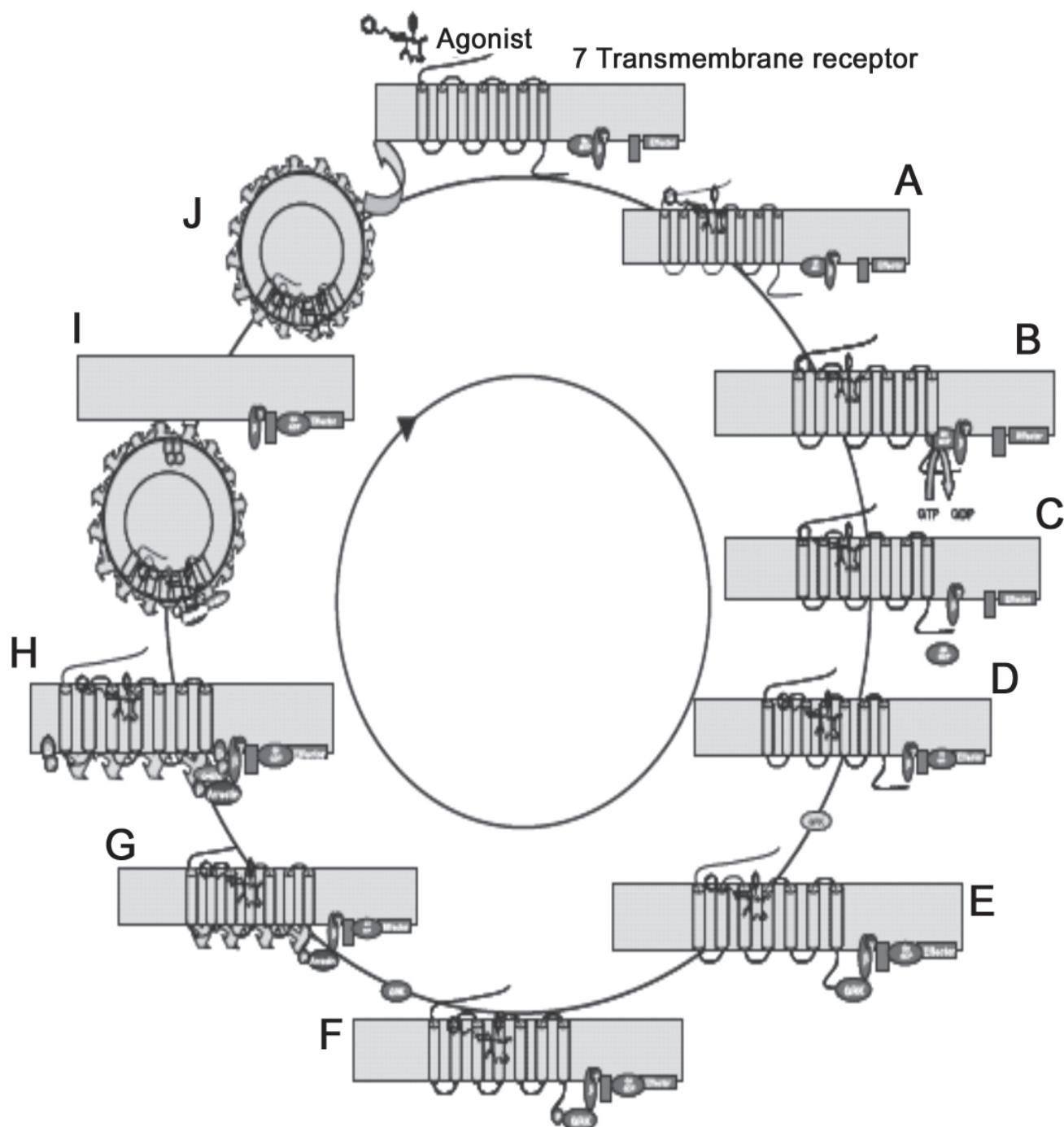


Figura 5. Un agonista opioide se une a una proteína G opioide acoplada al receptor (A) activando el complejo proteína G, por medio de la conversión de GDP en GTP, en la subunidad G alfa. (B) Activadas las subunidades G alfa y B beta/ G gamma, promueven la regulación de los efectores (C-E), seguidos de la fosforilación del extremo C-terminal del receptor, por la kinasa del receptor de la proteína G. La proteína arrestin, se une al extremo C-terminal fosforilado y a la clatrina (F), seguido por la fosforilación de la dinamina (D) por c-sr c, resultando en el empaquetamiento de la vesícula endocítica (H), la cual está formada por la invaginación de vesículas cubiertas por clatrina. El receptor es defosforilado (I) y subsecuentemente reinserido al interior de la membrana (J). [Tomada de Gjermund Henriksen, Frode Willoch. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. Brain (2008), 131, 1171-1196.]

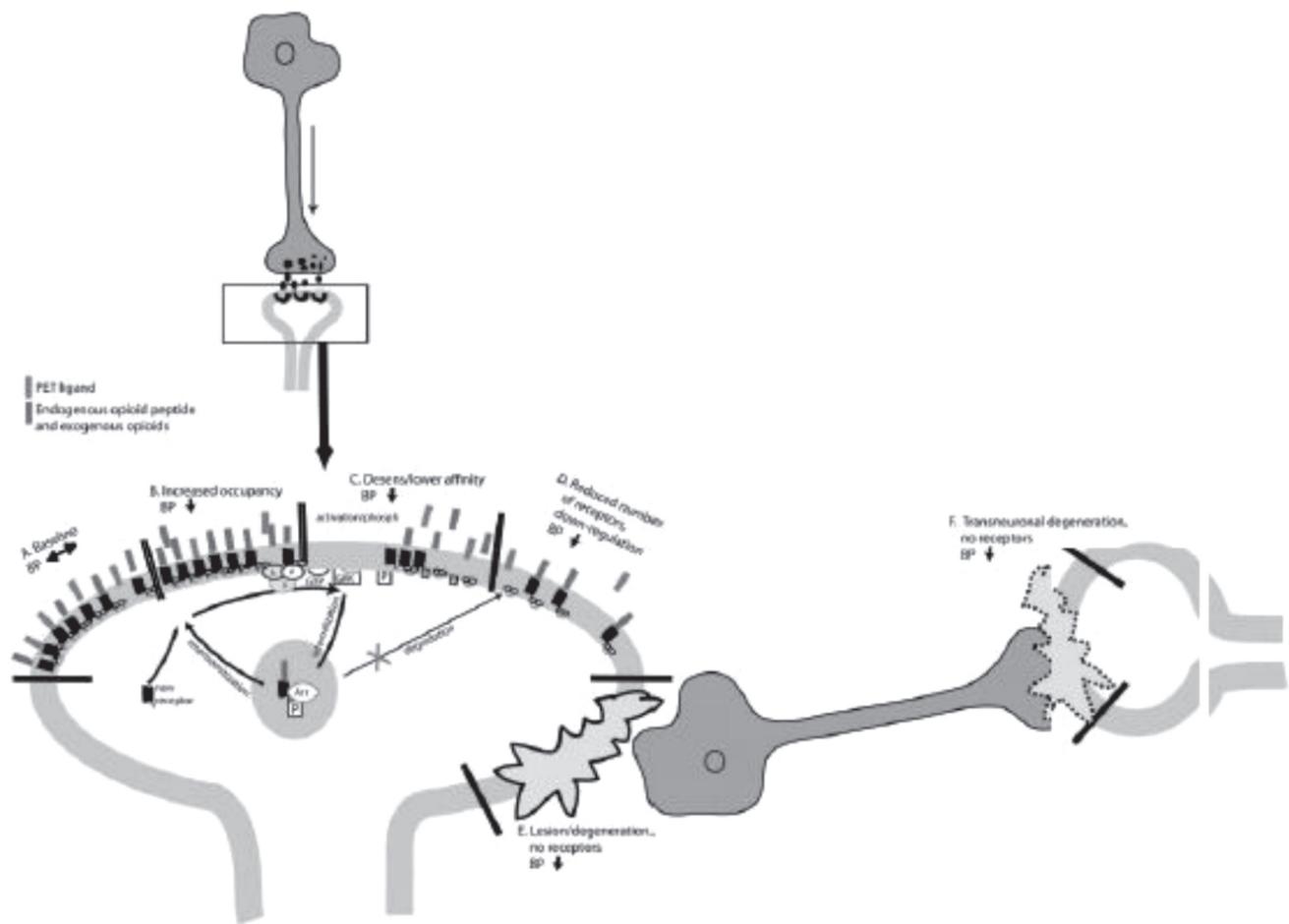


Figura 6. La secuencia hipotética de eventos que conduce a los cambios en el estado del receptor y por tanto, cambios en la unión del receptor de la línea de base (A) de un marcador, para incrementar la ocupancia (B) de un ligando opioide exógeno o endógeno, conduce potencialmente también a la inducción de estados de afinidad del receptor (C) más bajos (desacoplamiento/inactivación), una regulación negativa y disminución en la expresión del receptor (D). [Tomada de Gjermund Henriksen, Frode Willoch. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. Brain (2008), 131, 1171-1196.]

endosomales, esta inmerso en el proceso de desensibilización. De ahí que parece que todos los agonistas de receptores opioides endógenos y la mayoría de los agonistas alcaloides (excepto la morfina) son potentes activadores de la internalización del receptor opioide, independientemente de su capacidad para inducir la activación de la proteína G (Williams, et al., 2001).

En lo referente al dolor, el sistema de receptores opioides endógeno, se activa como parte de nuestro sistema analgésico endógeno y es el objetivo de la administración de drogas analgésicas opioides (Willoch y Henriksen, 2008). La morfina y otros

agonistas de los receptores opioides mu, se consideran fármacos de elección para pacientes con dolor por cáncer o dolor crónico no maligno (Eriksen, et al., 2003; Carr, et al., 2004). Sin embargo, presentan un gran inconveniente y es la producción de tolerancia y dependencia, tanto física como psicológica. Por lo tanto, la adaptación a la estimulación crónica de los receptores opioides puede implicar tolerancia a la inhibición mediada por Gi/Go (analgesia), junto con la sensibilización a acciones opioides excitatorias (Celerier, et al., 2001).

La adaptación celular inducida por agonista de los receptores opioides, incluye:

1. Desensibilización aguda del receptor opioide, debido al acoplamiento efector y la internalización del receptor, que se desarrolla durante y remite en breve después de la exposición a los agonistas (Figura 5). A diferencia de la membrana que contiene canales iónicos, la vía que media la parte de señalización intracelular de los receptores opioides, implica múltiples interacciones proteína-proteína, translocaciones y eventos de fosforilación (Willoch y Henriksen, 2008). Parece estar en al menos tres vías generales, siguiendo la activación de los receptores vinculados a Gi/Go, que eventualmente convergen en la activación; de este modo, la activación cinética de los receptores opioides es más larga que para otros efectores, pero ocurre en un período de varios minutos a 1-2 h. (Williams, et al., 2001).
2. Las vías de señalización que conducen a largo plazo a la adaptación a través de una expresión genética alterada deben considerarse como un sistema efector. La desensibilización a largo plazo del acoplamiento receptor a efector y la regulación de receptores se desarrollan lentamente y persisten durante muchas horas o días después de la eliminación de agonista. Del mismo modo, el tratamiento a largo plazo con antagonistas de los opioides ha demostrado una regulación positiva de los receptores opioides (Lesscher, et al., 2003). La desensibilización del receptor (la pérdida progresiva de la función del receptor), puede ser consecuencia de múltiples procesos de disociación, internalización, la degradación y reciclaje del receptor (Willoch y Henriksen, 2008).
3. En las neuronas sensibles a los opioides se producen adaptaciones por mecanismos de señalización intracelular (Figura 5). Los receptores activados por agonistas son fosforilados, y se produce el subsecuente reclutamiento y disociación de los receptores de las proteínas G, fundamental en la modulación en la respuesta de dichas proteínas (Ahn, et al., 2003; Gainetdinov, et al., 2004). Los receptores pueden ser reciclados por la membrana plasmática o degradados por los lisosomas luego de haberse internalizado.
4. Las contra-adaptaciones en los circuitos neuronales (Williams, et al., 2001), tales como

la activación del agonista dependiente, del sistema receptor de la N-metil-D-aspartato (NMDA) y la estimulación del sistema de receptores opioides k (Willoch y Henriksen, 2008).

Opioides y dolor

Dolor agudo

El dolor agudo se ha relacionado con una disminución en la disponibilidad de los receptores opioides. Los cambios en la unión al receptor opioide en la corteza insular, la amígdala, el tálamo y el núcleo accumbens, se confirmaron mediante el ligando selectivo para el receptor mu (¹¹C CAF) (Zubieta, et al., 2001; Bencherif, et al., 2002) y el no-selectivo (¹¹C DPN) (Sprenger, et al., 2006). Los estudios más representativos, activan la parte dorsal de la corteza cingular anterior (CAC), o también permiten la activación de los opioides en la parte rostral/perigenual de la CAC. Dicha región se activa frecuentemente en la modulación del dolor y la analgesia (Willoch, et al., 2003). En otro importante estudio, donde se observó la participación de los opiáceos en el efecto placebo, se demostró que los factores cognitivos son capaces de modular los estados emocionales y físicos a través de la activación de un sitio específico de la señalización mu en el cerebro. Así mismo, se halló que la activación del sistema de opioide mu se asoció con reducciones en las puntuaciones sensoriales y afectivas de la experiencia del dolor (Zubieta, et al., 2001; Bencherif, et al., 2002). Todo lo anterior demuestra que los receptores opioides mu y sus ligandos endógenos participan en la regulación de los componentes sensoriales y afectivos de la experiencia del dolor.

Es importante resaltar las diferencias que existen según el género en las regiones específicas de unión a receptores opioides y las respuestas mediadas por dichos receptores en las diferentes regiones cerebrales, en relación con los niveles de percepción del dolor (Zubieta, et al., 2002). De esta manera, una disminución en los niveles de estrógenos y progestágenos (por ejemplo, en mujeres postmenopáusicas), se asocia a una mayor vulnerabilidad al dolor, debido a una reducción en los nivel de Beta endorfinas y con ello de la función del sistema opioidérgico.

Por otra parte, existen también diferencias entre los individuos heterocigotos u homocigotos, con res-

pecto a la unión al receptor opioide (Zubieta, et al., 2003). Del mismo modo, el polimorfismo de la COMT (met/met, met/val, val/val), influye en las respuestas del receptor opioide mu a la estimulación del dolor. Por ejemplo, las personas met/met, tienen tasas más bajas de activación del sistema opioide mu, y mayores magnitudes para el dolor; mientras que los individuos val/val, tienen la mayor tasa de activación de los opiáceos y las menores magnitudes de dolor (Wilcock y Henriksen, 2008).

Dolor crónico

El sistema de receptores opioides endógenos forma parte importante en el procesamiento del dolor en el SNC. Estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (Jones, et al., 1994), en períodos de dolor inflamatorio, demostraron reducción en la unión a receptores opioides, específicamente en la corteza orbito-frontal, tercio anterior de la ínsula, amígdala, putamen anterior, sustancia gris peri-ventricular, tálamo y cortezas temporal, frontal y cingulada anterior, en contraste con los períodos sin dolor.

Otros estudios relacionados con el dolor neuropático central (Wilcock, et al., 1999; Jones, et al., 2004), demostraron una disminución del ligando de unión (^{11C}DPN), principalmente a nivel del sistema de dolor medial, aunque también en el lateral. Mientras tanto, los pacientes con dolor neuropático periférico no muestran uniones a los receptores opioides lateralizados. Por lo cual, estos pacientes, presentan diferencias en la sensibilidad a la analgesia opioide.

Por otro lado, en pacientes con cefalea en racimo (durante un período de cefalea, pero no en un ataque agudo) (Sprenger, et al., 2006) se demostró que presentan una reducción focal en la unión a los receptores opioides en la glándula pineal. Por su parte, la disponibilidad de receptores opioides en el hipotálamo y en la corteza del cíngulo, depende de la duración de la cefalea en racimo, lo cual indica que los mecanismos opioidérgicos, se relacionan con la fisiopatología de este tipo de cefalea (Wilcock y Henriksen, 2008).

Al igual que en el dolor agudo, el sistema de receptores opioides desempeña un papel básico en el dolor y la analgesia, y además su funcionalidad difiere según las variaciones genéticas y el género.

Otras funciones de los opioides

Trastornos del movimiento

Los ganglios basales se componen de cuatro núcleos principales (el cuerpo estriado, el globo pálido, el núcleo sub-talámico y la sustancia negra), que proporcionan un vínculo importante entre el tálamo y la corteza cerebral. Estos núcleos reciben estímulos multimodales de todos los sistemas sensoriales, proporcionando una estación para conmutar la continua información sensorial, incluido el dolor (Wilcock y Henriksen, 2008).

Las disfunciones de los ganglios basales concluyen en los trastornos del movimiento, lo que indica un papel importante en el control motor. Los péptidos opioides endógenos se encuentran en altas concentraciones en los ganglios basales y se cree que juegan un papel en la regulación de la función motora. Los agonistas opiáceos administrados exógenamente se asocian con un aumento en la actividad motora (Haber y Watson, 1985). La transmisión anormal de opiáceos también ha sido implicada en diversos trastornos del movimiento, incluyendo la disquinesia inducida por Levodopa en la enfermedad de Parkinson, la corea en la enfermedad de Huntington, la discinesia/distonia tardía inducida por neurolépticos y tics en el síndrome de Tourette (Brooks, et al., 2000).

De esta manera, reducciones en la unión de [^{11C}] DPN en el cuerpo estriado, regiones corticales talámicas y cinguladas, y un incremento de la unión en la corteza frontal; se encontraron en pacientes con Parkinson con disquinesia inducida por levodopa, pero no en los pacientes con Parkinson no disquinéticos (Piccini, et al., 1997). Lo cual sugiere que la enfermedad de Parkinson con disquinesia inducida por levodopa, se asocia con una alteración de la transmisión de los opioides en los ganglios de la base, que puede contribuir a la hiperactividad de las proyecciones frontales.

Por su parte, en la fisiopatología del Síndrome de Piernas Inquietas primario, que sigue siendo desconocido, el sistema opioide puede participar como parte de la percepción alterada del dolor y como un equilibrio perturbado de las entradas opioidérgicas de dopamina a regiones del cerebro que participan en acciones motoras. En la degeneración debido a la enfermedad de Huntington (HD), una participación

del sistema opioide se indica con una disminución en la concentración de encefalina y dinorfina en las regiones pálida, estriada y nigra, además de una pérdida de los receptores opiáceos en los ganglios basales (Seizinger, et al., 1986; Gulya, 1990). Un estudio del [11C]-DPN PET soporta estos hallazgos y ha demostrado una disminución en la unión a los receptores opiáceos en el caudado y putamen (Semanas, et al., 1997). La atrofia del caudado y del putamen es bien conocida, y el número de células y la reducción del volumen (neurodegeneración) es una posible explicación de la reducción en la unión.

Epilepsia

Mediante los primeros estudios clínicos de PET (tomografía por emisión de positrones), utilizando ligandos de receptores opioides en la epilepsia, se encontró un aumento de la unión del receptor opioide mu al (11C CAF) en la epilepsia del lóbulo temporal (Frost, et al., 1988). Los estudios que utilizaron el receptor opioide delta y el (11C Me) (Madar, et al., 1997) mostraron un incremento en la disponibilidad del receptor opiáceo delta en el lóbulo temporal ipsilateral, pero con un patrón regional diferente que el ligando del receptor opiáceo mu de [11C] CAF. Éste último se limitó al aspecto medial de la corteza temporal inferior, mientras que la unión del receptor opiáceo delta aumenta en la zona medial inferior y anterior de la corteza temporal medial y superior. Ambos ligandos endógenos, tanto de los receptores opiáceos mu y delta, se cree que juegan un papel en el mecanismo tónico anticonvulsivante que limita la propagación de actividad eléctrica desde un foco epileptogénico.

Por otra parte, las mediciones de los receptores opiáceos durante una crisis epiléptica focal se han realizado en pacientes con crisis inducidas con [11C] DPN. Durante una convulsión, la unión a los receptores opiáceos se redujo en la corteza parieto-temporo-occipital izquierda, lo cual se relacionó con una aparente liberación de péptidos opioides endógenos (Koepf, et al., 1998). Aunque los mecanismos no están claros, este hallazgo soporta la hipótesis de que las sustancias opioides pueden estar involucradas en la terminación de las crisis. Así mismo, un estudio dinámico con [11C] DPN sugirió que los opiáceos endógenos son liberados en la corteza de asociación durante la ausencia de convulsiones (Bartenstein, et al., 1993). Otros estudios han concluido que existe una mayor disponibilidad de los receptores opioides

mu y delta en la zona del ictus en la epilepsia del lóbulo temporal interictal, mientras en el periodo post-ictal se incrementan tanto los mu, como los delta y los kappa.

Demencia

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer y su relación con los receptores opioides, se demostró en un estudio con [18F] FCyF (receptores opiáceos k, d y mu) una disminución en la unión de dichos receptores; sin embargo, no pudo demostrar la especificidad regional en los ligandos de unión, lo que significó una neurodegeneración general y una participación no específica del sistema de receptor opioide (Cohen, et al., 1997).

Estados afectivos

Los receptores mu tienen efectos supresores sobre la reactividad emocional y las cualidades afectivas del estímulo doloroso, en contraste con los delta (Filliol, et al., 2000). En estudios realizados con el ligando (11C CAF) (Zubieta, et al., 2003), mediante la auto-inducción de un estado depresivo sostenido, se asoció con reducciones en la neurotransmisión mediada por receptores mu en la CAC rostral, cuerpo pálido ventral, amígdala y corteza temporal inferior, áreas cerebrales que pertenecen a los circuitos que representan e integran la información emocional. Reducciones mayores en la unión al receptor opioide, durante la depresión, se obtuvieron en un grupo de pacientes en la ínsula anterior, tálamo, los ganglios basales ventrales y la amígdala, y los aumentos más grandes en la unión al receptor opioide se observaron en el grupo de control en la CAC, ganglios basales ventrales, la amígdala y el hipotálamo. (Wilcock y Henriksen, 2008).

En pacientes expuestos a trauma (veteranos de guerra), con y sin trastorno de estrés post-traumático, tuvieron una menor unión a los receptores opioides en la ínsula, ganglios basales ventrales, región dorsal de la corteza frontal, así como aumento de las uniones a nivel de la amígdala y corteza orbito-frontal, en comparación con controles sanos. Específicamente en el grupo de pacientes con trastorno de estrés post-traumático se evidenció una reducción en la unión a los receptores opiáceos en la CAC en comparación con los otros grupos, que pueden representar cambios específicos asociados con el trastorno de estrés. (Wilcock y Henriksen, 2008).

Trastornos de la alimentación

El único estudio sobre este tema que se ha llevado a cabo hasta ahora en el trastorno alimentario de la bulimia nerviosa, ha demostrado una disminución relativa en la unión al receptor opiáceo mu al [11C] CAF, en la corteza temporo-insular izquierda (Bencherit, et al., 2005), encargada del procesamiento de la información gustativa sensorial (Frey y Petrides, 1999).

Adicción

El mecanismo más importante en el reforzamiento de los efectos de las drogas opioides, es la estimulación de los receptores mu, aunque los receptores delta también contribuyen (Auto y Stein, 1992). El receptor kappa también participa en las respuestas a drogas adictivas, especialmente la cocaína, y en menor medida a los opioides (Prisinzano, et al., 2005; Henriksen, et al., 2006). Las diferentes drogas de abuso estimulan la liberación de dopamina en la región ventral del cuerpo estriado, que incluye el núcleo accumbens. La liberación de dopamina por el cuerpo estriado es estimulada por la activación de receptores opioides mu, e inhibida por la activación de los receptores opioides k. Por su parte, una alta señalización mediada por receptores opioides k, puede persistir durante la fase de retirada de la droga y, por tanto, contribuir a estados de ánimo disfóricos y aumentar el riesgo de recaída (Willoch y Henriksen, 2008). Algunos estudios han demostrado la participación del sistema opioide endógeno después del uso de la cocaína en personas con abuso/dependencia de la cocaína (Zubieta, et al., 1996; Gorelick, et al., 2005). Despues de 1-4 días de abstinencia a la cocaína, la unión del ligando [11C] CAF al receptor opioide mu aumentó en varias regiones del cerebro, incluyendo la corteza frontal, lateral y la CAC. El aumento de dicha unión se relacionó con los auto-reportes de las ansias de cocaína. Doce semanas después de la abstinencia, la unión aumentó en la corteza frontal anterior y la parte anterior de la corteza cingulada, pero volvió a la normalidad en las otras regiones del cerebro (Willoch y Henriksen, 2008).

Por su parte, en lo relacionado con el consumo de tabaco, es importante precisar que algunos de los efectos de su consumo están mediados por la nicotina que activa la neurotransmisión opioide. Al inicio de un importante estudio (Scott, et al., 2007) los fu-

madores de cigarrillos tenían una disminución en la unión a los receptores opiáceos mu en la CAC, el tálamo, los ganglios basales ventrales y la amígdala, que volvieron (excepto en la CAC) a la normalidad durante el tabaquismo.

En lo relacionado con los pacientes alcohólicos, se ha evidenciado un aumento de la disponibilidad de los receptores opioides mu en la zona ventral del cuerpo estriado (incluyendo el núcleo accumbens). Curiosamente, el deseo de alcohol se relacionó positivamente con la unión a los receptores opioides mu a nivel del cuerpo estriado y la corteza frontal. En otro estudio (Bencherif, et al., 2004), también se encontró una correlación positiva entre el deseo y la unión a los receptores opioides mu en la corteza fronto-lateral 4 días después de la abstinencia. Al igual que niveles ligeramente elevados de unión del ligando [11C] DPN al receptor opioide no selectivo, a nivel cortical, en alcohólicos mientras siguen consumiéndolo, y los niveles de unión disminuyeron durante el tiempo de 4 semanas de abstinencia (Willoch, et al., datos no publicados).

Intoxicación por opioides

Considerando, para esta revisión, el término opioide como todo compuesto natural o sintético relacionado con el opio, profundizaremos acerca de la intoxicación por éstos.

Es fundamental comprender que los efectos de los opioides son producto de su interacción con los receptores centrales y periféricos, y por ello la mayoría son completamente predecibles, teniendo en cuenta la farmacodinamia.

Pese a que estos compuestos son seguros, si se exceden las dosis de consumo se pueden producir intoxicaciones agudas, consideradas una verdadera emergencia médica, dado que comprometen la vida (Nelson, 2006). La triada clásica de la intoxicación por opioides se compone de: depresión del estado de conciencia, miosis y depresión respiratoria (Kleinschmidt y cols., 2001; Barile, 2004). Aproximadamente, la tasa de depresión respiratoria es del 1% en pacientes que consumen opioides (Syed y cols., 2006).

Con respecto a la etiología de las intoxicaciones agudas por opioides, se asocian en cuatro grandes grupos (Figura 7).

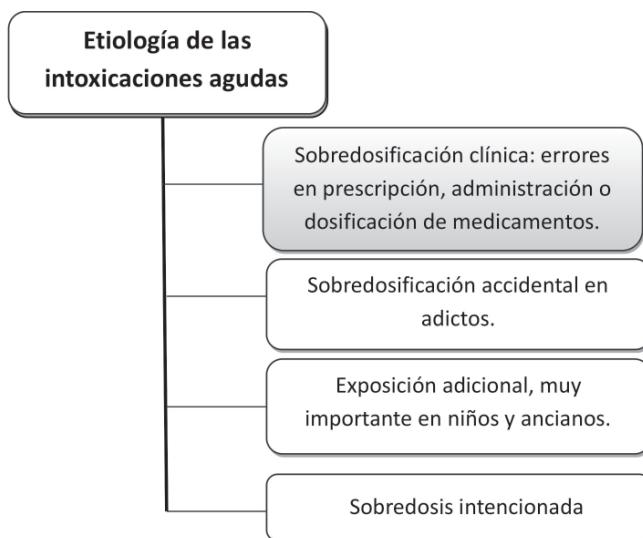


Figura 7. Etiología de las intoxicaciones agudas por opioides (Adaptada de Intoxicación por opioides, A. Salcedo, 2009).

Clínicamente, las principales manifestaciones de dicha toxicidad son:

- Depresión respiratoria: se debe a la inhibición del centro respiratorio en tallo cerebral (tanto a nivel pontico como bulbar, centros importantes en la regulación de la frecuencia respiratoria), ya que allí existen receptores mu y delta, lo cual disminuye la sensibilidad de los quimiorreceptores a los cambios de concentración de oxígeno y dióxido de carbono anormales, lo que afecta la respuesta del centro respiratorio al aumento de dióxido de carbono principalmente. Dependiendo de la concentración del opioide, así serán los efectos respiratorios. En este orden de ideas, bajas concentraciones afectan más el volumen corriente; mientras elevadas concentraciones alteran tanto el volumen corriente como la frecuencia respiratoria (White e Irvine, 1999).

Por su parte, los agonistas opioides puros (a dosis suficientes) pueden producir apnea; en cambio, los agonistas-antagonistas y los agonistas parciales, tienen efecto techo para la producción de depresión respiratoria porque tienden a ser agonistas parciales o antagonistas del receptor mu.

- Depresión del estado mental: el nivel de conciencia oscila entre euforia y disforia, somnolencia y coma profundo. En un principio, es común la excitabilidad neuronal (tinnitus, agitación, inquietud) y posteriormente se presenta la fase de depresión del estado de conciencia.
- Miosis: se caracteriza por ser una miosis simétrica. Las pupilas puntiformes son patognomónicas (Gutstein y Akil, 2007). Se cree que dicha miosis se debe a la estimulación de las neuronas pupilo-constrictoras parasimpáticas del núcleo de Edinger-Westphal del III par craneal por parte de la morfina.
- Edema pulmonar agudo: por lo general no cardiogénico, que se caracteriza clínicamente por secreciones bronquiales espumosas, de color rosado, cianosis y roncus, en pacientes que además presentan la triada antes mencionada. Los mecanismos implicados en la lesión pulmonar aguda son: hipoxia secundaria al compromiso ventilatorio, reacciones de hiper-sensibilidad, toxicidad directa a la membrana alveolar, aumento de la liberación de leucotrienos e histamina mediada por opioides, con el consecuente incremento de la permeabilidad capilar. Es también importante el hecho de que en la intoxicación por opioides, la laxitud de la glotis puede evitar la entrada adecuada de aire durante la inspiración.
- Otras manifestaciones: suelen presentarse náuseas y vómitos por estimulación de la zona quimiorreceptora en el área postrema del bulbo raquídeo. Por otro lado, hay disminución de la motilidad gastrointestinal, secundaria al aumento del tono muscular liso mioentérico mediado por receptores mu (Hahn y Nelson, 2005).

Por otro lado, pueden presentarse convulsiones por el estado de hipoxia o por la acción directa de los fármacos o sus metabolitos (Hahn y Nelson, 2005). También se pueden presentar: flacidez muscular, hipotermia y rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria y rigidez musculoesquelética (Salcedo, 2009).

El diagnóstico de la intoxicación por opioides es principalmente clínico; de ahí la importancia de una profunda anamnesis y un examen físico completo

basándose en el hallazgo de la triada clínica. Por su parte, las pruebas de laboratorio se utilizan para evaluar complicaciones o condiciones médicas concomitantes.

No se deben olvidar los diagnósticos diferenciales que incluyen las causas de depresión del estado de la conciencia (eventos cerebrovasculares, hipotensión, infecciones, hipoxia, entre otros), o casos de intoxicaciones mixtas donde se hace oportuno realizar pruebas de tamizaje para drogas de abuso.

En lo que se refiere al manejo del paciente intoxicado, es fundamental la estabilización inicial, el soporte vital básico y el manejo específico del cuadro clínico (Salcedo, 2009). En primer lugar, se debe mantener la adecuada ventilación del paciente y administrar con precaución un antagonista de los opioides que en nuestro medio corresponde a la naloxona (Hahn y Nelson, 2005). Si se presenta hipotensión sostenida, se requiere la utilización de líquidos endovenosos y vasopresores. En los casos de intoxicación por consumo oral de opioides, se considera la descontaminación gastrointestinal y la administración de carbón activado disuelto en 100-200 cc de agua o solución salina. Se mantendrá al paciente en observación el tiempo que sea necesario y se dará salida de la unidad hospitalaria cuando se encuentre estable; es decir, mantenga movilización normal, escala de Glasgow 15/15, estado respiratorio (frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y sonidos respiratorios), frecuencia cardíaca y temperatura normales. De igual manera, es importante tener muy en cuenta aquellos pacientes que se encuentren en riesgo y por tanto deban ser hospitalizados, como por ejemplo los intoxicados con opioides de vida media prolongada (Salcedo, 2009).

Conclusión

El estudio de los opioides desde la antigüedad hasta nuestros días, sin duda ha favorecido al descubrimiento de acciones importantes de esta familia de fármacos, cuya aplicación en la práctica clínica en la actualidad no sólo es muy amplia, sino que también ha contribuido al mejoramiento de la calidad de vida de aquellos pacientes que sufren dolor y demás alteraciones para las cuales también se ha incursionado en el tratamiento con dichos compuestos farmacológicos.

Referencias bibliográficas

- Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976;191(4230):961-962.
- Akil H, Watson SJ, Young E, et al. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:223-255.
- Barile FA. Opioids and derivates. *Clinical Toxicology: Principles and mechanism*. Boca Raton 2004;121-133.
- Bhargava HN. Diversity of agents that modify opioid tolerance, physical dependence, abstinence syndrome, and self-administrative behavior. *Pharmacol Rev* 1994;46(3):293-324.
- Bencherif B, Guarda AS, Colantuoni C, et al. Regional mu-opioid receptor binding in insular cortex is decreased in bulimia nervosa and correlates inversely with fasting behavior. *J Nucl Med* 2005;46:1349-1351.
- Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(12):5391-5393.
- Carr D, Goudas LC, Balk EM, et al. Evidence Report on the Treatment of Pain in Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;2004:23-31.
- Cavalli A, et al. The human [δ] opioid receptor activates Gi1[α] more efficiently than Go1[α]. *J Neurochemistry* 2001;76(6):1805-1813.
- Charles A, Hales T. From inhibition to excitation: Functional effects of interaction between opioid receptors. *Life Sciences* 2004;76(5):479-485.
- Connor M, Christie MDJ. Opioid receptor signalling mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:493-499.
- Cox B. Receptor Domains Regulating μ Opioid Receptor Uncoupling and Internalization: Relevance to Opioid Tolerance. *Mol Pharmacol* 2004;65:492-495.
- Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;13(5):312-327.
- Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *Br Med Bull* 1991;47(3):690-702.
- Filliol D, Ghozland S, Chluba J, et al. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet* 2000;25:195-200.
- Frey S, Petrides M. Re-examination of the human taste region: a positron emission tomography study. *Eur J Neurosci* 1999;11:2985-2988.
- Henriksen G, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain* 2008;131:1171-1196.
- Gorelick DA, Kim YK, Bencherif B, et al. Imaging brain mu-opioid receptors in abstinent cocaine users: time course and relation to cocaine craving. *Biol Psychiatry* 2005;57:1573-1582.
- Gulya K. The opioid system in neurologic and psychiatric disorders and in their experimental models. *Pharmacol Ther* 1990;46:395-428.
- Gutstein HB, Akil H. Analgésicos opioides. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11th. Ed. México, DF. McGraw-Hill Interamericana. 2007;547-589.
- Hahn IH, Nelson LS. Opioids. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby. 2005;547-589.

- Hernández JJ, Moreno C (eds). Opioides en la práctica médica. Editorial ACED. 2009.
- Kieffer BL, Belfort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(24):12048-12052.
- Kleinschmidt KC, Wainscott M, Ford MD. Clinical toxicology. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001;627-639.
- Philippe L, et al. Otro sistema de transmisión opioide en el cerebro de los mamíferos. Las endomorfinas y el receptor opioide mu. Parte II. *Salud Mental* 2000;23(2).
- Meunier JC. Nociceptin/orphanin FQ and the opioid receptor-like ORL1 receptor. *Europ J Pharmacol* 1997;340(1):1-15.
- Milligan G. Opioid receptors and their interacting proteins. *Neuroscience Molecular Pharm* 2005;7(1-2):51-59.
- Nelson LS, et al. Opioids. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8a Ed. New York. McGrawHill. 2006;590-613.
- Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ. Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinésias. *Annals Neurol* 1997;42(5):720-726.
- Piccini P, et al. 11C-Diprenorphine Binding in Huntington's Disease: A Comparison of Region of Interest Analysis with Statistical Parametric Mapping. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 1997;17:943-949.
- Rocha L, et al. Opioid receptor binding in parahippocampus of patients with temporal lobe epilepsy: Its association with the antiepileptic effects of subacute electrical stimulation. *Seizure* 2007;16(7):645-652.
- Salcedo A. Intoxicación por opioides. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). Opioides en la práctica médica. ACED. Bogotá, Colombia. 2009:153.
- Scott DJ, Domino EF, Heitzeg MM: Smoking modulation of mu-opioid and dopamine D2 receptor-mediated neurotransmission in humans. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:450-457.
- Simon, et al. Effect of pertussis toxin on morphine, diphenhydramine, baclofen, clomipramine and physostigmine antinociception. *Europ J Pharmacol* 1996;308(2):125-133.
- Simmons ML. Opioid Modulation of Recurrent Excitation in the Hippocampal Dentate Gyrus. *J Neuroscience* 2000;20(12):4379-4388.
- Sirohi S, et al. m-Opioid Receptor Up-Regulation and Functional Supersensitivity Are Independent of Antagonist Efficacy. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(2):701-707.
- Springer Berlin / Heidelberg. Opioid receptor agonists activate pertussis toxin-sensitive G proteins and inhibit adenylyl cyclase in canine cardiac sarcolemma. *Re. Naunyn Schmiedeberg* 1996;354(5).
- Syed S, Paul JE, Hueftlein M, et al. Morphine overdose from error propagation on an acute pain service. *Can J Anest* 2006;53(6):586-590.
- Zepeda VTC, Hernández SJR, Martínez AR y col. Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con Tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado a la Amitriptilina o Gabapentina. *Rev Mex Anest* 2001;24(2).
- White JM, Irvine RJ. Mechanism of fatal opioide overdose. *Addiction* 1991;961-972.
- Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry* 1999;156:842-848.

Síndrome doloroso regional complejo: implicaciones terapéuticas

Camilo Andrés Romero*, Jennifer Echeverry**

Objetivo

Integrar aspectos clínicos y fisiopatológicos en el manejo del síndrome doloroso regional complejo.

Introducción

Una causa importante de dolor crónico en las extremidades es el síndrome doloroso regional complejo (SDRC). Anteriormente conocido como distrofia simpática refleja (SDRC tipo 1) o causalgia (SDRC tipo 2), su fisiopatología aún no se ha establecido claramente. En los últimos años se ha trabajado en los criterios diagnósticos y se ha avanzado en el entendimiento de los mecanismos que intervienen en su producción. A pesar de estos adelantos, el SDRC sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico para los clínicos⁽¹⁾.

El SDRC es difícil de definir por su gran heterogeneidad en su presentación y su oscura fisiopatología. Usualmente se trata de una condición dolorosa (síndrome doloroso), pero no necesariamente es precedida de una lesión; no está limitada a un dermatoma (regional) desproporcionado al evento que lo inicia, con alteraciones sudomotoras, vasomotoras y a menudo causando cambios tróficos y pérdida de la función local (complejo)⁽²⁾.

La incidencia y prevalencia del SDRC es difícil de establecer. Esto obedece a los diferentes criterios utilizados por los clínicos en su definición. Sin embargo, datos del estudio holandés Primary Care Information

Project identificaron incidencias de 26.2 casos por 100.000 personas-año con una diferencia de mujer:hombre de 3:1. El estudio americano demostró una incidencia 5.5 por 100.000 personas-año con una diferencia de mujer:hombre de 3.5:1. La mayor incidencia está entre los 50 a 70 años de edad. Las repercusiones en la vida diaria del paciente con SDRC son frecuentes, e importantes estudios clínicos han mostrado discapacidad laboral del 62%, alteraciones en el patrón del sueño del 96% y compromiso de la motricidad del 86%⁽¹⁾.

En esta corta revisión se pretende describir los criterios diagnósticos, sus manifestaciones clínicas, su fisiopatología y por último, integrar estos conceptos en una propuesta de abordaje terapéutico.

Aspectos clínicos

El SDRC es una condición crónica caracterizada por dolor, compromiso autonómico, cambios tróficos y manifestaciones motrices que generalmente afecta las extremidades. Puede variar de leve a severo, de crónico a transitorio y puede o no tener compromiso en la funcionalidad del paciente. Se inicia después de lesiones leves (esguinces, contusiones), severas (cirugías, fracturas, lesiones del SNC) o a veces inaparentes. El dolor suele ser severo, desproporcionado con el evento incitante y se extiende más allá de la zona de la lesión. El dolor guarda características nociceptivas y neuropáticas con presencia de alodinia, hiperalgesia e hiperpatía. El compromiso autonómico incluye cambios de temperatura, color, sudoración y edema de la zona afectada. Los cambios tróficos se caracterizan por cambios en la uñas, atrofia de la piel, pérdida del vello, rigidez articular, contracturas y osteopenia. Cuando existe compromiso motor, éste puede tomar la forma de distonía focal, debilidad, temblor y disminución del rango del movimiento con torpeza para reali-

* Neurólogo. Departamento de Neurología, Fundación Cardio-Infantil. Bogotá, Colombia.

** Residente de Neurología. Departamento de Neurología, Fundación Cardio-Infantil. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

zar tareas motrices complejas. Los criterios diagnósticos del SDRC son clínicos basados en los síntomas y en el examen físico (Tabla 1). Aunque se han descrito paracínicos usados para su diagnóstico, éstos no son necesarios. La radiografía, gamagrafía, termografía y pruebas neurofisiológicas sirven para evidenciar signos que no son aparentes al examen^(3,4).

Hay períodos de remisión y exacerbación de los síntomas. Con el tiempo, los cambios motrices, tróficos y el dolor tienden a ser más prominentes y refractarios al manejo. Es crucial identificar al SDRC temprano y ser agresivos en su tratamiento para evitar el desarrollo de estos fenómenos⁽³⁾.

Históricamente se ha dividido el SDRC en dos tipos. El tipo 1, denominado distrofia simpática, refleja en donde no hay lesión aparente; el tipo 2, denominado causalgia, en donde existe una lesión nerviosa evidente^(3,4).

Los aspectos clínicos descritos son relevantes a la hora de planear el tratamiento. El enfoque terapéutico se basa en la severidad, repercusión, actividad de la condición, los síntomas, los signos que predominan y la lesión precipitante del SDRC.

Fisiopatología

La presentación clínica del SDRC es variada. Se desconoce la etiología del síndrome y existen varios factores precipitantes. En el SDRC existe una interacción compleja entre el sistema nervioso periférico (somático y autonómico) y el sistema nervioso central. El paciente con SDRC es un individuo con una predisposición genética en quien un factor precipitante lleva a una activación de mecanismos de predominio neurogénico que junto a factores psicológicos y de comportamiento perpetúan los síntomas y lo cronifican⁽⁵⁾.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del SDRC.

1. Dolor continuo desproporcionado al evento precipitante		
2. Debe reportar al menos un síntoma en tres de las siguientes cuatro categorías:		
Sensitiva	Hiperestesia y/o alodinia	
Vasomotora	Asimetría en temperatura y/o cambios de color en piel y/o asimetría en color de piel	
Sudomotor/edema	Edema y/o asimetría en sudoración y/o cambios en la sudoración	
Motriz/trófica	Disminución del rango de movimiento y/o disfunción motriz (debilidad, temblor, distonía) y/o cambios tróficos (vello, uñas y piel)	
3. Debe tener al menos un signo en la valoración en dos o más de las siguientes categorías		
Sensitiva	Hiperalgesia y/o alodinia	
Vasomotora	Asimetría en temperatura ($> 1^{\circ}\text{C}$) y/o cambios de color en piel y/o asimetría en color de piel	
Sudomotor/edema	Edema y/o asimetría en sudoración y/o cambios en la sudoración	
Motriz/trófica	Disminución rango de movimiento y/o disfunción motriz (debilidad, temblor, distonía) y/o cambios tróficos (vello, uñas y piel)	
4. No hay una explicación mejor de los síntomas y signos		

(Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Pain Med 2007;8(4):326-331.

La interacción compleja incluye un fenómeno inflamatorio periférico con cambios funcionales y anatómicos en el sistema nervioso periférico. La respuesta periférica conduce a cambios en el sistema nervioso central con sensibilización y fenómenos de reorganización cortical en las áreas somato sensorial y motriz^(1,5,6).

Se han observado polimorfismos en uno de los genes promotores del Factor de Necrosis Tumoral alfa y en el gen de la enzima convertidora de angiotensina. Estos hallazgos pueden favorecer los mecanismos inflamatorios iniciales y la sensibilización central en el SDRC. Estudios clínicos asociaron ciertos genotipos (HLA DQ1, A3, B7, DR2, DRS 15) con el desarrollo del SDRC^(1,5).

Los fenómenos neuro-inflamatorios locales se evidencian por liberación anormal de factores neurotróficos y aumento de neuropéptidos localmente. La sustancia P, el CGRC (péptido relacionado con el gen de la Calcitonina) y bradicininas se encuentran elevados en pacientes con SDRC. Cambios en la función y anatomía del sistema nervioso periférico incluyen hallazgos histopatológicos de un proceso microangiopático y gemación de fibras C localmente^(1,3).

La participación del sistema nervioso autónomo simpático se evidencia por la respuesta de algunos pacientes a bloqueos y por los cambios vasculares, tróficos y de temperatura que suceden en la extremidad afectada. Además, por alteraciones en las pruebas de valoración de la respuesta refleja simpática. Se ha encontrado gemación de fibras del sistema nervioso simpático, aumento en la densidad de adreno-receptores en la zona afectada y la presencia de autoanticuerpos contra autoantígenos del sistema nervioso autónomo en 30%-40% de los pacientes con SDRC^(1,3,5).

El proceso de sensibilización se evidencia por la presencia de síntomas como la alodinia y la hiperpatía. Cambios microscópicos en el asta dorsal de la médula espinal con pérdida neuronal, activación astrocitaria y de la microglía^(3,5).

La reorganización cortical incluye los fenómenos en espejo en el SDRC, el compromiso regional y por cambios en el tamaño de la representación cortical de la extremidad afectada. Estudios por imágenes funcionales han permitido detectar disminución del tamaño del área sensitiva en la corteza parietal y aumento del tamaño de la representación de la corteza motora. Estos cambios, que probablemente son

crónicos, buscan disminuir los síntomas y facilitar la movilización de la extremidad^(3,5).

Los mecanismos fisiopatológicos en el SDRC permiten entender los síntomas y signos presentes. Dan una oportunidad de intervención terapéutica, como veremos más adelante, procurando revertir los fenómenos que se activaron y previniendo el desarrollo de los otros. Por último, abren una ventana para la investigación en búsqueda de la etiología y de medidas de tratamiento más eficaces.

Tratamiento

Basado en los aspectos clínicos y la fisiopatología se realiza el abordaje terapéutico. Es importante iniciar un manejo temprano del SDRC evitando la cronicidad y refractariedad. El equipo multidisciplinario busca aliviar el dolor, conservar la movilidad de la extremidad, controlar los síntomas asociados y mantener la funcionalidad del individuo⁽⁶⁾.

El manejo incluye estrategias farmacológicas, intervencionistas, rehabilitación y el apoyo psicológico. La fisioterapia y el manejo por el algesiólogo son el eje central del manejo del paciente con SDRC⁽⁶⁾.

Los tratamientos previos eran mayormente empíricos, con escasez de estudios clínicos controlados aleatorizados. En años recientes, nuevos estudios han permitido un enfoque más racional. Las guías basadas en la evidencia del síndrome doloroso regional complejo tipo I del consejo médico británico son un claro ejemplo de ese esfuerzo de la comunidad científica. Del documento se destacan varios aspectos en la terapia del SDRC: en el manejo del dolor, el enfoque basado en los síntomas, la importancia de la rehabilitación y la prevención del SDRC.

Para el manejo del dolor se recomienda usar la escalera analgésica de la OMS. Para el dolor neuropático se recomienda el uso de antiepilepticos y antidepresivos. Aconseja el uso de barreductores de radicales libres para los síntomas inflamatorios y vasodilatadores para aumentar el flujo distal en la extremidad. El uso de bloqueos simpáticos busca mejorar el flujo sanguíneo distal y establecer la dependencia del SDRC con el sistema nervioso autónomo. En el documento se recomienda el uso de vitamina C para la prevención del SDRC en caso de fracturas de la muñeca. La analgesia perioperatoria, limitar el tiempo quirúrgico, limitar el tiempo del torniquete y las técnicas regionales de anes-

tesia, son estrategias para la prevención del SDRC tipo I, según el documento⁽⁷⁾.

El manejo del paciente con SDRC debe ser individualizado y basado en el conocimiento de las diferentes estrategias terapéuticas. Hay unas premisas que no hay que olvidar cuando se está realizando la valoración del paciente con SDRC^(6,7):

1. Una historia clínica completa y un examen físico exhaustivo son el primer paso para documentar el diagnóstico y el factor precipitante, recordando que este proceso es clínico y que ya no descansa sobre la respuesta al bloqueo simpático.
2. Establezca las características del dolor como su aparición, localización, intensidad, tipo de dolor, factores agravantes y atenuantes.
3. Mediante el examen físico observe la presencia de signos disautonómicos (vasculares y de temperatura), inflamatorios y cambios tróficos.
4. Valore el estado afectivo y emocional del paciente con el SDRC. Documente cambios que se han presentado desde la aparición del SDRC.
5. Establezca si hay compromiso motor de la extremidad afectada y qué tipo de compromiso hay. Valore el grado de discapacidad funcional que se está produciendo en el paciente. Establezca éste en el campo laboral, social y familiar. Elabore un historial de los tratamientos previamente realizados y la respuesta obtenida.
6. Trace un plan de tratamiento. Inicie un tratamiento temprano y agresivo. Busque aliviar el dolor e inicie el proceso de rehabilitación. Decida sobre el manejo de los demás síntomas concomitantes.
7. Decida sobre la necesidad de realizar exámenes paraclínicos. Recuerde que éstos son extensión del examen físico y que los criterios diagnósticos del SDRC no los incluye.
8. Decida sobre la necesidad de realizar un manejo intervencionista temprano en el paciente. No olvide la escasa evidencia que existe sobre este tipo de modalidad de manejo terapéutico.
9. Trace un plan de seguimiento. Mantenga una comunicación abierta y permanente con el paciente. Valore el grado de respuesta obtenido del dolor, síntomas concomitantes (disautonómicos y motores), estado de ánimo y funcionalidad. No olvide la valoración de los efectos adversos de los tratamientos instaurados.
10. Determine en qué momento se debe remitir el paciente a un manejo especializado. Contemple esta opción si hay duda diagnóstica o la evolución ha sido tórpida; si no se ha logrado control de los síntomas a pesar de un adecuado manejo y buena tolerancia de las modalidades terapéuticas empleadas.

Para el manejo del dolor los antidepresivos tricíclicos, los antiepilépticos y los opioides son de primera línea. A pesar de que la evidencia de estos grupos farmacéuticos es insuficiente en el SDRC, la experiencia clínica ha demostrado su eficacia en el manejo del dolor; especialmente con características neuropáticas. La amitriptilina es un medicamento que se usa para dolor en dosis menores que para depresión. Tiene efectos positivos sobre el estado de ánimo, pero sus efectos anticolinérgicos y sedantes a veces limitan su uso. El gabapentin y la pregabalina son los antiepilépticos más ampliamente usados en el manejo del dolor neuropático. Su titulación es lenta y en ocasiones sus efectos sedantes y de mareo también limitan su uso. Los opioides son una alternativa para el manejo del dolor en pacientes con SDRC, aunque la evidencia es insuficiente en el momento. Sin embargo, su titulación es más rápida y su efectividad en el manejo del dolor ha sido ampliamente comprobada. Dentro de este último grupo vale la pena resaltar el tramadol, por sus distintos mecanismos de acción sobre receptores opioides, sistema serotoninérgico y canales de sodio⁽⁷⁻⁹⁾.

Los medicamentos antagonistas de los receptores NMDA, AMPA y los cannabinoides son interesantes opciones hacia el futuro como terapia combinada para el manejo del SDRC. Tienen efecto directo sobre el dolor neuropático, modifican los mecanismos de sensibilización que conducen a la cronicidad y pueden prevenir o contrarrestar el fenómeno de tolerancia analgésica de los opioides⁽⁷⁻⁹⁾.

Los nuevos inhibidores de recaptación dual no han sido estudiados sistemáticamente en el manejo del

SDRC. Su mecanismo de acción abre una puerta para su uso en el SDRC como terapia combinada.

La calcitonina y los bifosfonatos son fármacos que han sido estudiados como terapia para el manejo del dolor en el SDRC. Éstos últimos, además de tener un efecto sobre la resorción ósea, también tienen un efecto analgésico mediado por la inactivación de los osteoclastos y la inhibición de la prostaglandina⁽⁶⁻⁸⁾.

El uso de agentes tópicos como la capsaicina para el manejo del dolor en el SDRC carece de evidencia suficiente para recomendar su uso⁽⁷⁾.

Cuando hay presencia de signos de inflamación, el uso de anti-inflamatorios no esteroides y corticoides puede ser una opción válida. Sin embargo, la evidencia es insuficiente para dar una recomendación sobre su uso. Además, no se ha establecido claramente su dosis y duración del tratamiento, con el inconveniente de que su uso crónico se acompaña de efectos adversos potencialmente serios^(6,7,9).

Para el fenómeno inflamatorio, los barreductores de radicales libres como la Dimetilsulfoxido y la N-acetil cisteína han demostrado en ensayos clínicos mejorar los síntomas en el SDRC. Sin embargo, la evidencia clínica es insuficiente en el momento para su recomendación como fármacos de primera línea⁽⁷⁾.

Cuando los cambios vasculares de la extremidad afectada son prominentes, el uso de nifedipino y clonidina han reportado efecto benéfico en la práctica clínica. La evidencia científica respecto a su uso es controversial.

En caso de que exista la presencia de signos motores, se ha intentado el uso de relajantes musculares, toxina botulínica y baclofeno. Es posible aprovechar de ellos su efecto analgésico. No existe evidencia que respalde su uso⁷⁻⁹.

La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) ejerce un efecto modulador en los mecanismos centrales de control del dolor. La asociación de TENS con bloqueo simpático se puede usar junto a una rehabilitación precoz. Sin embargo, la TENS en algunas ocasiones puede aumentar el tono simpático, por lo que debe ser considerada con precaución en cada paciente⁷⁻⁹.

La fisioterapia debe acompañar al tratamiento farmacológico o intervencionista instaurado. Enfo-

cado en la recuperación funcional, se debe iniciar desde las etapas iniciales del SDRC. La fisioterapia de las extremidades superiores en el SDRC ha demostrado tener un impacto positivo en la funcionalidad del paciente^(7,8).

Los efectos de la terapia ocupacional en el tratamiento del SDRC son menos claros, pero la experiencia clínica ha demostrado beneficio en la funcionalidad de los pacientes^(7,8).

No hay publicaciones científicas de los tratamientos psicológicos administrados en adultos con SDRC. Sin embargo, la experiencia en otras condiciones dolorosas respalda su beneficio en la percepción del dolor y el impacto de éste sobre la calidad de vida del paciente⁽⁸⁾.

Las medidas intervencionistas para el manejo del SDRC se enfocan en el bloqueo simpático, en la neuromodulación de las vías de dolor y la amputación del miembro afectado. Estas modalidades terapéuticas se recomiendan para pacientes que no han tenido respuesta a las medidas farmacológicas convencionales; cuando el SDRC es severo e incapacitante desde su inicio o si se desea establecer la relación del síndrome con el simpático⁽⁷⁻⁹⁾.

El bloqueo simpático ha demostrado en algunos estudios tener efecto benéfico; en otros escritos su efecto fue similar al placebo y en algunos el beneficio sólo fue transitorio. La simpatectomía cervical debe practicarse sólo en aquellos pacientes que tienen respuesta al bloqueo simpático en repetidas ocasiones. Vale la pena señalar que la evidencia apunta a que el SDRC tiene en su comienzo una dependencia del simpático en algunos pacientes, pero a medida que el tiempo transcurre este dolor se vuelve independiente del simpático. Por otro lado, el bloqueo regional simpático por vía intravenosa no ha demostrado eficacia en el manejo del dolor o en los cambios vasculares del SDRC⁽⁷⁻⁹⁾.

La neuromodulación a través de la estimulación eléctrica medular, en conjunto con la rehabilitación física, ha mostrado beneficio. Sin embargo, estos estudios han incluido un número reducido de pacientes con SDRC severo y refractario. Es una alternativa que vale la pena explorar hacia el futuro con más estudios clínicos que respalden su uso en pacientes con SDRC en fases iniciales. El mismo concepto se aplica para los bloqueos epidurales y las bombas de infusión intratecales⁽⁷⁻⁹⁾.

Por último, la amputación del miembro afectado se reserva para casos con dolor severo, incapacitante y refractario a todas las medidas anteriores en donde lo que se busca es controlar el dolor y no mejorar la funcionalidad⁽⁷⁾.

Conclusión

El SDRC tipo 1 y 2 son condiciones dolorosas difíciles de entender y tratar. Hay carencia de información científica sólida sobre el abordaje terapéutico óptimo⁽¹⁰⁾. Sin embargo, avances en el conocimiento de los mecanismos subyacentes de su fisiopatología han permitido enfoques de tratamiento más racionales y la construcción de guías de manejo⁽⁷⁾. El tratamiento debe ser agresivo y temprano con terapias combinadas farmacológicas, fisioterapéuticas y en algunos casos intervencionistas. Su manejo requiere un equipo multidisciplinario con un plan individualizado para cada paciente y con múltiples ensayos terapéuticos. Se debe buscar el alivio del dolor, la rehabilitación de la extremidad afectada y la reincorporación del paciente a una vida laboral, social y familiar activa.

Referencias

1. Papagallo M, Rosenberg AD. Epidemiology, pathophysiology, and management of CRPS. *Pain Pract* 2004;1(1):11-20.
2. Stanton-Hicks M. Complex Regional Pain Syndrome. *Anesthesiol Clin North America* 2003;21(4):733-744.
3. Pontell D. A clinical approach to complex regional pain syndrome. *Clin Podiatr Med Surg* 2008;25:361-380.
4. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8(4):326-331.
5. Shipton EA. Complex regional pain syndrome-mechanism, diagnosis, and management. *Curr Anaes & Crit Care* 2009;20:209-214.
6. Hainline B. Chronic pain: physiological, diagnostic, and management considerations. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28(3):713-735, 731.
7. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, et al. Evidence base guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol* 2010;10(1):20.
8. Rowbotham MC. Pharmacologic management of CRPS. *Clin J Pain* 2006;22(5):425-429.
9. Sharma A, Williams K, Roja S. Advances in treatment in complex regional pain syndrome: recent insights in a perplexing disease. *Curr Opin Anesthesiol* 2006;19:566-572.
10. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Pain* 1997;73:123-139.

**FAVOR INSERTAR
TERCIO DLX**