



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSTGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS

EFFECTO DEL DOLOR NOCICEPTIVO INDUCIDO (ARTRITIS EXPERIMENTAL), SOBRE LOS PATRONES DE SUEÑO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

P R E S E N T A

Med. Cir. Uria Medardo Guevara López

DIRECTOR DE TESIS: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO

MÉXICO, D. F.

JUNIO, 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Este trabajo se desarrollo en el laboratorio de Sueño
del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la
Universidad Autónoma de México, bajo la asesoría del
Dr. Fructuoso Ayala Guerrero**

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a:

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero.

Por brindarme la oportunidad de desarrollar y ejecutar el presente estudio en su laboratorio, en el que aprendí que los sueños son posibles de realizar, si se trabaja con ahínco, perseverancia, pulcritud y tesón.

Por conducirme en el fascinante mundo científico del sueño y mostrarme que la grandeza se acompaña con la humildad.

Gracias por obsequiarme su conocimiento y valores humanos, por confiar en mis posibilidades para vencer las dificultades presentadas durante este tiempo.

Al Técnico Académico Leonel Vargas Reyna y al Técnico Administrativo Elías Mora Pimentel.

Por enseñarme los procedimientos, técnicas de implante y registro polisomnográfico, por su asistencia técnica, amistad, entusiasmo y paciencia.

Al Med. Cir. Alfredo Covarrubias Gómez y al MC. Rubén Torres González.

Por su valiosa aportación.

A los Sinodales.

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero	Presidente.
Dr. Alfonso Benito Alfaro Rodríguez	Vocal.
Dr. Rubén Burgos	Secretario.
Dr. Reyes Aro Valencia	Suplente
Med. Cir. Luís Guillermo Llorente Peters	Suplente

Por sus sugerencias, por compartir sus conocimientos y por su disponibilidad para la revisión del escrito.

A Lety.

Compañera de mil batallas, por su amor, solidaridad, comprensión, colaboración y apoyo.

A Parish Uriah, Sagrario Tziviah y Tzitzih Samara.

Motores de mi vida y por dar sentido a mí andar.

INDICE GENERAL.

Introducción.	1
Prefacio.	2
Resumen.	3
Planteamiento del problema.	5
Antecedentes	6
1. Relación entre el dolor y el sueño.	6
2. Sueño.	6
2.1 ¿Qué es el sueño?	6
2.2. Bases anatómo-funcionales del sueño.	9
2.2.1 Estructuras anatómicas relacionadas con la vigilia.	
2.2.2 Estructuras anatómicas relacionadas con el sueño NMOR	
2.2.3 Estructuras anatómicas relacionadas con el sueño MOR.	
2.3. Neurotransmisores y neuromoduladores que participan en el ciclo sueño-vigilia.	13
2.4. Características conductuales del ciclo sueño y la vigilia.	20
2.5. Características electrofisiológicas de los estados de vigilancia.	21
2.5.1 Vigilia.	
2.5.2 Sueño NMOR.	
2.5.3 Sueño MOR	
3. Dolor.	27
3.1 Generalidades y definiciones.	27
3.2 Epidemiología.	27
3.3. Medición del dolor.	28
3.3.1 Medición clínica.	
3.3.2 Medición experimental.	
3.4. Clasificación basada en la temporalidad.	30
3.4.1 Dolor agudo.	
3.4.2 Dolor crónico.	
3.5. Características somato-sensoriales (clasificación etiológica).	30
3.5.1 Dolor nociceptivo.	
3.5.2 Dolor neurogénico (no-nociceptivo).	
3.6. Etapas del proceso nocicepción.	34
3.6.1 Transducción	
3.6.2 Transmisión.	

3.6.3	Modulación.	
3.6.4	Percepción.	
3.6.5	Sensibilización central.	
3.7.	Aspectos neuro-bioquímicos del dolor.	37
3.8.	Inmunoregulación del sistema nervioso central: respuestas al dolor patológico.	40
3.9.	La artritis como modelo de inflamación neurogénica.	41
Objetivos.		43
1.	Objetivo general.	43
2.	Objetivos específicos.	43
Hipótesis		44
Materiales y métodos.		45
1.	Animales de experimentación.	45
2.	Técnica quirúrgica de implante.	45
3.	Modelo de nocicepción.	47
4.	Registro poligráfico.	47
5.	Identificación y medición de los estados de vigilancia.	47
6.	Cálculo de los parámetros.	47
7.	Análisis estadístico.	48
Resultados.		50
Discusión de los resultados.		61
Conclusiones.		66
Anexos.		67
Referencias bibliográficas.		73

Introducción.

Se ha reportado que existe una relación funcional entre el sueño y la sensación de bienestar; la cual puede modificarse, por el dolor (1,2). De igual forma, se ha descrito que el sueño, es altamente sensible a variaciones intrínsecas y extrínsecas diversas, que desorganizan los patrones de sueño y la vigilia.

También se ha descrito que el dolor causa trastornos del sueño en más del 70% de los pacientes (3). Estudios polisomnográficos llevados a cabo en individuos con enfermedades músculo-esqueléticas y reumatológicas que se acompañan de dolor lo confirman (4-6).

El dolor es la expresión de la activación nociceptiva periférica y de diferentes mecanismos bioquímicos, fisiológicos y psicológicos que involucran diversas partes del sistema nervioso, lo que debe tomarse en cuenta, cuando se analizan los trastornos del sueño producidos por estímulos nociceptivos (7).

Debido a la complejidad de ambos procesos neurofuncionales es probable que las interacciones entre el sueño y el dolor sean heterogéneas. Recientemente se ha demostrado la existencia de una relación estrecha entre cambios dinámicos del sueño y diversas funciones celulares, hormonales e inmunológicas; las cuales resultan afectadas por el dolor (7, 8). En base a lo anterior se analizarán la interrelación entre ambos procesos y sus probables consecuencias.

PREFACIO.

Por siempre, el dolor y el sueño, han sido motivo de interés, curiosidad y temor, ha despertado profundas reflexiones en filósofos, literatos y artistas. Recientemente apoyados en un sorprendente desarrollo científico y tecnológico, diversos investigadores básicos y clínicos han buscado afanosamente explicaciones para su mejor comprensión que permita encontrar mejores alternativas para aliviarlo el dolor y restablecer el sueño.

Al dolor crónico se le ha considerado un problema de salud pública, debido a su alta prevalencia (8 y 80%), al severo impacto que produce sobre el área física, psicoafectiva, social y sobre funciones vitales como los ciclos Sueño-Vigilia.

Durante décadas se ha catalogado al dolor como un simple y penoso síntoma, y al sueño como una actividad cotidiana y desconocida, sin embargo los avances científicos y tecnológicos permiten actualmente su mejor comprensión. En este ámbito se inscribe este estudio el cual fue motivado por la frecuente queja de los pacientes con diversos tipos de dolor. Enfermos que establecen claramente una relación directa entre los dolores, los cambios en los estados de vigilancia y la percepción de conllevar una pobre calidad de vida.

Con este propósito y por las limitaciones éticas existentes, muchos de estas interrogantes e inquietudes científicas quedan sin resolver o se basan en hallazgos de modelos animales ha sabiendas que no siempre son aplicables a los humanos. Sin embargo la información obtenida, finca las bases para sustentar la esperanza de que en poco tiempo podamos ofrecer mejores soluciones a miles de pacientes que padecen trastornos del sueño secundarios al dolor.

RESUMEN.

ANTECEDENTES.

Se ha reportado que existe una relación funcional entre el sueño y la sensación de bienestar, y que el sueño es altamente sensible a variaciones intrínsecas y extrínsecas como el dolor el cual desorganiza los patrones de sueño y la vigilia.

Se ha descrito que el dolor causa trastornos del sueño en más del 70% de los pacientes estudiados. Estudios polisomnográficos llevados a cabo en pacientes con enfermedades músculo-esqueléticas y reumatológicas que se acompañan de dolor lo confirman.

El dolor es la expresión de la activación nociceptiva periférica y de diferentes mecanismos bioquímicos, fisiológicos y psicológicos en diversas partes del sistema nervioso, situación que debe tomarse en cuenta, cuando se analizan los trastornos del sueño producidos por estímulos nociceptivos.

Debido a la complejidad de ambos procesos neurofuncionales es probable que las interacciones entre el sueño y el dolor sean heterogéneas, dependiendo del individuo y /o el tipo alteración que se trate. Recientemente se ha descrito la existencia de una relación estrecha entre cambios dinámicos del sueño y diversas funciones celulares, hormonales e inmunológicas; las cuales resultan afectadas por el dolor.

Basados en las anteriores evidencias nos propusimos mediante el presente estudio evaluar en un modelo animal, el efecto del dolor nociceptivo inducido (artritis experimental) sobre los patrones polisomnograficos de sueño–vigilia en diez horas de registro continuas.

MATERIALES Y METODO.

Los experimentos se realizaron en cinco ejemplares adultos machos de la raza blanca variedad Wistar con un peso promedio de 426 g. Bajo el efecto de anestesia general, se implantaron electrodos para el registro de la corteza cerebral anterior y posterior; la actividad ocular y la de los músculos de la nuca. Al décimo día del implante se llevo a cabo el registro poligráfico bajo condiciones de normalidad (sin dolor) durante 10 horas continuas de las 9:00 a las 19:00 hrs; en un electroencefalógrafo marca Grass modelo III-D, de 8 canales. Al décimo primer día, se llevó a cabo e registro (experimental), durante el mismo período de tiempo, bajo el efecto de dolor inducido con 0.05 ml de una solución de cristales de ácido úrico al 30% suspendidos en aceite mineral.en la articulación fémoro-tibio-rotular de la pata posterior derecha (rodilla) de las ratas.

Los resultados obtenidos se trataron mediante un análisis estadístico, basado en pruebas de homogeneidad entre grupos (Levene y Ji cuadrada); descripción con medidas de dispersión y tendencia central. Análisis inferencial con prueba de t pareada, ANOVA para grupos dependientes para medias y Ji cuadrada para

proporciones. Considerándose con significancia estadística los valores de $p \leq 0.05$, con intervalos de confianza (IC) al 95%.

RESULTADOS.

Como se muestra en el cuadro I, se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al TTS entre ambos grupos ($p=0.012$); observándose en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 12563.00 ± 8496.50 seg., en el grupo con dolor un tiempo promedio de 10617.80 ± 8905.11 seg. y una diferencia promedio de 1945.40 ± 615.66 seg.

Respecto al tiempo total de vigilia (TTV), se observó un incremento inducido por el dolor, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; se observó en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 10978.80 ± 2509.89 seg., en el grupo con dolor fue de 14721.40 ± 3543.61 seg. Con una diferencia promedio fue de 3742.60 seg.

La cantidad de sueño lento mostró una tendencia a disminuir por el efecto del dolor. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; se observó en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 20493.60 ± 2195.26 seg., en el grupo con dolor fue de 18846.60 ± 2798.62 seg. y la diferencia promedio fue de 1647.00 seg.

En relación con el tiempo total de sueño MOR, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.009$); se observó en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 4632.40 ± 611.55 seg., en el grupo con dolor fue de 2388.60 ± 1141.92 seg. y la diferencia promedio fue de 2243.80 seg.

Respecto a la latencia de sueño NMOR, aunque hubo una tendencia a incrementarse, los datos obtenidos no muestran diferencias estadísticamente significativas; se observó en el grupo control un tiempo de latencia promedio en segundos de 1148.80 ± 1515.48 seg., en el grupo con dolor fue de 3680.40 ± 2613.58 seg. y la diferencia promedio fue de 2244.00 seg.

CONCLUSION.

Aunque el presente estudio nos permite responder algunos efectos del dolor nociceptivo sobre los ciclos sueño vigilia, queda por aclarar diversas interrogantes como: el comportamiento horario de los efectos, y la aparente selectividad del dolor por el sueño MOR, así como otras interrogantes, que nuevos estudios empleando diversos estímulos nocivos en otros modelos animales podrán aclarar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las evidencias disponibles reportan que tanto el sueño como el dolor influyen considerablemente sobre distintas funciones orgánicas, además de compartir mecanismos neurofuncionales que interactúan dando como resultado una severa afectación de la homeostasis y de la calidad de vida.

Varios reportes han descrito que hasta un 30% de la población general padece de sueño deficitario y el 8.4% tiene serias dificultades para conciliar el sueño, sin embargo se desconoce hasta el momento el porcentaje con el que contribuyen los diversos tipos de dolor.

Por otra parte los reportes que relacionan el sueño y el dolor son de tipo conductual, estos emplean cuestionarios o diarios de sueño donde se explora la impresión subjetiva del sujeto con dolor. Mediante estos instrumentos se obtiene la impresión respecto a los cambios en los hábitos hípnicos del paciente, mas que el efecto del dolor sobre los ciclos sueño vigilia.

Otro aspecto poco estudiado, es el tipo y grado de alteraciones que producen los diversos tipos de dolor (nociceptivo y/o, el neurogénico) sobre los ciclo sueño-vigilia. Al mismo tiempo a pesar que se cuenta con información que sugiere que existen conjuntos de neuronas y neurotransmisores o sustancias endógenas comunes en ambos procesos funcionales, no se conoce a ciencia cierta su interacción.

Dado que la inducción de estímulos nocivos (dolor), así como la manipulación farmacológica y el registro polisomnográfico en los humanos tiene restricciones éticas y de diverso orden, se han empleado modelos experimentales para conocer el posible impacto que el dolor tiene sobre la actividad hípnic. Información que puede ser de gran utilidad en la práctica clínica dada la cantidad de pacientes portadores de dolor crónico.

ANTECEDENTES.

1. Relación entre el dolor y el sueño.

Se ha reportado que existe una relación funcional entre el sueño y la sensación de bienestar; la cual puede modificarse, por el dolor (1,2). De igual forma, se ha descrito que el sueño, es altamente sensible a variaciones intrínsecas y extrínsecas diversas, que desorganizan los patrones de sueño y la vigilia.

También se ha descrito que el dolor causa trastornos del sueño en más del 70% de los pacientes (3). Estudios polisomnográficos llevados a cabo en individuos con enfermedades músculo-esqueléticas y reumatológicas que se acompañan de dolor lo confirman (4-6).

El dolor es la expresión de la activación nociceptiva periférica y de diferentes mecanismos bioquímicos, fisiológicos y psicológicos que involucran diversas partes del sistema nervioso, lo que debe tomarse en cuenta, cuando se analizan los trastornos del sueño producidos por estímulos nociceptivos (7).

Debido a la complejidad de ambos procesos neurofuncionales es probable que las interacciones entre el sueño y el dolor sean heterogéneas. Recientemente se ha demostrado la existencia de una relación estrecha entre cambios dinámicos del sueño y diversas funciones celulares, hormonales e inmunológicas; las cuales resultan afectadas por el dolor (7, 8). En base a lo anterior se analizarán la interrelación entre ambos procesos y sus probables consecuencias.

2. Sueño.

A pesar del explosivo desarrollo del conocimiento, el sueño y la vigilia es un proceso fisiológico aún poco comprendido. Para explicar el significado funcional de los ciclos sueño-vigilia se han formulado diversas hipótesis sin que hasta la fecha se haya encontrado una que explique convenientemente todas sus implicaciones. De lo que se tiene certeza, es que su supresión por largos periodos genera severos trastornos en la homeostasis y área psicoafectiva, por lo que se le considera, algo más que una función reparadora.

2.1 ¿Qué es el sueño?

Desde los reportes de Bremer o Jouvet (9, 10) hasta los recientes acuerdos de diversos grupos de interés, se le ha considerado como “la disminución natural, periódica y reversible de la percepción del medio externo, con la conservación de cierto grado de reactividad al medio y las funciones autónomas”. Diferenciándose del estado de coma y la anestesia porque en estos el individuo permanece sin responder al medio ambiente.

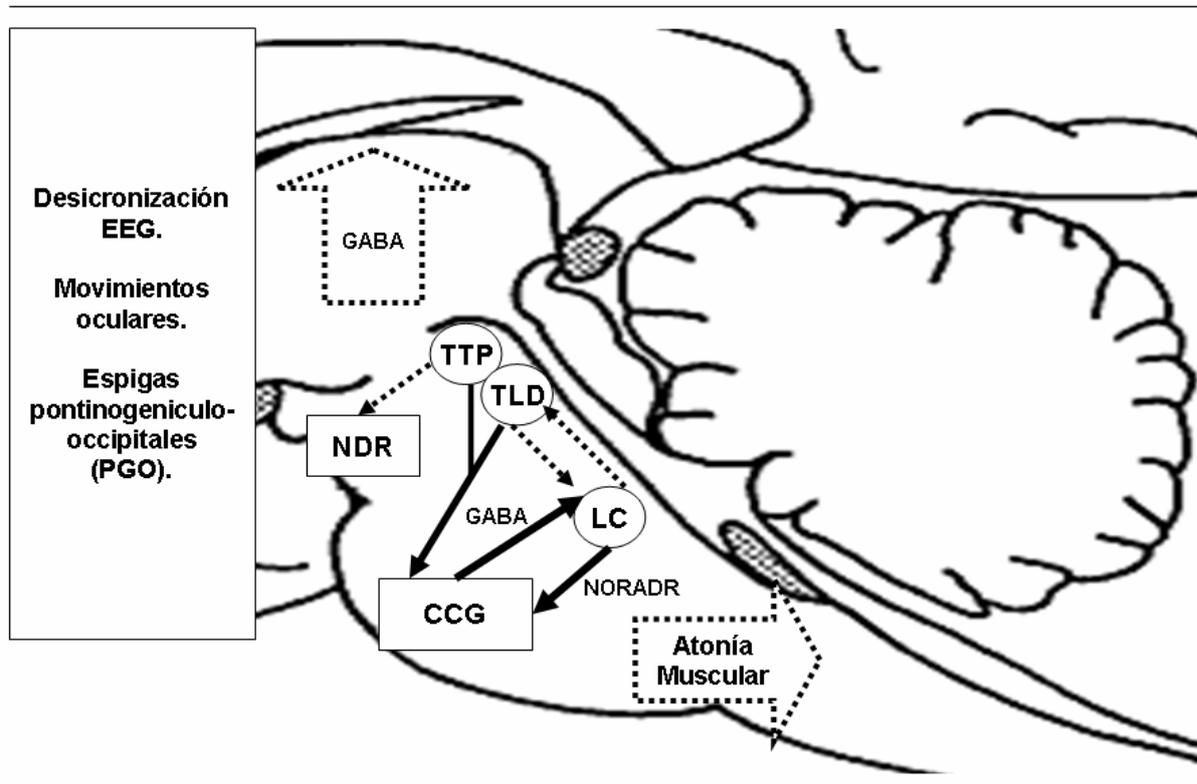
El sueño-vigilia es un proceso heterogéneo, una sobre posición de fases y etapas bien diferenciadas que se suceden en un referente temporal ultrádiano con una distribución circadiana de 24 hrs. Lapso en el que se llevan a cabo considerables cambios en el organismo (11).

A ciencia cierta no se sabe la razón de esta actividad fisiológica, que ocupa una tercera parte de la vida de los humanos. Algunos autores le han considerado como salvaguarda del organismo, otros, un proceso restaurador de energía, basados en reportes que señalan que durante el sueño delta se presenta un incremento en la producción de hormona de crecimiento, lo que favorece una mejor utilización de los aminoácidos intracelulares y un efecto auto restaurador de las proteínas tisulares (11).

Por otra parte se sabe que al disminuir el estado de alerta o vigilia, se entra a un estado de somnolencia, caracterizado por una inhibición del sistema de alertamiento del tallo encefálico y a la activación de las neuronas de la formación reticular que reciben información de las vías sensoriales.

De igual forma resulta determinante la sincronización del sueño-vigilia, procesos que se alternan organizadamente mediante un sistema crono biológico o marcapaso, al parecer localizado en el hipotálamo a los lados del tercer ventrículo (núcleo supraquiasmático) el cual recibe a su vez información luminosa de la retina mediante el tracto retinohipotálamico, lo que explica la relación de los seres vivos con los ritmos ambientales de luz-oscuridad (11) (Figura 1).

FIGURA 1.



Estructuras anatómicas que participan en los estados de vigilia. LC: Locus Coeruleus, NDR: Núcleos dorsales del Rafe, TPP: Tegmento Mesopontino, CCG: Campo Gigante celular. GABA: Gabaérgicas, NORADR: Noradrenergicas

La relación presentada en el humano de sueño por la noche y vigilia durante el día, podría explicar la adaptación diurna de nuestra especie y su escasa percepción visual en la oscuridad, también que existan horas en donde es mas propicio dormir durante la noche entre 22.00 y 6.00 hrs. y durante el día entre 11.00 y 12.00 y 15.00 y 16.00 hrs. Situación aprovechada culturalmente para dormir la siesta.

Alexander Borbely explica este fenómeno mediante el “modelo de los dos procesos”, teoría que integra los aspectos fisiológicos del sueño con los ritmos circadianos, asignándoles a estos últimos un papel determinante, debido a que durante la vigilia ocurre una acumulación de las sustancias “S” (sueño), y durante el sueño delta, neurotransmisores posiblemente de tipo neuropéptico o hipotoxinas (12).

El sueño-vigilia se ha estudiado fundamentalmente mediante técnicas electrofisiológicas (13). La polisomnografía analiza la actividad eléctrica cerebral, la vigilia, la profundidad del sueño, el electro-oculograma (EOG), el tono muscular electromiograma (EMG), la actividad eléctrica cardiaca (EKG), etc. (Figura 2). Secundariamente evalúa la actividad respiratoria, temperatura y el intercambio de gases inspirados y expirados; capnografía y oximetría (13).

FIGURA 2.



Registro polisomnográfico realizado en humano. Se muestran las variables fisiológicas registradas durante el estudio: la actividad cerebral (C3-A2, C4-A1, O1-A2 y O2-A1), los movimientos oculares (EOGizq y EOGder), electromiograma (EMGm); así como las variables secundarias.

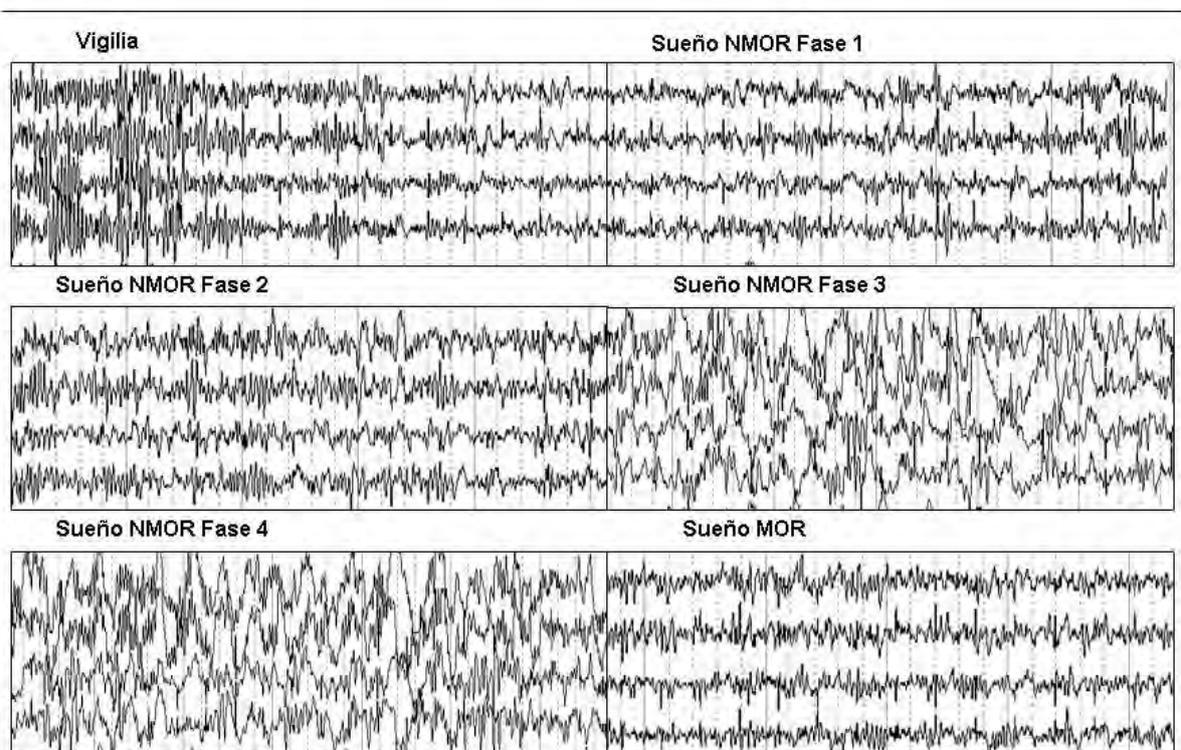
A diferencia de los humanos, en los animales la actividad eléctrica del cerebro se estudia implantando quirúrgicamente electrodos de registro buscando contacto directo con la corteza cerebral electrocorticograma (ECoG), debido al contacto directo con la corteza cerebral, se considera a este registro práctico y preciso (14).

El contacto estrecho con las estructuras cerebrales hace que las señales eléctricas de los diferentes núcleos participantes en la regulación del sueño y la vigilia sean transmitidas con mayor nitidez. Mediante este método se registran en diversas especies animales órganos efectores y sitios receptores de la actividad eléctrica del encéfalo; complementándose esta información, con el estudio neuro-químico, de las sustancias que participan durante los estados de vigilia.

2.2 Bases anatómo-funcionales del sueño.

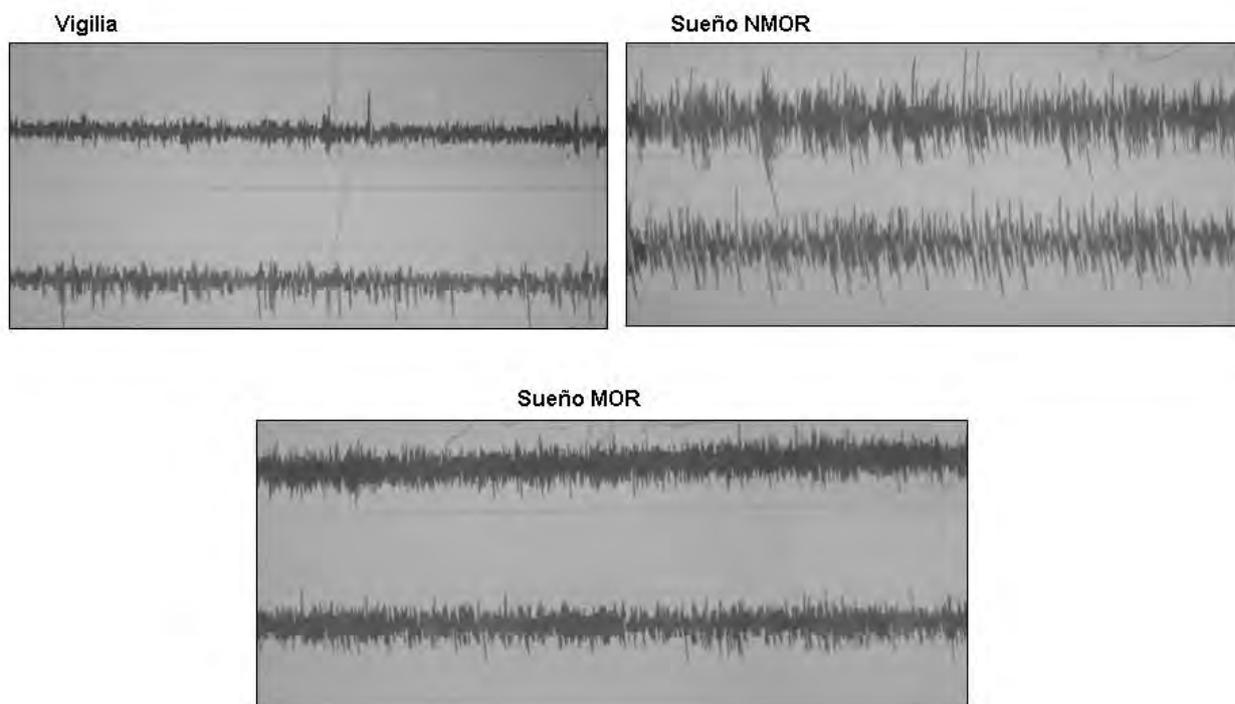
El hombre comparte con otros mamíferos la estructura del sueño (15-17). En los humanos pueden distinguirse dos componentes fundamentales: a) el sueño que se acompaña con movimientos oculares rápidos denominado: MOR o REM, desincronizado, paradójico o verdadero y b) el sueño sin movimientos oculares rápidos, sueño lento, delta, NMOR o sincronizado (**Figura 3A y 3B**) (17, 18).

FIGURA 3A.



Registro polisomnográfico realizado en humano. Se muestran registros de la actividad cerebral durante las diversas etapas de los estados de vigilia. NMOR: Sueño no-MOR, MOR: Movimientos oculares rápidos.

FIGURA 3B.



Registro polisomnográfico realizado en rata. Se muestran registros de la actividad cerebral durante las diversas etapas de los estados de vigilia. NMOR: Sueño no-MOR, MOR: Movimientos oculares rápidos.

Se ha reportado que la vigilia esta fundamentalmente controlada por un sistema denominado “Sistema Activador Reticular Ascendente” (SARA). En un animal no anestesiado la estimulación eléctrica de la Formación Reticular (FR) del Tallo Cerebral (TC) conocido como “Tegmento Mesencefálico” (TM), produce un despertar conductual y electroencefalográfico de larga duración acompañado de reacciones vegetativas como midriasis, taquicardia y aparente orientación (11, 18).

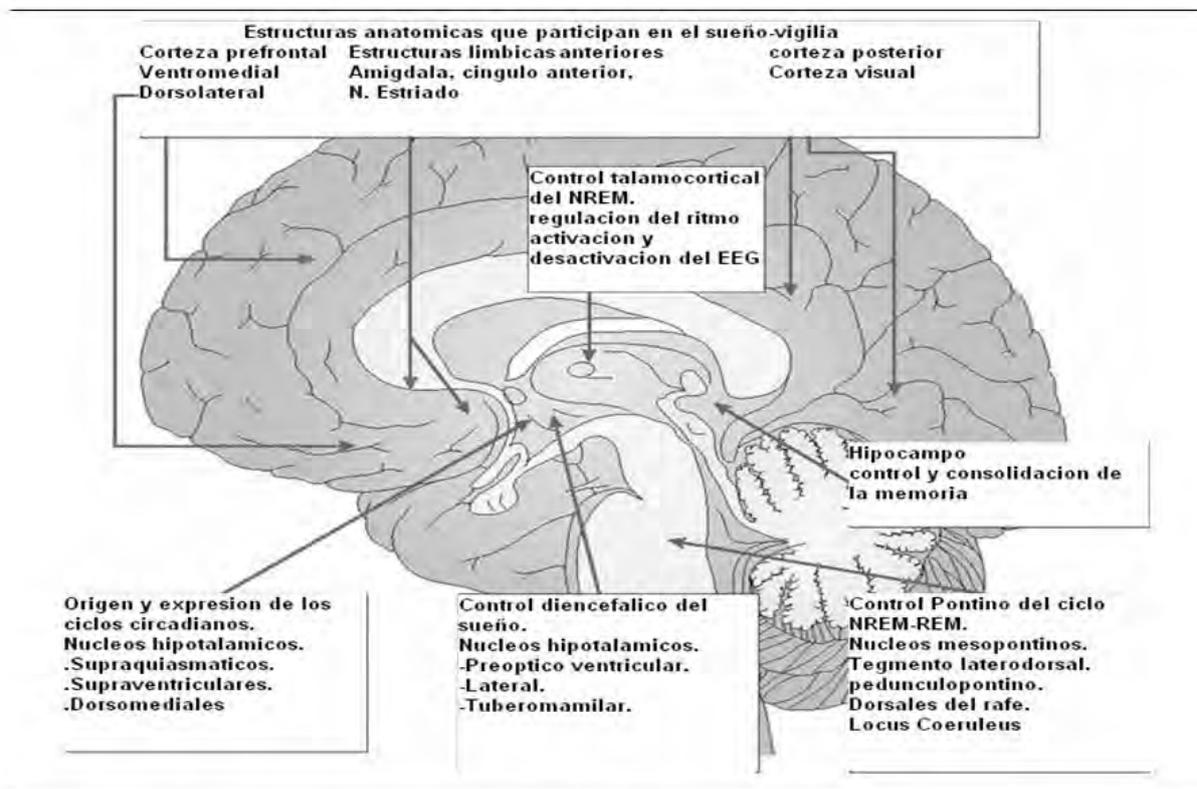
La lesión de los núcleos supraquiasmáticos en animales de experimentación producen una arritmia generalizada de las funciones reguladas por ritmos circádicos, en el caso de animales que presentan episodios de sueño vigilia distribuidos a lo largo de las 24 hrs. esta arritmia se manifiesta con un patrón polifásico (15, 18).

Se sabe que la información llega a estos núcleos en forma de luminosidad por el tracto retinohipotalámico, agregándose aferencias provenientes del diencefalo (tracto geniculohipotalámico) (**Figura 4**). La luz actúa como sincronizador en el humano, cuando son lesionados por algún tumor o lesión dan como resultado alteraciones del sueño y vigilia (11, 18, 19).

Estructuras como: el sistema reticular activador ascendente (SRAD), los núcleos pontinos mesencefálicos (tallo cerebral), el Locus Cerúleos (LC) el tegmento pedúnculo pontino (TPP), el tegmento latero dorsal (TLD) así como la emisión de prolongaciones rostrales hacia el telencéfalo y caudales hacia la médula espinal también participan en la regulación de la vigilia (**Figura 4**) (18, 19).

Para la vigilia se ha descrito que las áreas TPP y TLD contienen el grupo más grande de neuronas colinérgicas del tegmento pontino, ambas integran la vía colinérgica ascendente que inerva al tálamo, hipocampo, hipotálamo y corteza del cíngulo. Otro núcleo colinérgico que interviene en el despertar es el interpeduncular de Meynert el cual activa estructuras diencefálicas y telencefálicas dando como resultado la vigilia atenta (19).

FIGURA 4.



Estructuras pontinas que participan en la regulación del sueño y la vigilia.

Se han relacionado con el despertar las células dopaminérgicas de diversas áreas del encéfalo, el papel alentador de la dopamina se pone de manifiesto claramente cuando se emplean anfetaminas, ya que estas producen gran cantidad de dopamina funcionando como alertador. De igual forma participan en el despertar la porción basal del hipotálamo anterior constituidas por células histaminérgicas (**Figura 4**) (11, 17).

En cuánto inicio y mantenimiento del sueño NMOR o de ondas lentas participan: la zona basal telencefálica, tálamo, núcleos dorsales del rafe (NDR) y núcleo del fascículo o tracto solitario (NFTS) (**Figura 4**).

Recientemente se ha informado la participación selectiva de algunas regiones del telencéfalo basal durante el sueño lento o NMOR. Las neuronas reticulares del tálamo participan en la generación de los denominados husos del sueño de la fase dos del sueño lento y en las ondas delta características de la fase tres, ubicándose el origen del NMOR en el núcleo dorsal del rafe.

En el gato las lesiones de estos núcleos producen insomnio total por cuatro o cinco días e insomnio parcial hasta por cuatro semanas. La estimulación por congelamiento o lesión quirúrgica del núcleo solitario, produce activación del EEG y sincronización facilitando el sueño NMOR (14, 19).

El área anatómica relacionada con el sueño MOR es la pontina media, se sabe que la lesión del tegmento oralis y caudalis elimina completamente esta actividad (**Figura 4**).

Las neuronas del puente, participantes en el sueño MOR, corresponden a los núcleos Tegmental Latero Dorsal (TLD) y al Tegmental Pedúnculo-Pontino (TPP): Por otra parte las células MOR inactivas están constituidas por células aminérgicas (noradrenérgicas y serotoninérgicas) que disminuyen la frecuencia de activación antes del inicio del sueño MOR, están ubicadas en el LC (noradrenérgicas) y en el núcleo dorsal del rafe (serotoninérgicas), y en las regiones parabraquiales (17, 19, 20).

El registro de la actividad unitaria de las neuronas noradrenérgicas en el LC ha mostrado que éstas mantienen una frecuencia de actividad alta durante la vigilia en tanto que disminuye durante el sueño MOR.

La disminución del tono muscular observado en esta fase se debe a la región reticular pontina lateral al LC y al fascículo que desciende de la región reticular bulbar, sin embargo la lesión de las células gigantes de la médula y del tegmento gigantocelular causan atonía durante el sueño MOR (**Figura 4**).

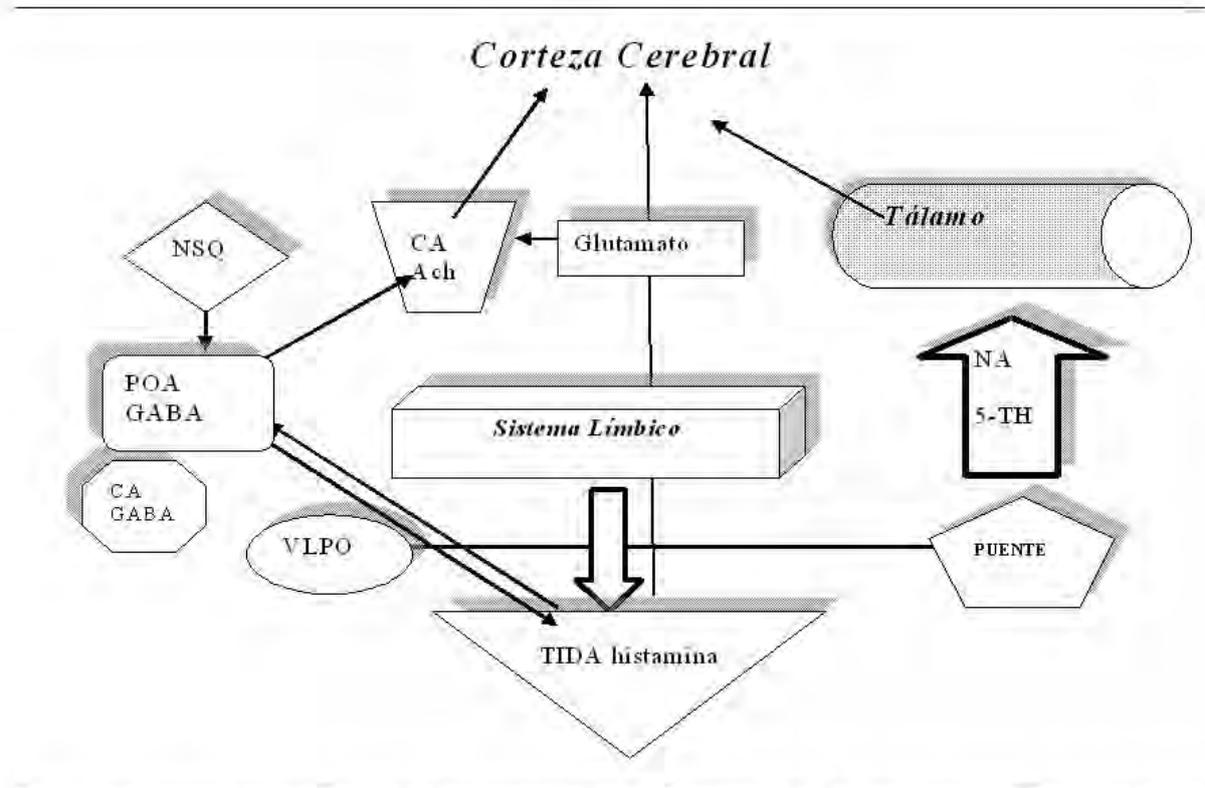
Recientes hallazgos describen que este fenómeno esta mediado por células no aminérgicas que se localizan en el núcleo peri LC- alfa, y en el tracto tegmento reticular (TTR) con proyecciones hacia el campo bulbar magnocelular, y del tracto retículoespinal ventrolateral hacia la médula espinal, haciendo su último relevo en las motoneuronas (19, 20).

Por lo anterior se puede observar que para la integración del sueño MOR se requiere de la participación de diversos sistemas neuronales; no existiendo un centro único del sueño en el encéfalo, por el contrario esta actividad neurofuncional se debe a la interrelación de diferentes núcleos y la coordinación de numerosos sistemas (11, 19, 20).

2.3 Neurotransmisores y neuromoduladores del sueño-vigilia.

Actualmente se sabe que un complejo sistema activador–desactivador endógeno se encarga de regular los estados de vigilancia y que múltiples neurotransmisores participan en esta actividad, dada su relevancia y probable participación en los proceso nociceptivos y en el ciclo sueño-vigilia describiremos someramente los más conocidos (21) (Figura 5):

FIGURA 5.



Circuitos neuronales que participan en la regulación del sueño-vigilia. Las flechas indican la dirección de los impulsos nerviosos. CA: Cerebro anterior - núcleo interpeduncular (fibras colinérgicas). Puente: fibras noradrenérgicas y serotoninérgicas. TDA: Tuberoinfundibular (dopaminérgicas). POA: Área preóptica (GABAérgicas). VLPO: Nucleo ventrolateral preóptico. TIDA: Sistema tuberoinfundibular (dopaminérgico).

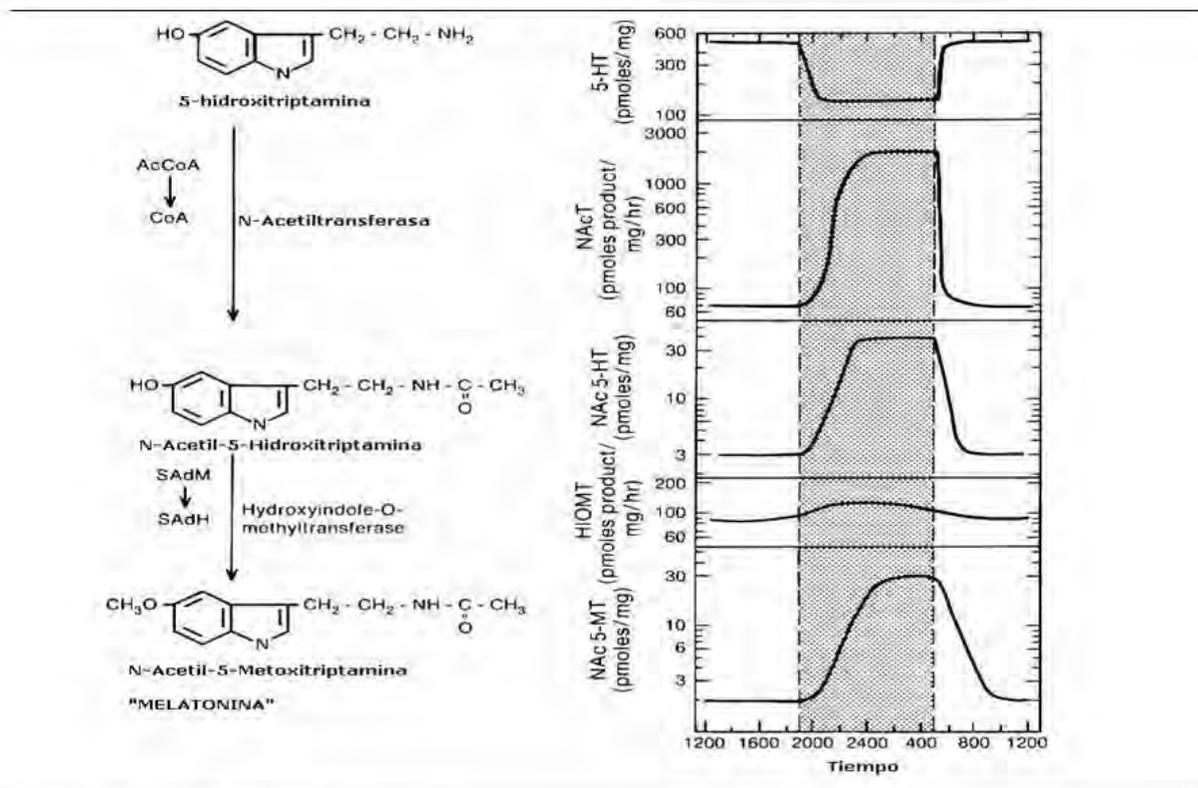
La 5 hidroxitriptamina (5HT) o serotonina es un hipnótico natural que induce el sueño, incrementa el NMOR y disminuye su latencia. Se ha corroborado que al administrar su precursor L-triptofano se induce el sueño, al bloquearlo se observa una disminución del sueño NMOR. De igual forma se ha observado que la lesión quirúrgica del (NDR) en animales de experimentación, se observa supresión de 5-HT produciéndose insomnio por varios días. De igual forma al administrar para cloro fenilalanina (PCFA) inhibidor de la (enzima triptofano hidroxilasa) se induce insomnio el cual revierte con 5 hidroxitriptofano, recuperándose el sueño NMOR hasta en un 70% (22-24).

Cuando se administran a humanos, entre 5 a 10 mg del antagonista específico del receptor de serotonina (ritanserina), se presenta un incremento las fases 3 y 4 del NMOR además de una disminución del sueño MOR y de la vigilia.

Basados en estos hallazgos se ha reformulado la teoría serotoninérgica del sueño, proponiéndose que estas terminales se conectan con el hipotálamo basal participando la 5-HT como neurotransmisor durante la vigilia, una segunda función sería la de actuar como neurohormona induciendo a la síntesis o liberación de factores hipnogénicos, los que se encargan del inicio y mantenimiento del sueño (12, 22).

En la rata existen evidencias sustanciales que muestran una variación circadiana de la serotonina (**Figura 6**), coincidiendo sus niveles más altos con los períodos de sueño, sin embargo, esto no refleja necesariamente un incremento en la actividad neuronal durante esta fase ya que algunas neuronas serotoninérgicas se encuentran activas durante la vigilia. Lo anterior permite considerar que probablemente la serotonina juega un papel importante en la síntesis y utilización de otros factores de sueño a lo largo de la alternancia vigilia-sueño (12, 23).

FIGURA 6.



Variación circadiana de la serotonina en ratas.

Diversos reportes coinciden en que la acetilcolina (Ach), desempeña un papel importante en el control de los estados de vigilancia. Se ha observado en estudios experimentales en el gato que durante el sueño MOR hay un incremento en la liberación de acetilcolina en la corteza cerebral. De igual forma se observa un mayor incremento en el cuerpo estriado durante la vigilia y el sueño MOR que durante el sueño lento, lo cual sugiere que los sistemas colinérgicos pueden intervenir en la regulación del sueño MOR y en la vigilia (12, 24).

Cuando se administran antagonistas de la síntesis de acetilcolina, se produce una disociación entre patrón eléctrico cerebral y la conducta ya que se establece una actividad cortical de ondas lentas de gran amplitud característica del sueño lento, mientras que el animal permanece despierto, sin embargo el nivel de vigilancia es bajo; por el contrario, cuando se administran drogas que facilitan la acción de la acetilcolina, como la fisostigmina, se origina vigilia sostenida (23).

Al parecer neuronas colinérgicas de la formación reticular del puente son las encargadas de la preparación, inicio y mantenimiento del sueño MOR y de sus fenómenos tónicos y fásicos, se sabe que el sistema colinérgico desempeña un papel crucial en la desincronización cortical. La administración de atropina en forma crónica produce ondas lentas de gran amplitud, de igual forma la administración de un agonista colinérgico da como resultado un sueño semejante al MOR que puede a su vez ser inhibido por antagonistas colinérgicos.

Cuando se administra a humanos fisostigmina, arecolina o pilocarpina se induce sueño MOR en cambio la escopolamina o el biperiden (selectivos de los receptores muscarínicos M1) produce efectos opuestos. A su vez cuando se administran fármacos que actúan sobre los M2 se induce sueño MOR lo que hace suponer que son estos los receptores colinérgicos encargados de esta fase del sueño (12-24).

Al parecer algunos componentes tónicos del sueño MOR como las ondas theta y la atonía muscular están mediadas por el sistema colinérgico, viéndose afectadas con la administración de atropina, así mismo un grupo de neuronas del núcleo parabraquial de la porción más rostral del locus coeruleus se ha asociado a la actividad de las ondas Ponto Genículo Occipital (PGO) de naturaleza colinérgica, la aplicación de atropina reduce significativamente los trenes de PGO.

Como se mencionó la formación reticular pontina es el sitio anatómico en donde pueden estar los componentes fásicos y tónicos del sueño MOR. En este se encuentran los núcleos tegmento pedunculopontino (TPP) y el dorso lateral (TLD) los cuales poseen neuronas colinérgicas también (23).

Algunos reportes han mostrado que la lesión del (LC) productor de la mayor parte de noradrenalina en el cerebro, reduce selectivamente el sueño MOR, de igual forma la administración de disulfiran produce reducción en la concentración de noradrenalina y supresión del sueño MOR (23, 24).

Se ha considerado que los receptores alfa1, alfa2 y beta-adrenérgicos juegan un papel preponderante en el mantenimiento y componentes del ciclo sueño-vigilia, la administración sistémica de clonidina (un alfa 2 agonista), inhibe la liberación de noradrenalina produce disminución del sueño NMOR y del sueño MOR en los humanos (24).

La administración local de clonidina en el LC suprime el sueño MOR, de igual forma la administración del antagonista beta adrenérgico propanolol, disminuye la actividad noradrenérgica inhibiendo el sueño MOR (25).

Se ha evidenciado que la noradrenalina intervienen en la aparición de la actividad theta, con la administración de clonidina y paraminoclonidina induce la aparición de actividad theta en el hipocampo; por otra parte administrando 6-hidroxidopamina en el locus coeruleus disminuye la concentración de noradrenalina con una reducción de sueño MOR y de la vigilia (23-25).

Se ha demostrado que la dopamina (DA) es la sustancia que participa en forma determinante en el mantenimiento de la vigilia (18). Cuando se administran cocaína o anfetaminas se puede observar una considerable disminución del sueño MOR, además de imponerse una vigilia duradera.

La administración local de DA, de L-dopa o la lesión quirúrgica de estructuras dopaminérgicas como el tegmento ventral y de la sustancia nigra, confirman esto, otros estudios bioquímicos o neurofuncionales señalan que la dopamina esta relacionada a la vigilia más que al sueño.

En general se puede mencionar que toda sustancia que aumentan la disponibilidad de DA disminuyen el sueño e incrementan la vigilia, efecto mediado por los receptores dopaminérgicos D2 (23, 24). Evidencias basadas en manipulaciones bioquímicas, farmacológicas y electrofisiológicas, sugieren que la DA interviene en el mantenimiento de la vigilia y particularmente en el despertar conductual (23).

También se ha sugerido que la dopamina ejerce cierto efecto sobre el sueño MOR, ya que se han observado cambios en la transmisión dopaminérgica asociadas con la privación de esta fase de sueño y con su subsiguiente incremento compensatorio (23-25).

Un neurotransmisor inhibitor por excelencia en el SNC es el ácido gamma amino butírico (GABA) el cual participa en forma considerable como regulador del sueño, estudios de micro diálisis muestran que es liberado en mayor cantidad en regiones mesopontinas durante el sueño MOR (23, 24).

La inyección de la benzodiazepina triazolam en el área preóptica induce sueño al unirse al receptor GABAérgico, también se ha descrito que en general las benzodiazepinas reducen el sueño de ondas lentas y los movimientos oculares durante la fase MOR; cuando se administra 1-cicloserina se inhibe el catabolismo del GABA en el ámbito de la enzima GABA- trans aminasa, produciéndose un efecto semejante a la

administración de benzodiazepinas en el sueño. Probablemente el efecto del GABA sobre el sueño sea indirecto a través de una interacción con los transmisores (Ach, 5-HT, Noradrenalina) (23, 25).

Aunque se carece de información categórica, existen evidencias experimentales que relacionan a la histamina con el control del despertar. Su inyección intracerebral da origen a una de sincronización de la actividad eléctrica cerebral; además modula la actividad de neuronas relacionadas con el estado de vigilia situada en la región ventrolateral del hipotálamo caudal (23).

Apoyando su acción sobre la regulación de la vigilia, se encuentra su oscilación circadiana en varias regiones cerebrales. En roedores, se ha reportado que la velocidad de su síntesis se eleva durante el período de oscuridad, observándose igualmente que la inhibición de la síntesis de esta sustancia conduce a una reducción en la vigilia y a un incremento en el sueño lento (23, 24).

Entre los aminoácidos excitadores del SN esta el glutamato. Se ha evidenciado que su aplicación por medio de micro pipetas en el área pontino dorsal reduce el sueño MOR y la liberación de Ach en esta área, de igual forma los antagonistas del receptor glutaminérgico no-NMDA inducen signos de sueño MOR como la atonía muscular y movimientos oculares rápidos. Debido a que el glutamato exógeno es un neurotransmisor excitatorio se ha considerado que promueve la vigilia. Por otra parte se ha observado que la administración de ketamina (inhibidor no competitivo de los receptores glutaminérgicos N-D metilaspártato NMDA aumenta el sueño de ondas lentas pero no el MOR (23, 25).

Dada la importancia que tiene este neurotransmisor en la conducción de impulsos nociceptivos se piensa que podría ser responsable del considerable impacto que tiene el dolor crónico sobre el sueño (25).

Se ha considerado que la adenosina juega un papel importante durante el sueño NMOR (26), su administración produce un aumento del sueño de ondas lentas y retraso de la aparición del MOR, la administración de sus antagonistas como las metixantinas, cafeína, teofilina reduce el sueño. Existe evidencia respecto a que la adenosina inhibe la actividad de las células del complejo TPP/LTD, sugiriendo que su efecto depende de la inhibición de los sistemas colinérgicos en la parte basal del cerebro anterior regulando el sueño lento y el MOR. Otros estudios han descrito un incremento significativo de adenosina en esta región durante la vigilia normal y en mayor grado en la vigilia prolongada (26).

Reciente información indica que la adenosina deprime de manera significativa la actividad espontánea de las neuronas centrales, mostrando conductualmente efectos sedantes e hipnóticos (26), el efecto inhibitorio que ejerce sobre la acetilcolina, dopamina, serotonina, GABA y glutamato puede indicar que posee un efecto neuromodulador. Por otra parte su infusión directa en los ventrículos cerebrales genera una disminución de la vigilia y un incremento de la fase de sueño lento y del total de sueño en la rata.

La anandamida es una sustancia de naturaleza lipídica que actúa como ligando endógeno de los receptores canabinoides CB1 y CB2 relacionados a la marihuana, esta sustancia se une a estos receptores

activándolos produciéndose efectos alucinógenos, analgésicos, hedónicos y sedantes. Recientemente se ha identificado en el humano un lípido cerebral semejante a la anandamina sugiriéndose que este participa en la generación de sueño (23, 24).

Sustancias de naturaleza hormonal participan en el sueño y la vigilia. La Hormona Tiroidea (TSH) cuya variación diurna es evidente reduce su secreción durante el sueño NMOR. Por el contrario en el caso del factor lacto trópico (PrLH), cerca del 50% de su producción total ocurre durante el sueño, sobre todo durante el MOR, disminuyendo durante la vigilia. Respecto al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se puede observar un pico de la Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) por la mañana y una reducción considerablemente antes de dormir, la misma tendencia se observa en el cortisol cuyos pulsos relacionan los niveles de glucosa con el despertar, lo cual sugiere que participa preferentemente en esta fase (24-30).

La tolerancia a la glucosa es menor durante la noche, al tiempo que se observa un incremento nocturno de los niveles de glucosa en un 30% y de la secreción de insulina un 60%, regresando a valores basales por la mañana, situación que guarda una íntima relación con los ciclos sueño- vigilia (31, 32, 33).

La melatonina, es secretada por la glándula pineal a expensas de la serotonina, aumenta considerablemente durante la oscuridad y se relaciona con una disminución de la latencia del sueño de ondas lentas, razón por la que se le considera el principal regulador de los ritmos biológicos como: la temperatura y el ciclo sueño-vigilia (34).

Se ha observado que su incremento sanguíneo, inhibe la tumorigenesis en modelos experimentales de neoplasia. La evidencia indica que los efectos anticancerosos de esta hormona se ejercen vía la inhibición de proliferación celular y de un estímulo de la diferenciación y apoptosis mediante la supresión de la formación de ácido linoleico (AL) y de su metabolismo a 13 HODE (ácido 13-hidroxioctadecadienoico) (35).

Actualmente se tiene la certeza de que existen sustancias endógenas en el organismo que inducen el sueño (36-38). El experimento clásico de administración de líquido cefalorraquídeo de perros privados de sueño a perros normales, incrementándose el tiempo total de su sueño, dio pie a pensar en la existencia de una hipnotoxina inductora en el líquido cerebro-espinal. Así mismo se han logrado identificar que diversos grupos neuronales y gliales producen, almacenan y liberan agentes bioquímicos neuroactivos relacionados a los estados de vigilancia (38).

Por otra parte durante una enfermedad infecciosa se presenta una vigilia prolongada con incremento de sustancias como el péptido muramil y la interleucina -1; también se han considerado como intermediarios del sueño a: las citocinas, el factor liberador de la hormona de crecimiento, hormona de crecimiento, factor inhibidor de la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo, histidina e isoleucina (38-40)

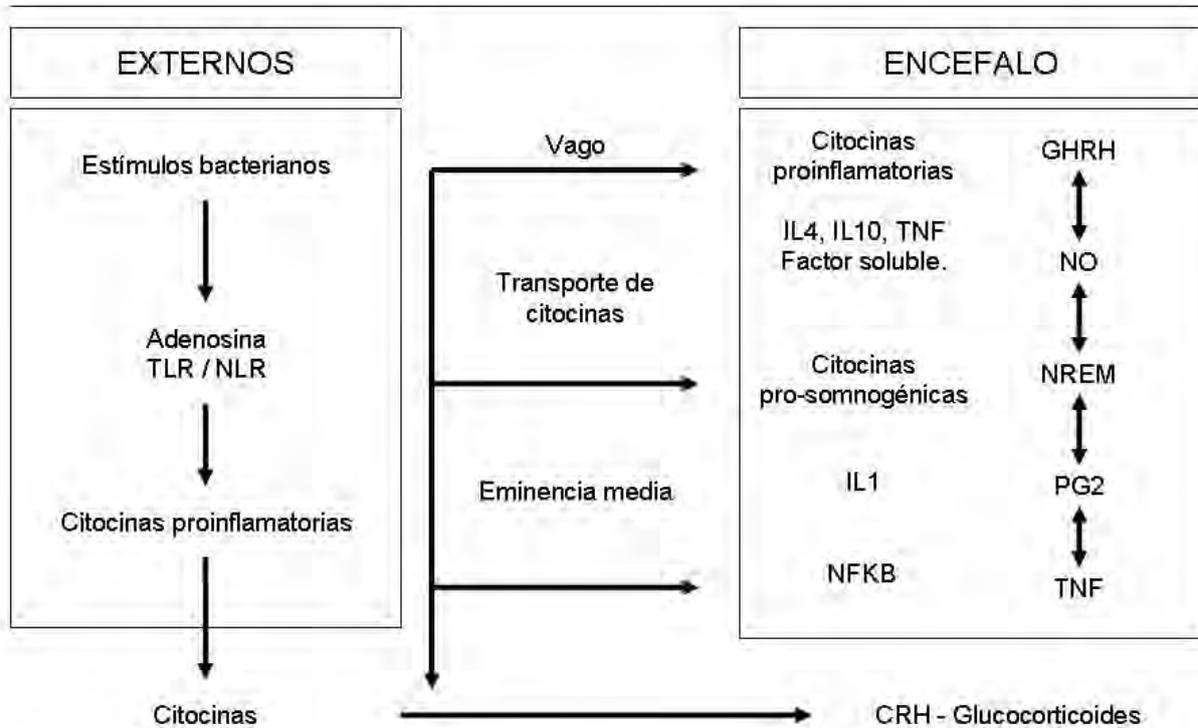
Dos sustancias se han estudiado ampliamente: a) el factor S (inductor del sueño) con un peso molecular menor de 500 Da, y b) el factor E (inductor de excitación) con un peso molecular entre 500 y 10000 Da. A ambos factores se les conoce también como hipnotoxinas.

El Péptido muramil fue aislado en la primera orina purificada de sujetos voluntarios se parece químicamente al factor S, su administración directa en los ventrículos de ratas produce un aumento del sueño de ondas lentas (38, 41).

De igual forma cuando se estimula eléctricamente los núcleos intralaminares del tálamo se observa una sincronización en el electroencefalograma. Este efecto se observa de igual forma, cuando se transfiera sangre de un conejo estimulado eléctricamente a otro no estimulado, observándose una sincronización del EEG. Buscando el principio activo responsable de este fenómeno se comprobó que se trataba de un nonapéptido de peso molecular de 849 Da, al cual se le llamo péptido inductor de sueño delta (39, 41).

Citocinas: Se conoce que existe una interacción entre los péptidos muramil y sustancias con actividad inmunitaria del tipo de las citocinas, principalmente con las que tienen actividad hipnogénica como la interleucina 1-alfa y beta (IL-1 α y IL-1 β) Interferón (IFN), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el péptido intestinal vaso activo (VIP) (Figura 7) (39-41).

FIGURA 7.



Citocinas cerebrales involucrada en la regulación del sueño-vigilia: IL1: Interleucina 1, TNF: Factor de necrosis tumora, PG2: Prostaglandina 2, IL4: interleucina 4, IL10: Interleucina 10, FNG: Factor de crecimiento nervioso, NO: oxido nítrico, GHRH: hormona relacionada con la hormona de crecimiento, NREM: sueño lento, CRH: hormona relacionada con la corticotrofina, NFKB: Factor nuclear κ B.

De igual forma se ha relacionado a ciertos factores hísticos del SNC como la sustancia promotora del sueño (SPS), integrada por tres componentes: la uridina, la fracción SPS-B y el glutatión oxidado con la inducción del sueño MOR, de igual forma la administración de otros nucleótidos como la citidina, dexocitidina y guanosina con el incremento del sueño NMOR (40-44).

Algunas evidencias señalan que las prostaglandinas participantes en el proceso inflamatorio y antiálgico como la PGD₂ facilitan el sueño de ondas lentas, y que la PGE₂ actúa en el mantenimiento de la vigilia, lo explica el porque algunos analgésicos de tipo no opiáceos afectan la arquitectura del sueño (26, 28, 44). Por otra parte cuando se compara el patrón secretor de IL-6, TNF y cortisol durante 24-h en jóvenes y viejos, se observa una correlación entre los cambios en el patrón de sueño caracterizados por una disminución de la fase 1 del sueño NMOR y de su latencia con las concentraciones de la IL-6 y el cortisol.

Estudios en ratas sugieren que el efecto de las endotoxinas sobre el sueño es mediado por citocinas como la interleucina -1b (IL-1b) y el factor de la necrosis del tumoral alfa (TNF-a) al generar una actividad creciente del sueño delta. Existen evidencias que muestran que algunas proteínas y neuropéptidos participan como promotoras del sueño MOR; en experimentos con gatos implantados con microdiálisis durmiendo ad libitum, se pudo determinar en el líquido de perfusión un pico de liberación de péptido intestinal vasoactivo (VIP) relacionado con el sueño MOR (38-41).

Un péptido recién descubierto parece ser un excelente inductor del sueño lento por interferir con la Ach se le denomina la corticostatina cuyo probable mecanismo de acción sería la modulación de la Ach en la corteza y en el hipocampo (25).

2.4 Características conductuales del ciclo sueño y la vigilia.

El humano adulto existe el acuerdo de que desde el punto de vista electrofisiológico, el sueño se inicia en la fase NMOR estadio 1, sin embargo conductualmente estos cambios no siempre se asocian a la sensación subjetiva de haber iniciado el sueño (42-44).

No existe ninguna medida aislada que determine el límite preciso entre vigilia y sueño. La entrada a este, no es un proceso unitario, mas bien es la suma de funciones, como percepción sensitiva, memoria, conciencia de uno mismo, continuidad del pensamiento lógico, respuesta a estímulos, actividad EEG, etc. (42, 44).

Para transitar de la vigilia al sueño el individuo tiende a adoptar una postura de descanso, comodidad y relajación muscular, generalmente se acuesta en decúbito (supino, prono o lateral), buscando un lugar tranquilo y, cierra los ojos. Se observa una disminución progresiva de la actividad muscular, aunque se ha observado que patrones de comportamientos simples y automáticos pueden persistir durante algunos segundos tras la aparición de los cambios en el EEG en fase 1. La actividad motora cesa entonces, para reiniciarse únicamente si reaparece un patrón de vigilia (42-44).

Con el inicio del sueño pueden aparecer mioclonías; expresadas como contracciones musculares localizadas o generalizadas asociadas a imágenes visuales vívidas. No se conoce con precisión su naturaleza, se ha propuesto que se trata de un precursor del componente de las imágenes del sueño MOR (hipnagógicas) (42).

En este momento se establece una disminución de la percepción del medio ambiente con incapacidad para reconocer estímulos. Suele haber un menor umbral para despertar, este hecho hace pensar que el proceso sensitivo continúa en cierto nivel, se produce una pérdida del razonamiento dirigido y amnesia retrógrada con fallo en la consolidación de la memoria e incapacidad para captar el instante en el que se inicio el sueño; puede experimentarse imaginación vaga y fragmentada (45).

El adulto joven sano recorre los cuatro estadios del NMOR, en aproximadamente 80 minutos, tras los cuales aparece la primera fase MOR, (44, 45). De igual forma se ha observado un aumento progresivo del umbral para despertar conforme avanzan los cuatro estadios y una escasa actividad motora (10, 12, 45). La actividad mental se manifiesta en forma de sueños, que suelen tener un carácter estático; los sujetos los refieren como situaciones, pensamientos, imágenes o emociones y pesadillas (44).

Durante el sueño MOR se presentan diversos fenómenos que pueden clasificarse, según su forma de aparición, en tónicos (a lo largo de toda la fase) y fásicos (en forma intermitente). El umbral de despertar es variable y se manifiesta como un fenómeno tónico. Se ha propuesto que la atención selectiva a estímulos internos impide una respuesta o bien que estos son incorporados en una ensoñación en lugar de producir despertar (43).

La actividad motora antigravitatoria durante el MOR está inhibida, presentándose una atonía muscular generalizada, a excepción de la musculatura ocular y la respiratoria. Los movimientos oculares rápidos que aparecen agrupados y de forma periódica son tan característicos que dan el nombre a esta fase (45).

Fenómenos fásicos aparecen caracterizados por pequeñas contracciones de corta duración y poca intensidad localizadas en manos o piernas asociados a movimientos oculares (43, 45). La actividad mental es abundante en forma de ensoñaciones (sueños), por lo general, con una estructura narrativa, una progresión de acontecimientos semejante a la de una historia.

El sueño finaliza de forma espontánea y aparece la vigilia. Es difícil caracterizar un patrón de duración del sueño debido a la variabilidad entre sujetos, pero en humanos adultos la duración aproximada se ha estimado en 6-8 horas (45).

2.5 Características electrofisiológicas de los estados de vigilia.

De acuerdo a los parámetros fisiológicos, se pueden caracterizar dos estados, el sueño NMOR (sin movimientos oculares rápidos) o sueño delta y el sueño MOR (movimientos oculares rápidos), o sueño

paradójico (**Figura 3A y 3B**). Estos estados se alternan durante la noche con un ritmo ultradiano (44. 47). De igual forma hay un acuerdo general respecto a que normalmente los estados de vigilia están integrados en el humano por la vigilia, cuatro fases de Sueño Lento NMOR y la fase de sueño MOR (**Tabla 1**) (44-49).

Durante la vigilia la actividad cerebral se caracteriza por ritmo alfa (ondas con una frecuencia de 8 a 13 ciclos por segundo (cps) entremezcladas con ondas beta de baja amplitud y frecuencia irregular (14 a 35 cps). Existe tono muscular con descargas intermitentes. Se pueden presentar movimientos oculares lentos e irregulares y la actividad cardiaca y la respiratoria muestran cierta estabilidad (37). En el EEG de algunos mamíferos se pueden observar rachas de ritmo theta durante los movimientos. El EMG muestra un ancho trazo, la frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial (TA) y frecuencia respiratoria (FR) permanecen estables, observándose midriasis pupilar (**Figura 2 y 8**) (45).

Tabla 1. Características morfológicas de la actividad cerebral durante el sueño.

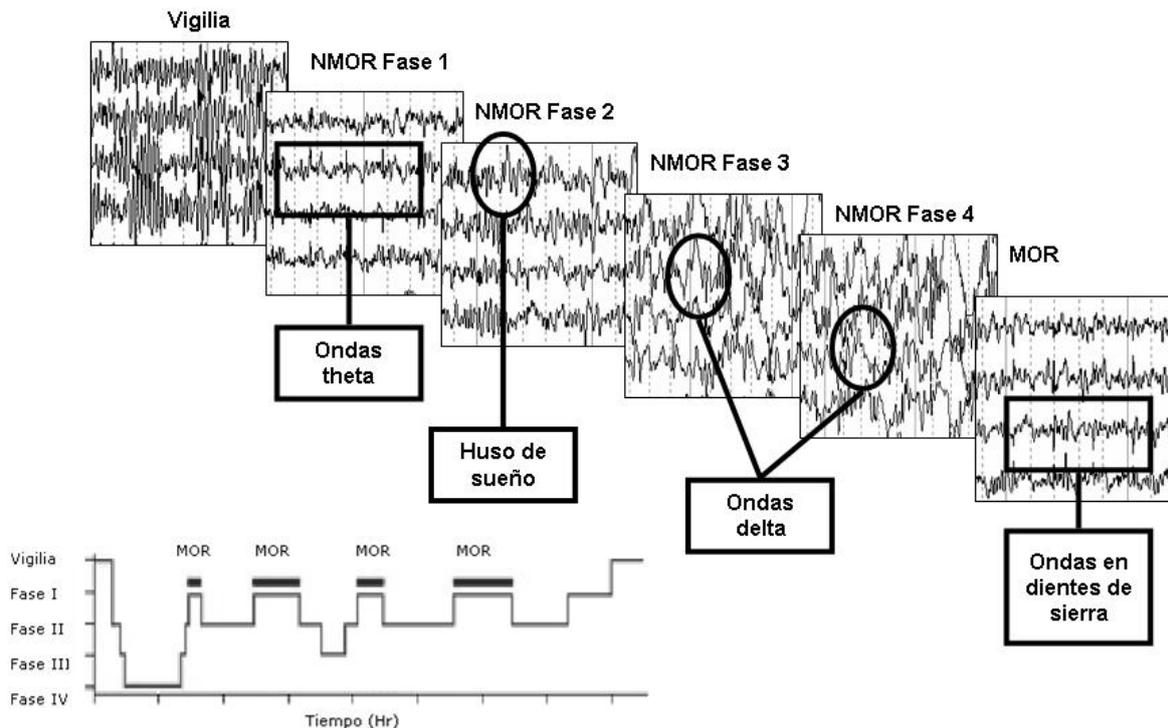
Fases del sueño	Duración	Ondas EEG	Características
Fase I Somnolencia	5-15 min.	Ondas theta	Movimientos lentos de los ojos, estímulos auditivos y táctiles
Fase II Sueño ligero	10-40 min.	Husos de sueño y complejos K	Bloqueo de vías de acceso de la información sensorial
Fase III Sueño profundo	10-15 min.	Ondas delta	Disminución de la respiración, pulso y presión arterial
Fase IV Sueño muy profundo	15-20 min.	Ondas delta	Reducción al mínimo de las funciones vitales y relajación muscular
Sueño MOR	15-20 min.	Ondas rápidas	Irregularidad en las funciones vitales, atonía muscular, movimientos oculares rápidos y sueños

El sueño se inicia en los adultos en la fase de sueño NMOR en forma gradual, si un individuo en vigilia permanece relajado y con los ojos cerrados se registra una actividad eléctrica denominada ritmo alfa, la cual aumenta ligeramente de amplitud, se dispersa y se hace más lenta al iniciarse la somnolencia, estado previo a la primera fase del sueño lento NMOR (**Figura 8**).

El polisomnograma del sueño NMOR se caracteriza por la presencia de una actividad de frecuencia mezclada, algunas ondas theta (4-7 cps) de regular amplitud y escasas ondas alfa (44-47). Un signo electrofisiológico característico de esta fase son las ondas mono o bifásicas de gran amplitud, denominadas ondas agudas del vértex cuya frecuencia es similar a la del ritmo theta. Estas ondas electronegativas se distribuyen simétricamente en ambos hemisferios cerebrales de manera esporádica (**Figura 8**) (46-48).

Al progresar la fase I de sueño NMOR, aparecen complejos K y/o husos de sueño: que sobresalen entre las ondas caracterizadas por una baja amplitud y frecuencia variable. Cuando estos signos se presentan con un intervalo de tres minutos o menos, se considera que el sueño ha cambiado de profundidad pasando a la etapa II. Estos cambios en la actividad electroencefalográfica (husos de sueño) son ráfagas repetitivas de ondas con frecuencia de 14 a 16 cps, con duración entre 0.5 y 1.0 segundos, intercalados entre la actividad delta (**Figura 8**).

FIGURA 8.



Registro polisomnográfico realizado en humano. Se muestran registros de la actividad cerebral durante las diversas etapas de los estados de vigilia con su morfología característica. En la parte inferior izquierda se muestra un hipnograma. NMOR: Sueño no-MOR, MOR: Movimientos oculares rápidos.

La frecuencia cardíaca, respiratoria y la tensión arterial bajan, se presenta miosis pupilar lo que traduce un cambio en el tono autonómico. Los movimientos oculares disminuyen, se mueven lentamente en sentido horizontal y se experimentan ensoñaciones vividas (49). Se ha estimado que esta fase llega a constituir el 50% del sueño en el humano.

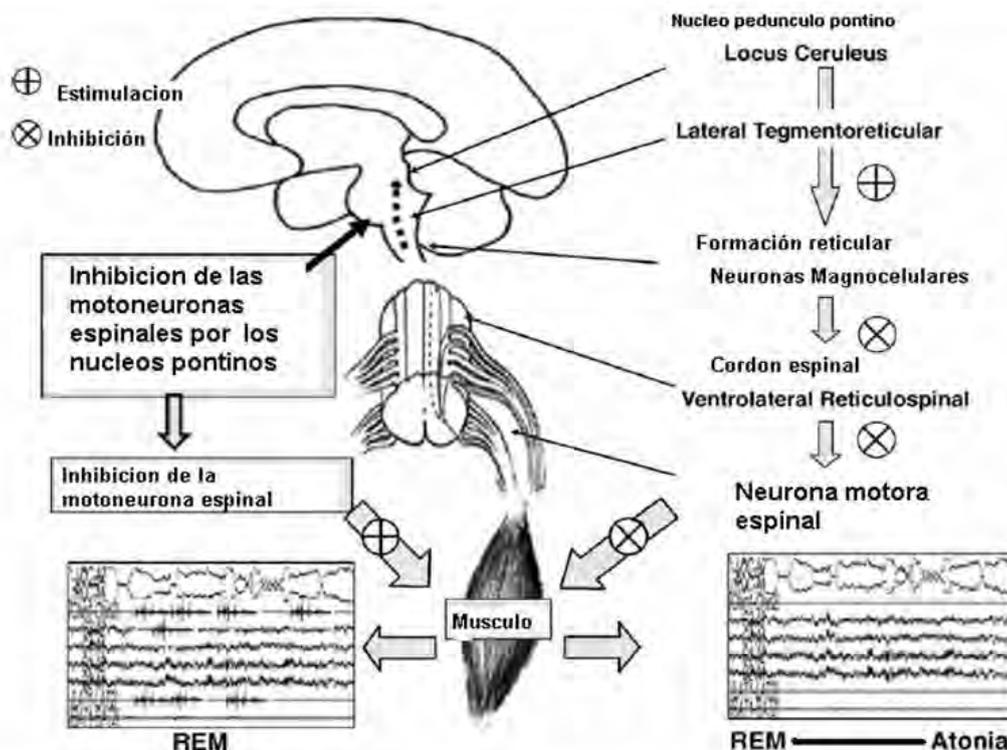
En la rata esta actividad se presenta preferentemente en las áreas frontales y parietales, mientras que las otras áreas se registran ondas del tipo de la vigilia (50). A medida que se profundiza el sueño, aparecen gradualmente en ambos hemisferios, ondas lentas de gran amplitud denominadas ondas delta lo que marca la fase III del sueño lento (**Figura 8**), cuando estas ondas ocupan más del 20 % pero menos del 50 % se

confirma esta fase. En esta fase aun se encuentra tono muscular y la excitabilidad de los reflejos espinales (49).

Cuando el porcentaje de ondas delta rebasa el 50 % entonces se considera instalada la fase IV de NMOR. En base a esto se ha integrado la fase III y IV, denominándole sueño delta (**Figura 8**). Después de transcurrido las cuatro fases de sueño NMOR (en aproximadamente 90 minutos) las características del registro polisomnográfico cambian considerablemente dando origen a la fase de sueño MOR. El sueño MOR se caracteriza por una actividad eléctrica de baja amplitud y alta frecuencia similar a la de la vigilia, en ocasiones, se pueden observar ráfagas intermitentes de ondas theta llamadas ondas en diente de sierra asociadas a las descargas de los movimientos oculares rápidos características de esta fase de sueño (**Figura 8**) (49).

Durante esta fase la respiración se torna rápida e irregular, se acelera el ritmo cardiaco, se incrementan el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral alcanzando valores semejantes a los de la vigilia (44-48). La reactividad de las funciones motoras disminuye importantemente. El EMG muestra que la actividad muscular decrece prácticamente hasta la atonía, sin embargo en forma ocasional se presentan contracciones súbitas, temblores en el cuello, extremidades, músculos de la cara en el humano, y de vibrisas y orejas en el caso del gato o de la rata, llegando a observarse contracciones generalizadas (**Figura 9**) (42, 50).

FIGURA 9.



Núcleos responsables de la atonía muscular generalizada, observada durante el sueño MOR (REM), a) inhibición pontina del perilocus ceruleus. b) Esta actividad pontina ejerce una influencia excitatoria en la formación reticular medular (neuronas de los N. magnocelulares) a través de la zona tegmentoreticulo lateral.

Se incrementa la excitabilidad refleja de los sistemas responsables de los movimientos oculares rápidos, razón por lo que a esta etapa se le llama sueño de movimientos oculares rápidos MOR, incrementándose la actividad autonómica caracterizada por aumento de la temperatura y las constantes vitales (45-49).

Durante el sueño MOR se presentan ondas conocidas como PGO, generadas por impulsos nerviosos que proviene del tallo cerebral pasando por los núcleos talámicos del relevo óptico y terminando en la corteza occipital, postulándose que estas corresponden a la representación electrofisiológica de las ensoñaciones, ocasionales en los humanos, se presentan con regularidad en simios y gatos.

En cuanto al tiempo que debe durar los ciclos la mayor parte de reportes coinciden entre 90 y 110 minutos (44, 45, 49). El número de ciclos que se presentan durante una noche pueden variar entre 3 y 6. La duración promedio de la fase de sueño MOR es de aproximadamente 15 minutos.

El patrón de desincronización del sueño MOR es muy parecido a las ondas beta de la vigilia, generando la impresión de que a pesar de un trazo electro fisiológico de vigilia, el sujeto esta conductual mente dormido. Razón por la que se le conoce al sueño MOR como paradójico (46, 47).

Por su parte el sueño delta es más abundante en la primera mitad de la noche, en la segunda prácticamente están ausentes o muy reducidas las fases III y IV, en tanto que la II se encuentra incrementada. En cuanto al tiempo que debe durar los ciclos la mayor parte de reportes coinciden entre 90 y 110 minutos (44-47). El número de ciclos que se presentan durante una noche pueden variar entre 3 y 6 (44).

La duración promedio de la fase de sueño MOR es de aproximadamente 15 minutos, variando en el transcurso de la noche. La primera fase de la noche es la de menor duración, alrededor de 5 minutos. Este tiempo se incrementa llegando alcanzar hasta una hora en la segunda mitad de la noche (44-46).

En la rata las fase no están estructurados de acuerdo a lo descrito, en esta especie se distinguen dos fase en el NMOR. a) Una predominantemente caracterizada por husos de sueño con poca actividad delta, y b) otra en donde la actividad delta predomina sobre los husos de sueño. Otra diferencia característica es que en esta especie se encuentra ritmo alfa durante la vigilia pasiva ni complejos k en la fase dos del sueño NMOR (50).

La duración de los ciclos en las ratas adultas es en promedio mayor que en el humano, mientras que estos roedores duermen 13.2 y 14.4 hrs. de las 24 hrs. del día, el humano adulto duerme en promedio 7.30 ± 1 hrs. (50, 51).

En la rata al principio del registro, los ciclos no progresan hasta el sueño paradójico siendo interrumpidos por despertares. Posteriormente en los electrodos frontoparietales existe una tendencia hacia la evolución del ciclo de espigas a ondas lentas y luego a sueño MOR, en el 81% de los casos sigue a la fase MOR un breve despertar, el resto la mitad va hacia sueño lento y la otra hacia sueño pre-paradójico (50, 51). En esta

especie se ha observado una heterogeneidad en la arquitectura del sueño, debido a la variabilidad biológica y de especie (50, 51).

La variabilidad temporal de los ciclos del sueño, determina las reservas existentes, respecto a la duración precisa del período rítmico del sueño, de modo que los promedios por si solos no constituyen un dato definitivo y solo se deben tomar como parámetros generales. Algunos autores reportan en las ratas, ciclos completos que van desde 11 y 16 minutos, considerando 12 minutos como tiempo promedio (50).

Se ha descrito también que desde la aparición del sueño MOR hasta que se vuelve a presentar existe una tendencia hacia un valor constante (12 minutos) mientras que en el humano es de 90 minutos. Lo cual ha permitido postular que el tamaño de la duración tiene una relación directa con el tamaño del encéfalo y su desarrollo filogenético (48-50).

Resulta fundamental analizar los ciclos sueño-vigilia, en el contexto temporal, hábitat ecológico y la modificación del ciclo luz-oscuridad (foto período) en el caso de la rata de laboratorio se sabe que duerme preferentemente durante las primeras etapas del día, a diferencia del humano que lo hace durante la noche.

Debido a que el foto período contribuye en buena medida a sincronizar el ciclo sueño vigilia incluso las fases MOR-NMOR resulta necesario tomar en cuenta la modificación de la iluminación e intensidad de luz. En la rata se puede observar una variación hasta de una hora cuando se les instala a luz constante. Otro ritmo circadiano relacionado con el sueño es la temperatura corporal. Se ha reportado que esta oscila cada 25 hrs. (50).

La rata de laboratorio duerme cuando disminuye su metabolismo y viceversa aunque su ciclo de temperatura este invertido con respecto a nuestro período. En general aunque no sigue este patrón en forma rígida debido a que interrelacionan otras variables, se ha considerado que al descender la temperatura se presenta una mayor cantidad de sueño MOR y el sueño delta (50, 51).

Estos hallazgos permiten explicar el fenómeno de hibernación que ocurre en algunas especies que permanecen dormidos durante largos períodos en el invierno, estos ciclos son seguidos por otros ritmos endógenos hormonales y metabólicos, por ejemplo durante la vigilia se encuentran incrementados los niveles de catabólicos de corticoesteroides, noradrenalina, dopamina así como el factor promotor del sueño (Factor S).

La arquitectura del ciclo sueño-vigilia cambia en los humanos con la edad. Esta tendencia también se observa en el desarrollo ontogénico de la rata, en ambas especies sus crías duermen considerablemente por períodos largos. Los adultos y viejos reducen estos tiempos, en las ratas adultas solo el 15% del tiempo de registro corresponde al MOR, mostrándose una tendencia similar el sueño NMOR (50).

Otro fenómeno observado es la compensación que ocurre cuando se suprime totalmente el sueño. En la rata se ha observado, un rebote inmediato y duradero del sueño MOR. En el humano el rebote de la fase 4 del sueño delta es muy escaso (52, 53).

En relación a los estímulos necesarios para alterar el patrón de sueño es diferente para el sueño NMOR, y para el MOR, para modificar este último se requiere un incremento repetitivo de los estímulos (52,55).

Diversos autores han reportado que tanto el sueño como el dolor tienen una considerable influencia sobre distintas funciones orgánicas (56-73) Lo cual permite inferir que comparten mecanismos que interactúan, afectando severamente la calidad de vida de los sujetos que padecen este último (60, 69). En este sentido se ha descrito que hasta un 30% de la población general padece de sueño deficitario y el 8.4% tiene serias dificultades para conciliar el sueño, sin embargo se desconoce que porcentaje, tiene como causa el dolor en cualquiera de sus variantes clínicas (3, 60, 73).

3. Dolor.

3.1 Generalidades y definiciones.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al "dolor" como: "Una desagradable experiencia sensorial y emocional, asociada o no a daño real o potencial de los tejidos, descrito en términos de dicho daño" (74-76).

El dolor agudo se define como "Una desagradable y compleja constelación de experiencias sensoriales, preceptuales y emocionales, relacionadas con respuestas autonómicas producidas por daño a estructuras somáticas o viscerales". El dolor crónico como: "El que persiste al curso natural de un daño agudo, o el concomitante a procesos o patologías duraderas, intermitentes o repetitivas, expresado en un término mayor de tres meses" (75-76).

En el humano la forma de experimentar dolor dependerá de aspectos biológicos y neurofuncionales y de variables como: la personalidad, experiencias dolorosas, status sociocultural y emocional en el momento del estímulo nocivo. Debido a su naturaleza multidimensional, para clasificarlo hay que considerar sus componentes, evaluando su: intensidad, duración, calidad, impacto y significado personal, además de sus cualidades: duración, topografía, características neurofisiológicas, factibilidad de tratamiento, etc. (76).

3.2 Epidemiología.

Al dolor crónico, se le ha considerado como un problema de salud pública por su impacto biológico, psicoafectivo y socioeconómico. Se ha reportado una prevalencia del 8% al 80%, dependiendo: del tipo de muestra estudiada y la definición adoptada para el dolor crónico (77-81). La artritis tiene una prevalencia del 47% en los individuos de 65 de edad (77), un número considerable de estos pacientes cursan con dolor. En

se cuentan en México, con estudios epidemiológicos, pero se considera una prevalencia semejante la cual puede aumentar debido al incremento en la esperanza de vida (a 75 años) de la población. La prevalencia del dolor crónico, es 21% en el género femenino y masculino 19% en el masculino; con variaciones entre grupos etáreos, llegando hasta un 29% en la población de más de 67 años (78, 79).

Uno de los dolores mas frecuentes es el secundario al cáncer; en el año 2002 se estimó que 24.6 millones de personas en el mundo lo padecían, estimándose que un 40 a 50% de ellos podrían presentar dolor de moderado a severo y entre el 25 al 30% dolor muy severo (80). En México, el cáncer es la segunda causa de muerte; reportándose que durante el periodo de 1999 a 2003 esta entidad contribuyó al 12% de mortalidad general. El tipo e intensidad del dolor que puedan desarrollar estos pacientes dependerá del estadio de la enfermedad y oportunidad del diagnóstico (82).

El tercer dolor mas frecuente es el perioperatorio del cual se ha reportado que hasta un 50% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente padecen de dolor innecesariamente, debido a tratamientos ineficaces (86).

3.3 Medición del dolor.

Para su alivio eficaz se requiere estimarlo integralmente, tomando en cuenta su etiología, fisiopatología, mecanismos neurobioquímicos, temporalidad (agudo o crónico), impacto sobre aparatos y sistemas y consecuencias psicoafectivas y socioeconómicas (83).

Basados en esto se le ha clasificado según su: intensidad, origen, distribución topográfica, características neurofisiológicas, duración, respuesta al tratamiento, etc. (83).

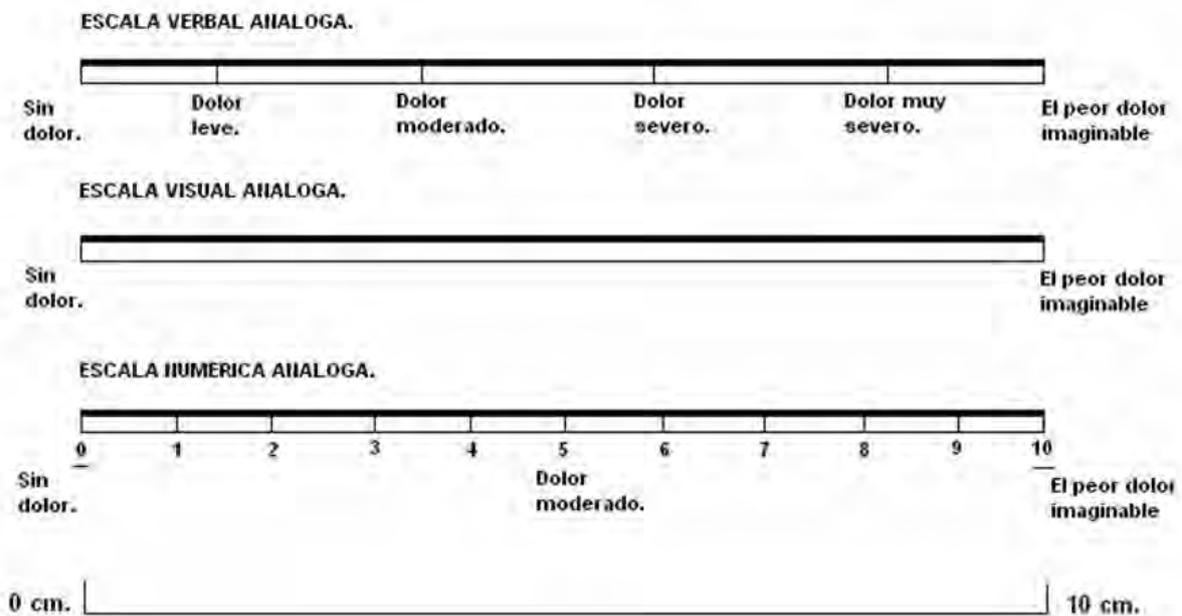
Un aspecto que ha permitido su mejor entendimiento es su reproducción fenomenológica en animales de experimentación, en la que se distinguen tres fases: a) la inmediata, caracterizada por conductas que sugieren la preparación para pelea, huida y el deseo de obtener protección y ayuda. B) la 2ª fase se inicia cuando se ha obtenido una relativa seguridad, iniciando la recuperación, acompañándose con ansiedad. c) denominada crónica, en donde el individuo escoge la inmovilidad o inactividad buscando la restauración del tejido dañado; esta etapa se acompaña frecuentemente con depresión (84).

También ayuda el identificar la variabilidad entre sujetos respecto al umbral y la tolerancia al dolor. Se ha definido al umbral como la intensidad más baja a la cual un estímulo se percibe como doloroso, es hasta cierto punto constante, como ejemplo se tiene, el que la mayor parte de personas define como doloroso un estímulo térmico cuando llega cerca de 50 °C.

La tolerancia es el nivel más alto de dolor que un sujeto puede soportar, es variable entre sujetos de la misma especie. Desde el punto de vista clínico se ha considerado que la tolerancia al dolor es mucho más importante que el umbral; actualmente se acepta que ambas están fuertemente influidas por las expectativas y actitudes del sujeto.

Para medir el dolor en la clínica se emplean escalas analógicas, unidimensionales, como la escala visual análoga (EVA) o la verbal análoga (EVERA) en condiciones especiales (pacientes analfabetas o con déficit cognitivo). La más empleada es la EVA, debido a que permite asignar un valor numérico al dolor respecto una línea horizontal de 10 cm. de largo. En donde 0 es ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso (85) (Figura 10).

FIGURA 10.



Escalas unidimensionales de medición del dolor.

Para evaluar el componente sensorial, la esfera psicoafectiva y la social al mismo tiempo, se emplean escalas multidimensionales del tipo del cuestionario de la Universidad McGill (86). Instrumento que evalúa dos áreas fundamentales: a) la descripción de la experiencia dolorosa mediante adjetivos y b) su ubicación en tres dimensiones neuropsicológicas: sensorial-discriminativa, motivacional-afectiva y cognoscitiva-evaluativa.

Para evaluar el dolor en animales, se emplean métodos para inducir nocicepción o antinocicepción, mediante la aplicación de estímulos nocivos como el calor, presión, químicos o descargas eléctricas, en la cola, espalda, orejas, patas, o dientes de diferentes especies animales (roedores, conejos, gatos, perros, cobayos, monos) o en especies mayores (87-95).

Mediante estos estímulos nocivos se observan respuestas consideradas como dolorosas: lamidos, retiro, mordisqueo, sacudidas, forcejeo, contracciones, escape o vocalización, las cuales varían dependiendo del tipo, intensidad, tiempo, frecuencia y sitio de aplicación del estímulo y del tipo de animal al que se les aplique (87-99).

Con el empleo de modelos experimentales conductuales se busca: a) la emisión o modificación de conductas (respuesta de retirada, protección, agresión, vocalización, chillidos, etc. Y/o b) la supresión o disminución de conductas pre-existentes (inmovilidad local o generalizada, disminución de la ingesta de agua y alimento etc.) (90-92).

Para estudiar el dolor neuropático se emplea la ligadura de las raíces nerviosas, para desarrollar alodinea táctil o mecánica (93). En el método de "Disfunción inducida por dolor en rata" conocido como PIFIR, se produce una artritis aguda mediante la administración de ácido úrico en la articulación fémoro tibio patelar (94).

Otros métodos generan dolor e inflamación con la administración intrarticular de formalina, carragenina, urato de sodio, cristales de ácido úrico o levaduras en distintas especies (95). Cualquiera que se el método elegido, deberán realizarse bajo estrictas normas éticas y humanitarias (96, 97).

3.4 Clasificación basada en la temporalidad y en la etiología.

En animales y humanos, el dolor se ha clasificado en agudo y crónico dependiendo del tiempo estimado en que una lesión puede sanar y la molestia desaparecer. En el caso de persistir por más de tres meses se le considera dolor crónico.

El dolor crónico tiene marcadas diferencias fisiopatológicas con el agudo. Debido a su procesos adaptativos característicos (escaso componente vegetativo, y gran impacto psicoafectivo) (74-76) reportándose que el dolor agudo se asocia a ansiedad, y el crónico con depresión o trastornos de ajuste (76).

3.5 Características somato-sensoriales (clasificación etiológica).

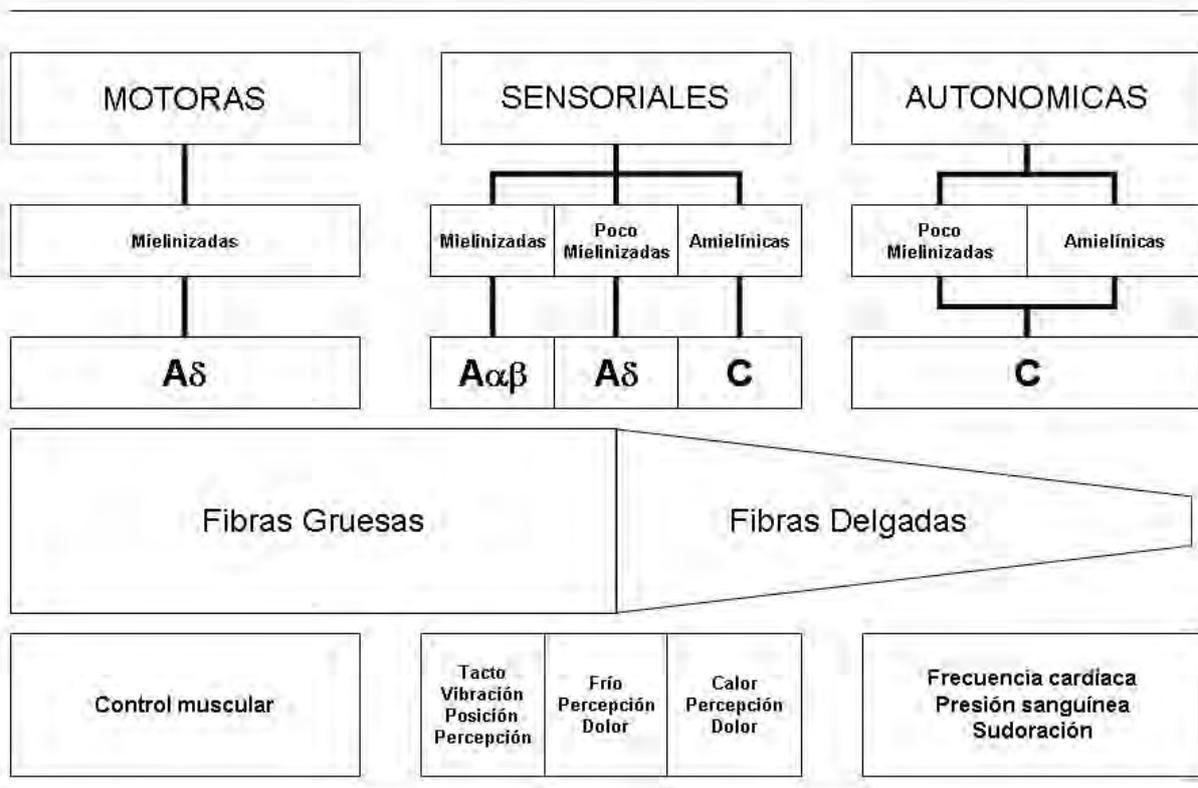
Basados en sus características sensoriales, se clasifica al dolor en: epicrítico y protopático. El primero es descrito clínicamente como superficial de localización precisa y bien delimitado, de tipo punzante, lacerante, lancinante, quemante, opresivo, fulgurante y sin referencias a otros sitios. Al protopático lo describen como difuso, sordo y mal localizado. Independientemente de estas diferencias la mayor parte de los dolores quedan catalogados como nociceptivos y en no nociceptivo o neurogénico (76).

Dolor Nociceptivo: Es el más frecuente de los dolores observados en la clínica, se presenta por lesión de estructuras somáticas o viscerales, en este grupo queda comprendido el dolor articular clínico o experimental.

La vía nociceptiva comienza en los nociceptores periféricos, estos receptores neurológicos permiten diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos, hasta ahora se han descrito tres tipos de ellos (**Figura 11**):

- Terminaciones nerviosas libres constituídas por fibras C no mielinizadas (ramificadas y glomerulares).
- Mecanorreceptores de umbral elevado, formadas por fibras A- δ mielinizadas, responsables del dolor pungitivo.
- Receptores polimodales, compuestos por fibras C responsables de la sensación dolorosa de tipo ardorosa continua (98, 99).

FIGURA 11.

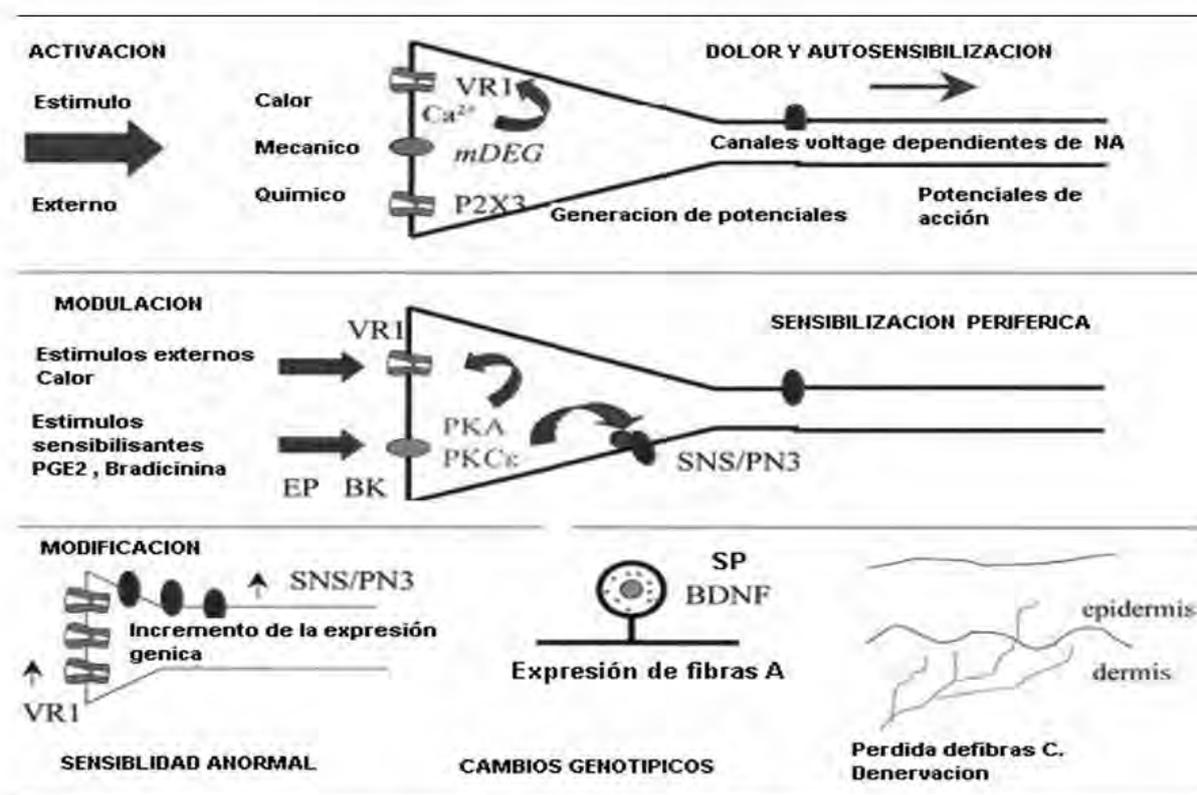


Tipos de fibras de conducción de impulsos.

A pesar que se desconocen la totalidad de mecanismos desencadenantes del dolor, se ha demostrado mediante microneurografía que los impulsos se generan en fibras mielinizadas sensoriales (99-103).

Fisiológicamente el dolor se presenta por medio de un mecanismo nociceptivo, en el cual el estímulo nocivo se detecta por receptores sensoriales especializados (nociceptores) que proporcionan información sobre un tejido dañado (sensibilización periférica). La nocicepción se manifiesta por medio de mecanismos neurales que van desde la periferia hacia el sistema nervioso central (SNC) en donde se generan mecanismos moduladores de respuesta (sensibilización central) (100, 104) (**Figura 12**).

FIGURA 12.



Sensibilización central y periférica. Basada en: Clifford J. Woolf y Michael W. Salter. Neuronal Plasticity. Science. 2000.

En este sentido, se ha considerado que tanto los humanos como los animales presentan nocicepción ante un estímulo nocivo. Sin embargo, solo los humanos presentan dolor, debido a que el mecanismo nociceptivo está acompañado de experiencias subjetivas (100, 102).

Dolor Neurogénico. Se observa en las neuropatías, se asocia con afección de fibras pequeñas mielinizadas (2 a 6 micrómetros de diámetro) y fibras nerviosas amielínicas tipo C de 1 a 2 micrometros, sin embargo en la clínica se observa que algunas neuropatías con afección de fibras pequeñas no son dolorosas y otras con afectación de fibras grandes pueden serlo (105).

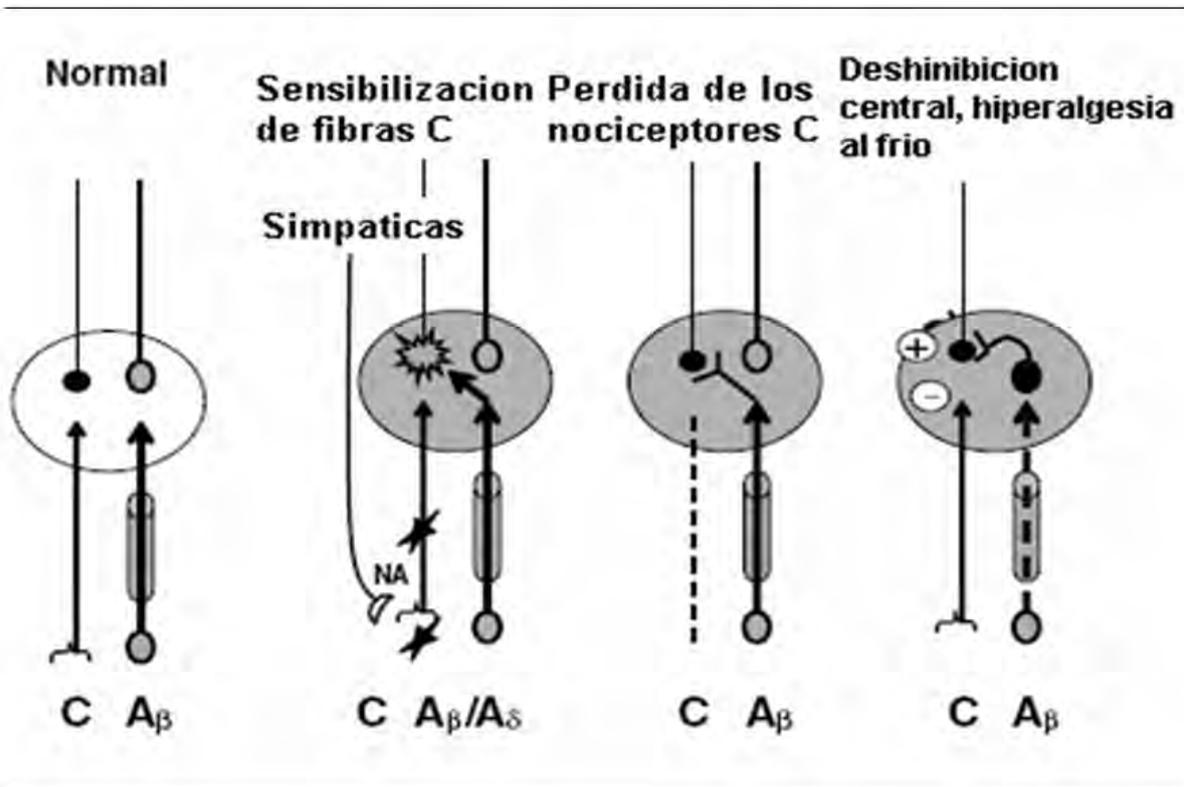
En las neuropatías, las neuronas pueden sensibilizarse y disparar en forma espontánea; cuando esto ocurre en las fibras C, se presenta dolor ardoroso, mientras que la afección de las fibras gruesas, la descarga

espontánea produce parestesias. Otra teoría sugiere que tanto la hiperactividad de las fibras nerviosas delgadas como la disminución en la actividad de fibras nerviosas gruesas llevan a una disminución en la inhibición, generando incremento en la percepción del dolor “teoría de la compuerta” (105).

Se ha descrito que en el dolor secundario al daño a un nervio periférico se forman contactos aberrantes (efápticos), desencadenando por la hiperexcitabilidad subyacente de los nervios dañados, un incremento en la sensibilidad a neurotransmisores, descargas cruzadas en un grupo de neuronas y pérdida del aislamiento de los axones permitiendo la despolarización desde fibras nerviosas cercanas (107, 108).

El daño al nervio periférico disminuye la inhibición local, produce pérdida de interneuronas inhibitorias en la lámina II del cuerno dorsal y una regulación decreciente del GABA y receptores para opiodes, los cuales actúan presinápticamente sobre las neuronas del cuerno dorsal (**Figura 13**) (108).

FIGURA 13.

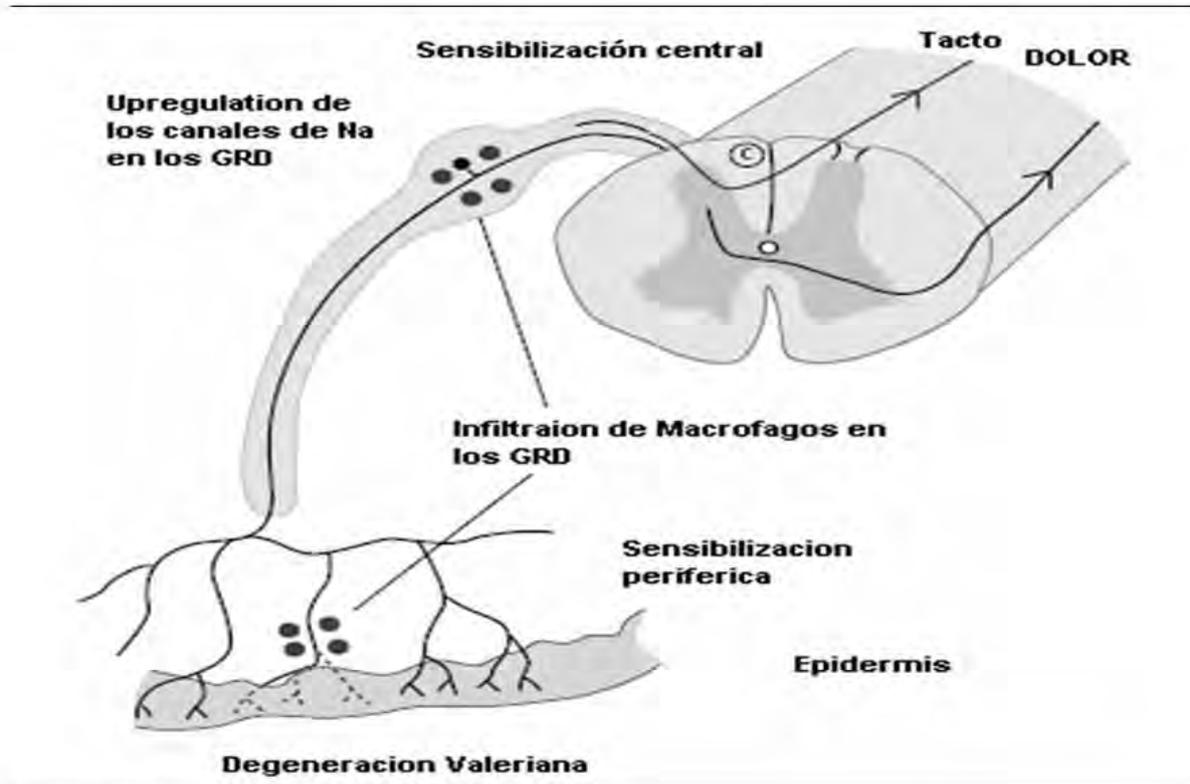


Cambios en las fibras sensoriales por lesión o disfunción del sistema nervioso.

El dolor neuropático puede exacerbarse por factores que incrementan la función simpática, pues tanto el axón dañado como el íntegro expresan receptores alfa adrenérgicos, haciéndose sensibles a las catecolaminas circulantes y a la noradrenalina desde terminales simpáticas postganglionares. El daño al nervio periférico también induce la ramificación de axones simpáticos dentro del ganglio de la raíz dorsal

(GRD) donde forman canastas (brotes, yemas) alrededor de los cuerpos celulares de neuronas sensitivas (Figura 14) (107, 108).

FIGURA 14.



Modelo de Patogénesis del dolor por polineuropatía.

El posible daño o disfunción de estructuras nerviosas da lugar a manifestaciones sensitivas y motoras positivas o negativas. Las manifestaciones sensitivas positivas como las parestesia, dolor (quemante, opresivo, toque eléctrico, alodinea etc) y las motoras como las fasciculaciones y calambres, traduce una hiperfunción desordenada de las fibras nerviosas. Las manifestaciones negativas sensitivas como la hipoestesia, anestesia e inestabilidad postural, y las motoras negativas (debilidad y atrofia) son debidas a la disminución en la función de las fibras afectadas (108-111).

3.6 Etapas del proceso nociceptivo.

Para facilitar su comprensión al proceso nociceptivo se le ha dividido en cinco etapas:

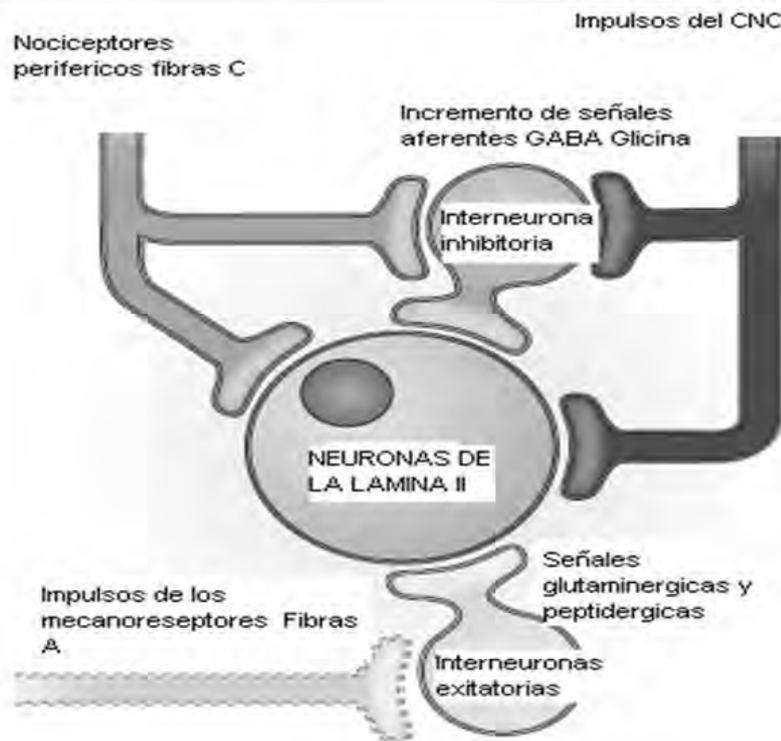
Transducción: es el proceso fisiológico mediante el cual una vez generado el estímulo doloroso es transformado a nivel de los receptores, mediante la participación de diversos neurotransmisores en señales

eléctricas que viajan a través de vías nerviosas a la médula espinal. Las vías involucradas en la transducción se denominan nociceptores aferentes primarios, reconociéndose dos tipos: las fibras: C y las A δ (delta).

Las fibras A δ son mielinizadas, de conducción rápida (10-40 m/seg) que se activan habitualmente a partir de receptores altamente específicos, tienen un alto umbral de disparo en respuesta a estímulos mecanotérmicos, la velocidad está directamente relacionada a la intensidad del estímulo (99-103).

Las fibras C son no mielinizadas y tienen terminaciones libres en los tejidos, se activan mediante estímulos nociceptivos mecánicos, térmicos y químicos y se caracterizan por ser de conducción lenta (<2m/seg). La sensación dolorosa transmitida por estas fibras se describe como quemante, mal localizada y sorda. (100-102).

FIGURA 15.



Circuitos neuronales que participan en la nocicepción y antinocicepción.

Transmisión: es la propagación del impulso eléctrico a través del sistema nervioso sensitivo que va de la médula espinal hasta las proyecciones tálamo-corticales. En esta fase están involucradas fibras aferentes primarias, que hacen sinapsis en las astas posteriores de la médula espinal y relevos neuronales de segundo orden que involucran las astas posteriores y las neuronas de proyección ascendente que interconectan el

tallo cerebral, el tálamo y las proyecciones tálamo-corticales (vías ascendentes del dolor) (**Figura 15**) (100-103).

Existen dos patrones generales en la modificación de la transmisión central: a) El que genera un aumento en la expresión de los receptores con un incremento en la transmisión en las neuronas sensoriales primarias, y b) el que produce una reducción en la inhibición por disminución de los transmisores y receptores o por pérdida de las interneuronas inhibitorias (103-106).

Modulación: es la modificación que sufre la información nociceptiva a través de mecanismos endógenos. Mediante ella puede haber una inhibición ó amplificación del estímulo doloroso inicial; anatómicamente la modulación se integra en las astas posteriores de la médula espinal y se lleva a cabo por la interacción entre interneuronas medulares y las vías descendentes inhibitorias que se originan a nivel talámico y del tallo cerebral FIG. .

En la modulación participan las vías inhibitorias descendentes, la sustancia gris periacueductal, la médula rostroventral, el funículo dorsolateral y ventrolateral, el sistema límbico y los núcleos paraventriculares del hipotálamo. Los neurotransmisores inhibitorios juegan un papel fundamental en este proceso, destacándose: la norepinefrina, serotonina, ácido gammaaminobutírico, glicina y encefalina los cuales actúan sobre receptores de neurotransmisores excitatorios como son la sustancia P y el glutamato (105, 106).

Percepción: es la integración del estímulo nociceptivo a nivel cortical en donde participan la parte psicoefectiva y cognitiva del individuo. La percepción es la experiencia emocional y física del dolor. En el SNC los estímulos nocivos se analizan para determinar su ubicación, duración, e intensidad. En este relevo son determinantes los núcleos talámicos central y anterior, la ínsula, y la corteza de prefrontal. Se ha considerado que en estos circuitos neuronales se genera el componente afectivo del dolor (100, 106).

En estudios neurofuncionales de ratas poliartríticas se ha descrito que una proporción grande de neuronas del complejo ventrobasal del tálamo responden a los movimientos y presión discreta de las articulaciones inflamadas, lo cual no se presenta en ratas normales. Estas observaciones apoyan la idea de que existe neuroplasticidad substancial a nivel de tálamocortical que puede contribuir al dolor, sin embargo no se sabe a ciencia cierta si estas modificaciones reflejan un procesamiento espinal alterado o si los elementos adicionales de neuroplasticidad se generan en el tálamo y la corteza (100, 104, 105).

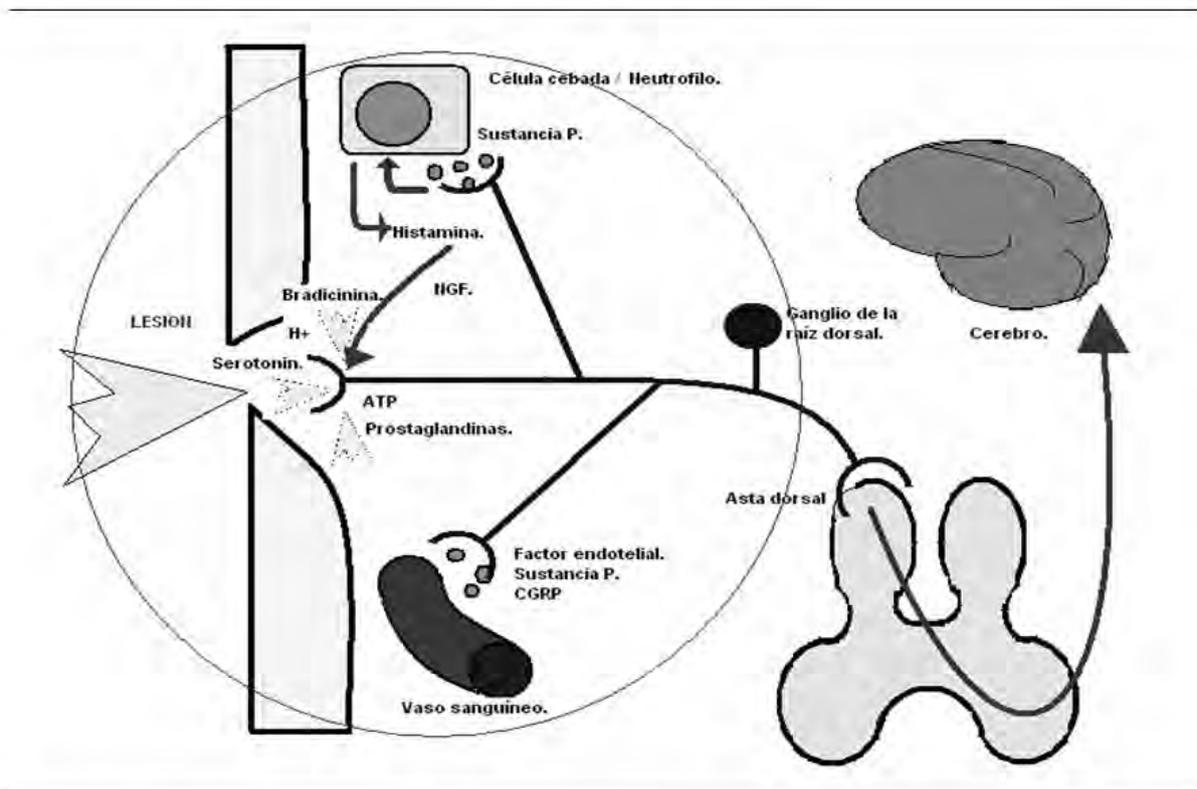
Sensibilización Central: juega un papel fisiopatológico fundamental, contribuye de manera significativa a la amplificación del estímulo doloroso inicial y a los síndromes dolorosos crónicos (100, 104). La sensibilización central involucra la interacción de terminales aferentes primarias con interneuronas de las astas posteriores de la médula. Las interneuronas denominadas de amplio rango dinámico son mediadoras fundamentales de la sensibilización central y se encuentran localizadas fundamentalmente en la lámina V de las astas posteriores.

Los neurotransmisores liberados por estas interneuronas, tienen fundamentalmente acción inhibitoria sobre la neurotransmisión, lo cual trae como consecuencia una rápida y completa despolarización de las neuronas encargadas de la vía ascendente del dolor y a su vez condiciona despolarización de las neuronas de amplio rango dinámico. Este sistema tiene una importante función inhibitoria (100, 104-116).

3.7 Aspectos neuro-bioquímicos del dolor.

Diversas líneas de investigación sugieren que los neuropéptidos de las fibras C están involucradas en la generación de la plasticidad del SNC secundaria a la estimulación nociva. El papel de los neuropéptidos de las fibras C en la nocicepción se ha sugerido debido a que la estimulación nociva o inflamación periférica, genera liberación de la sustancia P, neurokinina A, somatostatina, péptido del gen relacionado con la calcitonina (PRGC) y la galanina en el cuerno dorsal de la médula espinal (**Figura 16**) (116-118).

FIGURA 16.



Neuropéptidos involucrados en la nocicepción.

De igual forma se ha descrito una disminución en la tinción inmunoreactiva para los neuropéptidos SP y PRGC en los modelos experimentales de dolor crónico (artritis y neuropático). La aplicación iontoforética de SP y otra neuroquininas produce una excitación de las neuronas de los cuernos dorsales (112-119).

Otras evidencias implican una contribución de los aminoácidos excitatorios en la neuroplasticidad inducida por daño en la médula espinal y en el tálamo. El papel de los aminoácidos excitatorios en la nocicepción es sugerido por el hecho de que, ante un estímulo nocivo se liberan glutamato y aspartato en la médula espinal y la administración de antagonistas de estos aminoácidos la inhiben (119-121).

Se ha demostrado que una interacción entre los neuropéptidos y los aminoácidos excitatorios (AEs) en el procesamiento de la nocicepción central, tanto AEs como neuropéptidos se encuentran localizados en las terminales de las neuronas aferentes primarias, la SP produce una respuesta prolongada de las neuronas del cuerno dorsal a la aplicación iontoforética de glutamato o N-D-metil aspartato (NMDA) (121-131).

De igual forma se ha sugerido, que el estímulo nocivo puede producir un incremento del calcio intracelular en las neuronas nociceptivas lo que influye en la excitabilidad de la célula. El glutamato y el aspartato estimulan el flujo de calcio a través de canales operados por receptores NMDA, por lo que se piensa que este incremento del flujo de calcio es más crítico en modelos de dolor persistente donde la sensibilización y la plasticidad están presentes (120, 121).

Otro aspecto relevante de la nocicepción es la participación de las neurotrofinas, este grupo de factores de crecimiento son esenciales para el desarrollo de los sistemas nerviosos central y periférico (124). Se ha propuesto que estimulan múltiples aspectos del desarrollo neuronal como la supervivencia, proliferación, diferenciación, crecimiento y arborización de axones, además de participar en la modulación de la transmisión trans-sináptica del dolor fisiológico y patológico (122-131).

El factor de crecimiento neurotrófico (NGF), el factor de crecimiento cerebral (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina -4 (NT-4), el factor de crecimiento derivado células gliales (GDNF) y el factor de crecimiento transformante α , TGF α , participan como neuromensajeros entre las neuronas sensoriales de primer orden y su primer relevo en la médula espinal en dolor secundario a o en dolor neurogénico. (121-129).

Las neurotrofinas ejercen sus funciones a través de dos tipos de receptores: los Trk, (TrkA-NGF; TrkB-BDNF; TrkB-NT-4; TrkC-NT-3] y el p75 un receptor del grupo de los receptores del factor de necrosis tumoral, el cual es activado por las neurotrofinas NGF, BDNF, NT-4 y NT-3.

El factor de crecimiento cerebral GDNF ejerce sus funciones a través de un complejo de receptores del tipo Ret y un miembro específico de la familia de los receptores de GDNF alfa (GFR α), unido a la membrana a través de los cerebrósidos sulfatídicos (129, 130).

Durante el desarrollo embrionario de la rata, la supervivencia de la mayoría de sus neuronas sensoriales nociceptivas depende del NGF; en la etapa post-natal el NGF determina su fenotipo. A los pocos días del nacimiento una fracción importante de estas neuronas se vuelve dependiente de GDNF, debido a la disminución en los niveles del receptor TrkA y a un aumento en los niveles de los componentes del receptor de GDNF (125).

En la rata adulta, un subgrupo de neuronas sensoriales primarias de diámetro pequeño con fibras C desmielinizadas, que se proyectan hacia la médula espinal y que responden a estímulos nocivos, reciben su apoyo trófico del NGF, mientras que el otro subgrupo de estos nociceptores lo recibe del GDNF. Las fibras dependientes de NGF expresan TrkA, sustancia P y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP); sus proyecciones axonales terminan en las láminas I y II del cuerno dorsal de la médula espinal (127, 129).

Los nociceptores que responden a GDNF se identifican por su afinidad a la isolectina B4, característica de células que no expresan Trks (130, 131). La existencia de múltiples sistemas nociceptores dependientes de la expresión balanceada de diversos factores de crecimiento (NGF y BDNF) pudiera implicar mecanismos homeostáticos en la regulación del procesamiento de los estímulos dolorosos (131). La perturbación del equilibrio debido a una lesión del sistema nervioso o a una enfermedad inflamatoria pudiera determinar la generación de un dolor persistente patológico (neuropático o inflamatorio).

El dolor crónico involucra cambios anatómicos, neuroquímicos y en la función de neuronas sensoriales primarias y de las neuronas del cuerno dorsal. Los factores tróficos intervienen en estos destacando el NGF en la sensibilización periférica de los nociceptores y el BDNF como modulador de dolor en los núcleos centrales (132-134).

Recientes progresos explican que, el receptor Vanilloide 1 (RV1) (primer canal iónico nociceptivo descrito), se expresa en aproximadamente 40% de las fibras de los nervios en la raíz dorsal, también que cuando este canal iónico se abre, se genera un flujo de calcio despolarizando la célula. Este conducto iónico también es activado por el calor nocivo (135, 136).

El receptor VR1 es un miembro de la proteína transitoria del receptor (PTR) familia proteica que es implicada en numerosas funciones celulares. Investigaciones recientes han evidenciado que otros miembros de la familia de PRT pueden ser transductores de estímulos de temperatura en otros tipos de fibras sensoriales. La proteína de receptor vaniloide 2 (TRPV2) se cree que es un transductor para el calor extremo, también presente en los nociceptores (136).

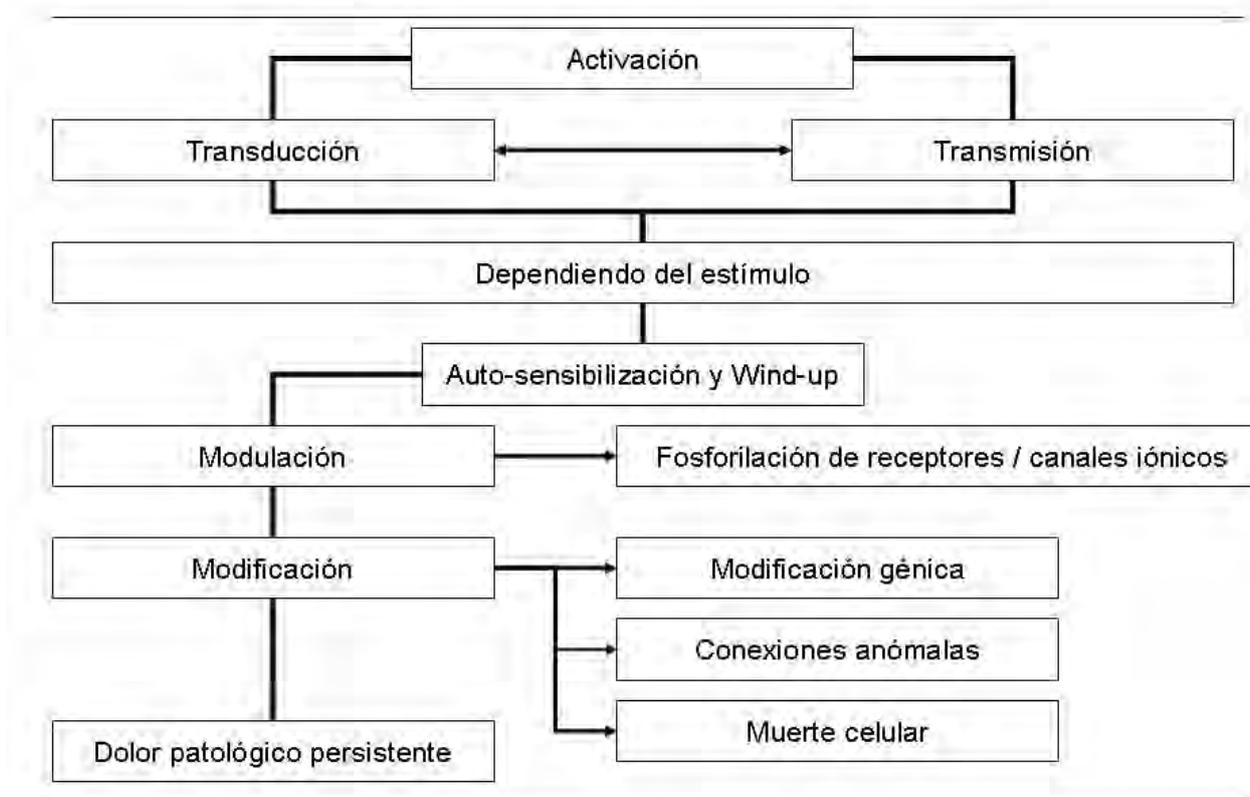
Otros canales iónicos de interés son los de Na voltaje dependientes. Estos son determinantes para la conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas. Aunque la mayoría de los canales de Na voltaje dependientes son bloqueados por tetrodotoxina (TTX), muchas células pequeñas del ganglio de las raíces dorsales se expresan como Na TTX-RESISTENTES (TTXr) diferenciándose de los ionóforos Na TTX-SENSIBLES (TTXs). El equilibrio entre ellas determina a su vez la entrada de Na⁺ durante el potencial de la acción; sin embargo se sabe que las corrientes iónicas son también influidas por mediadores excitatorios (137-139).

Los conductos iónicos TTXr de Na⁺ son afectados por las prostaglandinas E2 (PGE2) sensibilizando al nociceptor. Esto apoya la posibilidad de que el Na⁺ es relevante en la inflamación neurogénica y en el proceso de la transducción de estímulos nocivos (140).

3.8. Inmunoregulación del sistema nervioso central: respuesta al dolor patológico

Se ha identificado que distintos circuitos del sistema nervioso central (SNC) por vía sanguínea o / y neural activan el sistema inmune (SI), lo que ha permitido postular que la respuesta inmune focal del SNC: puede inducir y facilitar el dolor (**Figura 17**) (141-143).

FIGURA 17.



Secuencia de eventos en el dolor crónico patológico.

Recientemente se reportó que sistemas neurales y hormonales activados, pueden alterar poderosamente las respuestas provocadas por las células inmunes y estas actuar poderosamente sobre el SNC. Diversos esfuerzos se han orientado a la comprensión de estos mecanismos (144-146).

Se cuenta con información, respecto a la presentación de activación inmune periférica secundaria al dolor, semejante a la que ocurre en fenómenos infecto-inflamatorios, este fenómeno es transmitido de algún modo al CNS generándose liberación de citocinas pro inflamatorias incluyendo al factor de necrosis de tumoral

(FNT), interleucina-1 (IL-1), y IL-6. Estas poderosas citocinas orquestan la una respuesta temprana atrayendo y activando las células inmunes (147-149).

Se ha identificado a la Glia (microglia, astrocitos) como fuentes predominantes de estas citocinas (150, 151), aunque otras neuronas pudieran contribuir a su producción en menor parte. La importancia del conocimiento de esta acción central de las citocinas, radica en que su bloqueo periférico podría evitar sus acciones en el SNC previniendo las respuestas inflamatorias características (150-153).

La liberación de citocinas pro inflamatorias participan en el incremento del dolor, al tiempo que la presencia de TNF y IL-1 altera canales iónicos causando hiperexcitabilidad y la presencia de inmunocitos que a su vez activan citocinas pro inflamatorias en los nervios lesionados aumentando la hiperexcitabilidad a estímulos dolorosos (154).

Esta conducta se observa en modelos animales de dolor neuropático con lesiones parciales de nervio. Clínicamente se observa que el dolor neuropático es menos frecuente cuando ocurre una sección completa de nervio. Ante una lesión parcial se presenta una respuesta exagerada de dolor e hiperexcitabilidad nerviosa, aunada a degeneración de Walleriana (155, 156).

Estos fenómenos han sido asociados a la actividad de los macrófagos en el sitio de la herida. De manera que la degeneración de Walleriana puede demorar la llegada de éstos al área. Por el contrario la existencia de dolor neuropático atrae macrófagos activados al nervio lesionado. La evidencia disponible implica a las citocinas pro inflamatorias (TNF, IL-1 y IL-6) como las sustancias inmunes claves en estos cambios patológicos incluyendo células de Schwann, endoteliales, fibroblastos y macrófagos locales o que llegan por vía hematogena (156-159).

El bloqueo de TNF, IL-1 o IL-6 después de una herida periférica de nervio reduce las respuestas exageradas del dolor. De hecho, la magnitud del dolor neuropático se ha correlacionado directamente con el número de macrófagos y de la generación de citocinas pro-inflamatorias que asisten al sitio (156, 158).

Recientemente, se ha encontrado en biopsias de nervio humano una correlación directa entre el contenido de citocinas y el grado de degeneración axonal, macrófagos endoneurales y células T del epineurio. Los pacientes con el contenido más alto de citocinas en sus biopsias de nervio presentaban dolor neuropático (159-161).

3.9 La artritis como modelo de inflamación neurogénica.

Durante mucho tiempo se considero al dolor articular como el prototipo del dolor nociceptivo sin embargo recientemente se ha propuesto que la artritis es un prototipo de inflamación neurogénica. Diversas observaciones clínicas apoyan la hipótesis que los neuropéptidos NPs están implicados en la génesis de inflamación articular humana.

Las fibras nerviosas de la membrana sinovial, serian las responsables de mantener el dolor neurogénico. En la membrana sinovial sana de la rata, se ha localizado SP y CGRP. En el gato y el caballo la SP esta presente en fibras amielínicas, sinoviales y subsinoviales asociadas a la vasa nervorum del endotelio vascular (161-164).

La innervación del tejido sinovial por fibras de peptidérgicas se ha descrito extensamente. Los nervios pueden contener VIP, NPY y múltiples NPs implicados en diferentes funciones que regulan el control del tono vascular y la secreción del líquido sinovial (341). El papel de NPs se demostrado en diversos modelos de artritis experimental. En gatos con inflamación aguda monolateral de rodilla, mostraron que las neuronas contienen CGR y SP incrementados respecto a la rodilla sana (166,167).

La inyección de SP en la articulación de la rodilla de conejo induce, vasodilatación gradual y persistente, liberación de histamina, prostaglandinas y extravasación de líquido plasmático en la articulación. En modelos crónicos en conejillos de indias, la inducción de artritis causa una transcripción rápida de B-pre pro taquiquininas UN (precursor de SP y NK-UN) y genes de un-CGRP en ganglios sensoriales (168).

Se ha descrito que 4 semanas después de la inducción de artritis el contenido de NPs en el nervio son bajas debido a que estos son destruidos por enzimas proteolíticas localmente producidas. Sin embargo la SP Y CGRP están incrementadas en el líquido sinovial y en los ganglios dorsales de las raíces correspondientes (169). Esta discrepancia permitió estudiar fibras nerviosas articulares, encontrando que durante la fase aguda de la artritis existe una lesión de las fibras nerviosas locales, seguidas de una regeneración extensa de los nervios, proponiéndose que esas lesiones se deben al proceso excitatorio y que la liberación de NPs se agota durante éste, lo cual justifica la reducción progresiva de los NPs y una mejora de la artritis a fines de la quinta semana (170).

Por otra parte se sabe que una participación activa y sostenida de las neuronas nociceptivas eferente primarias peptidérgicas ocurre con los niveles aumentados de la SP en el líquido sinovial artrítico, lo cual se encuentra ligado a altas concentraciones de IL-6. Esta elevación en el líquido de sinovial artrítica induce a los sinoviocitos a producir más colagenasas y radicales libres de oxígeno (171-180).

Como se puede apreciar la compleja naturaleza de los cambios funcionales y estructurales, que caracterizan al el dolor nociceptivo inducido por artritis experimental, hacen de este dolor un modelos adecuado, para estudiar el fenómeno de nocicepción.

OBJETIVOS.

1. Objetivo general.

Evaluar en un modelo animal, el efecto del dolor nociceptivo inducido (artritis experimental) sobre los patrones polisomnográficos de sueño–vigilia.

2. Objetivos específicos.

- A. Determinar la afectación que el dolor nociceptivo tiene sobre el TTS, el TTV, TTNMOR y el TTMOR.
- B. Determinar el grado de afectación que el dolor nociceptivo produce sobre la vigilia.
- C. Determinar la posible afectación de las latencias del sueño NMOR y del sueño MOR secundarias al dolor nociceptivo.
- D. Determinar el tipo de afectación que el dolor nociceptivo genera en el sueño NMOR.
- E. Determinar el tipo y grado de afectación que el dolor nociceptivo genera en el sueño MOR.

HIPÓTESIS.

Basados en las anteriores evidencias se propone: que la inducción de artritis experimental (dolor nociceptivo), producida mediante la administración de ácido úrico en la rodilla de la rata albina tipo Wistar, genera cambios en la arquitectura de los ciclos sueño vigilia, evaluables mediante el método polisomnográfico.

MATERIALES Y METODOS.

1. Animales de experimentación.

Los experimentos se realizaron siguiendo las recomendaciones del Comité de Investigación y Ética de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) y los “lineamientos y estándares éticos para la investigación del dolor experimental” (Covino y Col, 1980) así como los “lineamientos y estándares éticos para la investigación de dolor experimental en animales” (Zimmermann, 1983) y del comité de ética local. Se estudiaron cinco ejemplares adultos machos de la raza blanca variedad Wistar con un peso promedio de 426 g.

2. Técnica quirúrgica de implante.

Bajo el efecto de anestesia con pentobarbital sódico 50 mg/kg) administrado Intraperitoneal (IP) y mantenimiento con éter, se efectuó la implantación quirúrgica de electrodos para el registro de la corteza cerebral anterior y posterior; la actividad ocular y la de los músculos de la nuca.

Para tal fin se procedió al rasurado del cráneo, desde el borde supraorbitario hasta la nuca, mediante técnica estéril, se efectuó incisión por planos, paralela a la sutura longitudinal hasta exponerse las estructuras óseas. Mediante fresado del cráneo evitando lesionar el encéfalo, se trepano en seis puntos de 1 mm c/u, cuatro sobre los hemisferios cerebrales a 2 mm por delante y detrás del bregma y a 2 mm de la sutura sagital de ambos lados.

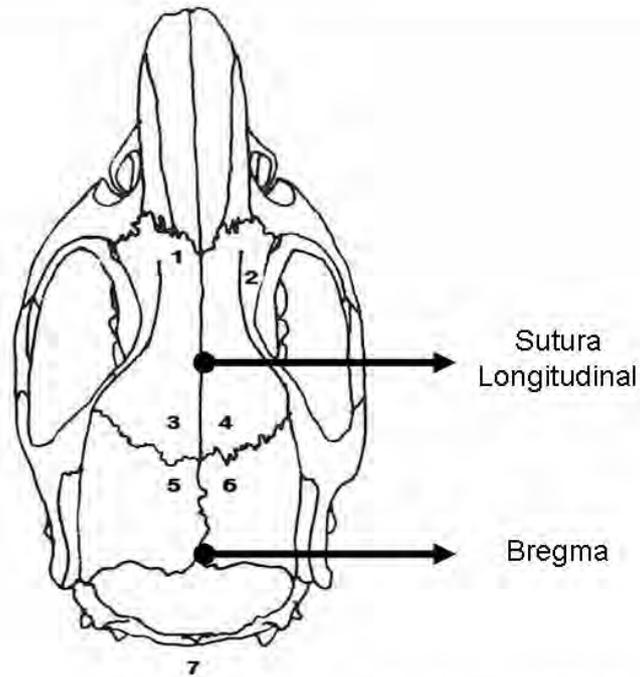
Otra perforación sobre el reborde supraorbitario para el registro del oculograma EOG y la última sobre el hueso nasal para la tierra. En cada trepano se introdujo un electrodo de acero inoxidable, soldado a cables conductores de cobre aislados y conectados a un micro conector plástico de ocho entradas (**Figura 18**).

Los electrodos para el registro del electromiograma (EMG) se fijaron mediante aguja quirúrgica semicircular a cada lado de los músculos de la nuca, de manera que el animal conservara el movimiento natural de la cabeza (**Figura 18**).

Una vez instalados los electrodos al conector plástico se colocó este sobre la superficie media del cráneo en forma longitudinal y fijándose al cráneo con cemento acrílico líquido odontológico (**Figura 19**).

Al octavo día de la intervención quirúrgica, se colocaron durante dos días en una cámara sonó-amortiguada a temperatura y luz constante, bajo un foto periodo de 12 hrs. de luz y 12 de oscuridad, con el propósito de habituarlos a las condiciones del estudio experimental, permitiéndoles la ingesta de agua y alimento paletizado Ad libitum.

FIGURA 18.



Ubicación de las trepanaciones en el cráneo de la rata, para la colocación de electrodos (corticograma) [1= tierra, 2 ojo, 3 y 4 Corteza anterior izquierda y derecha, 5 y 6 corteza posterior izquierda y derecha, 7 músculo de la nuca]

FIGURA 19.



Colocación de los electrodos al conector para el polígrafo.

3. Modelo de nocicepción.

El modelo empleado para generar dolor se realizó mediante la inducción artritis experimental bajo la siguiente técnica: Los animales se anestesiaron con vapores de éter dentro de un desecador de vidrio. Una vez anestesiados se les administro 50 µl de cristales de ácido úrico al 30% suspendido en aceite mineral, en la articulación fémur tibio patelar de la extremidad posterior derecha para generar nocicepción.

4. Registro poligráfico.

El registro poligráfico se efectuó en una cámara sonó-amortiguada a temperatura y luz constante, bajo un foto periodo de 12 hrs. de luz y 12 de oscuridad y con alimento y agua ad libitum.

Al décimo día de implantados se llevo a cabo el registro poligráfico bajo condiciones de normalidad (sin dolor) durante 10 horas continuas de las 9:00 a las 19:00 hrs; en un electroencefalógrafo marca Grass modelo III-D, de 8 canales.

Al décimo primer día, se llevó a cabo e registro (experimental), durante el mismo período de tiempo, bajo el efecto de dolor inducido con los cristales de ácido úrico.

5. Identificación y medición de los estados de vigilancia.

Terminados los registros, se procedió a identificar y medir en los cuatro canales del electroencefalograma (EEG), la duración de los estados de vigilancia: la vigilia, sueño NMOR o lento y el sueño MOR o paradójico; así como la actividad del electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG). La secuencia de los estados de vigilancia (ciclos) se clasificaron de acuerdo a la recurrencia, repetición y duración de los episodios de sueño tanto el NMOR como el sueño MOR. Se considero el tiempo total de sueño (TTS), el número de despertares, la latencia del sueño NMOR (LNMOR) y la latencia del sueño MOR (LMOR) anotándose los cambios conductuales.

6. Cálculo de parámetros.

A. Se obtuvieron los parámetros del ciclo sueño-vigilia de la siguiente forma:

TIEMPO TOTAL DE VIGILIA (TTV).

Σ del tiempo que permanece en vigilia durante la totalidad del tiempo de registro.

TIEMPO TOTAL DE SUEÑO (TTS).

Σ duración de los episodios de sueño NMOR + Σ Duración de episodios del sueño MOR.

LATENCIA DEL SUEÑO NMOR O LENTO (LNMOR).

Tiempo en vigilia desde el inicio del registro hasta el primer episodio de sueño.

LATENCIA DEL SUEÑO MOR O PARADOLOGICO (LMOR).

Desde el inicio del primer episodio de sueño, hasta el comienzo del primer periodo de MOR.

EFICIENCIA DEL SUEÑO (ES).

Se realizó mediante la siguiente fórmula: $(\text{tiempo total de sueño} \times 100) / \text{tiempo total de registro}$

TIEMPO TOTAL DE REGISTRO (TTR).

Tiempo que duró el registro polisomnográfico.

B. A cada uno de los estados de vigilancia se le calculó:

TIEMPO TOTAL DE LOS EPISODIOS.

Σ duración de todos los episodios.

NUMERO DE EPISODIOS.

Número de episodios de cada uno de los estados de vigilancia presentado lo largo del tiempo de registro.

DURACIÓN PROMEDIO DE CADA UNO DE LOS ESTADOS DE VIGILANCIA.

Tiempo de duración de cada uno de los estados de vigilancia a lo largo del tiempo de registro.

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LAS DURACIONES DE TODOS LOS EPISODIOS.

PORCENTAJE POR HORA QUE PERMANECIÓ EL ANIMAL EN CADA ESTADO DE VIGILANCIA.

7. Análisis estadístico.

Los datos obtenidos se registraron en una hoja electrónica de recolección de información diseñada para este propósito en el paquete SPSS v.11.0. Dada la variabilidad intrínseca del fenómeno, se consideraron para su análisis de forma individual a cada momento de cada una de las etapas ó componentes principales del sueño, siendo analizados también por unidades de tiempo en forma individual, así como en promedios.

Se generaron con la misma información 3 bases de datos principales, siendo colocados los datos en diferente disposición, para poder contestar adecuadamente cada una de las preguntas. Dado que el fenómeno es cambiante conforme avanza el tiempo, se consideró analizarlo a través de la unidad de tiempo con 3 puntos de corte diferente, por horas de 0 a 10 hrs, por mitades de tiempo total de 0 a 5 y de 6 a 10 hrs, además de por tercios de 0 a 3, 4 a 6 y de 7 a 10hrs.

Los resultados obtenidos se trataron mediante un análisis estadístico, basado en pruebas de homogeneidad entre grupos (Levene y Ji cuadrada); descripción con medidas de dispersión y tendencia central. Así como análisis inferencial con prueba de t Pareada, ANOVA para grupos dependientes para medias y Ji cuadrada para proporciones. Considerándose con significancia estadística los valores de $p \leq 0.05$, con intervalos de confianza (IC) al 95%.

RESULTADOS.

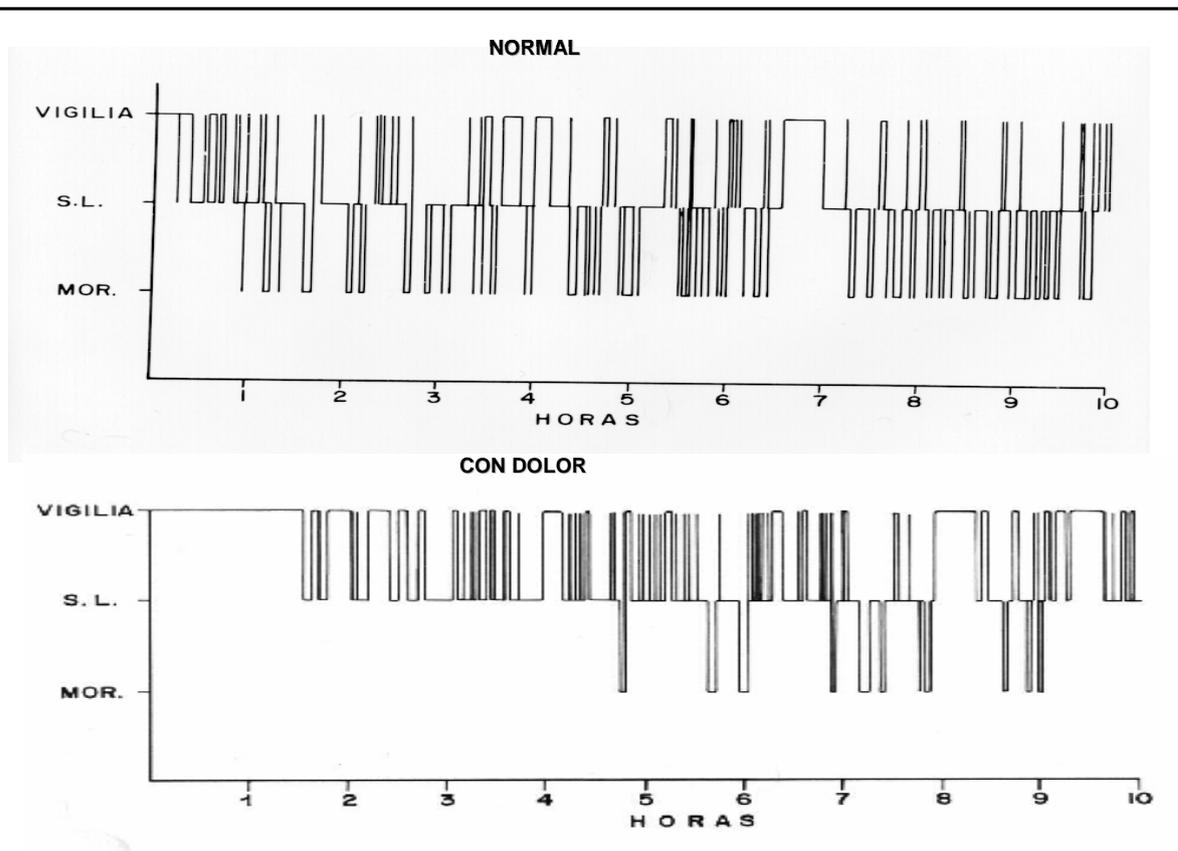
1. Evaluación conductual.

Desde el punto de vista conductual, los animales del grupo experimental, manifestaron una reacción dolorosa que consistía en un desplazamiento constante a lo largo de la caja de registro, esta reacción inicial se continuó con un período de reposo el cual era interrumpido de manera intermitente.

2. Representación en un hipnograma de una rata control y con dolor.

La conducta previamente descrita dio como resultado un cambio de la secuencia de los estados de vigilancia, En primer lugar el NMOR (sueño lento) era frecuentemente interrumpido por el dolor. Mientras que el sueño MOR fue inhibido ya que se presentó una disminución significativamente menor por efecto del dolor. Asimismo la latencia tanto para el sueño lento como para el MOR se alargó de manera importante. Esto se puede observar en los hipnogramas obtenidos tanto bajo condiciones control como experimental (**Figura 20**).

FIGURA 20.



3. Evaluación del tiempo total de sueño.

Como se muestra en el cuadro I, se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al TTS entre ambos grupos ($p=0.012$); observándose en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 12563.00 ± 8496.50 seg., en el grupo con dolor un tiempo promedio de 10617.80 ± 8905.11 seg. y una diferencia promedio de 1945.40 ± 615.66 seg. (**Cuadro I**).

Cuadro I. Evaluación del tiempo total de sueño (TTS).

REGISTRO	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>DP</i>	<i>ES</i>	<i>p</i>
TTS	12563.00	8496.50	10617.60	8905.11	1945.40	615.66	0.012 (*)

Tiempo en segundos
 DS: Desviación Estándar
 DP: Diferencia Promedio
 ES: Error Estándar
 (*) valor de $p < 0.05$
 (**) valor de $p < 0.001$

4. Evaluación del estado de vigilia.

Respecto al tiempo total de vigilia (TTV), se observó un incremento inducido por el dolor, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; se observó en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 10978.80 ± 2509.89 seg., en el grupo con dolor fue de 14721.40 ± 3543.61 seg. Con una diferencia promedio fue de 3742.60 seg. (**Cuadro II y Gráfica I**).

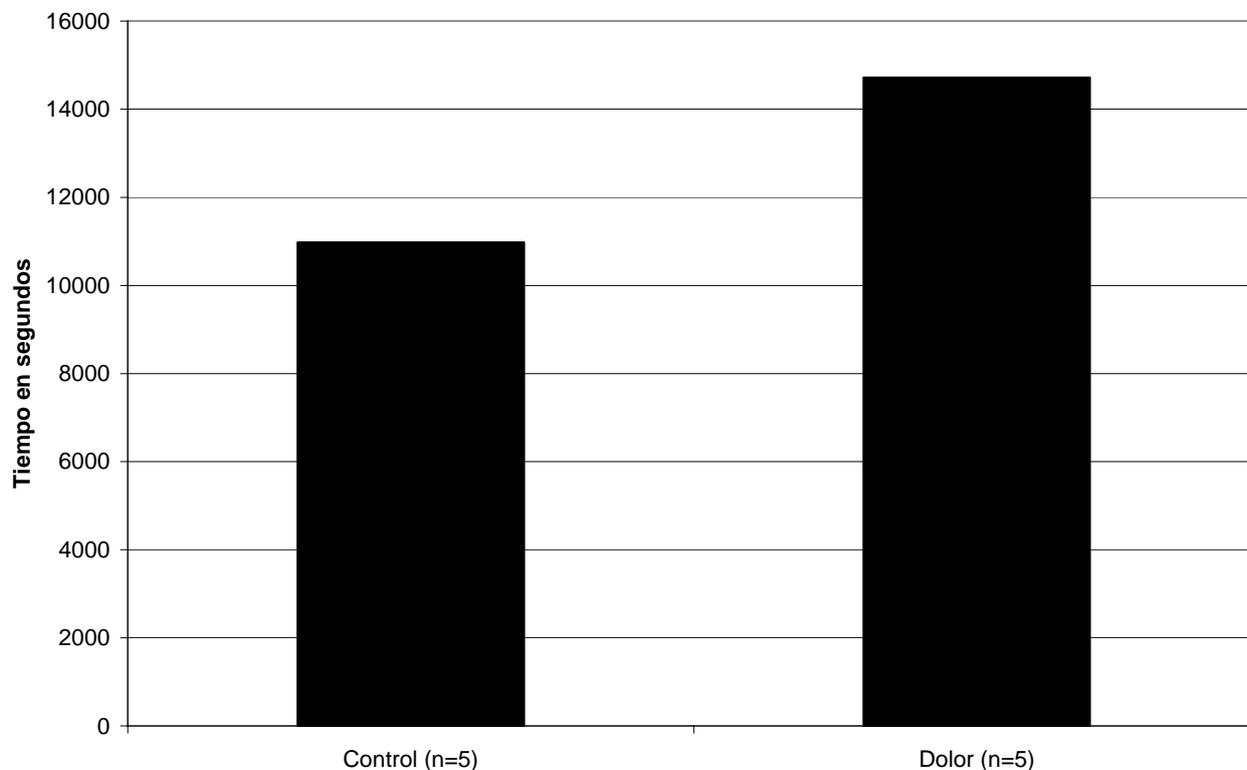
Cuadro II. Evaluación del tiempo total de vigilia (TTV).

Estado	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>DP</i>	<i>ES</i>	<i>p</i>
TTV	10978.80	2509.89	14721.40	3543.61	3742.60	1576.98	0.076 (a)

Tiempo en segundos
 DS: Desviación Estándar
 DP: Diferencia Promedio
 ES: Error Estándar
 (*) valor de $p < 0.05$
 (**) valor de $p < 0.001$
 (a) Poder estadístico con planteamiento unilateral: 76.7%

GRAFICA I.

Tiempo total de vigilia (TTV) en un modelo animal de dolor inducido.



Respecto a los episodios de vigilia (despertares) presentados por hora durante la totalidad del registro, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.013$), observamos en el grupo control un promedio de 6.16 ± 3.23 episodios, en el grupo con dolor un promedio de 8.26 ± 4.98 episodios y una diferencia promedio de 2.10 episodios (**Cuadro III y Gráfica II**).

Cuadro III. Evaluación de los episodios de vigilia (despertares).

	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	Media	DS	Media	DS	DP	ES	p
Despertares	6.16	3.235	8.26	4.989	2.10	0.823	0.013 (*)

Tiempo en segundos

DS: Desviación Estándar

DP: Diferencia Promedio

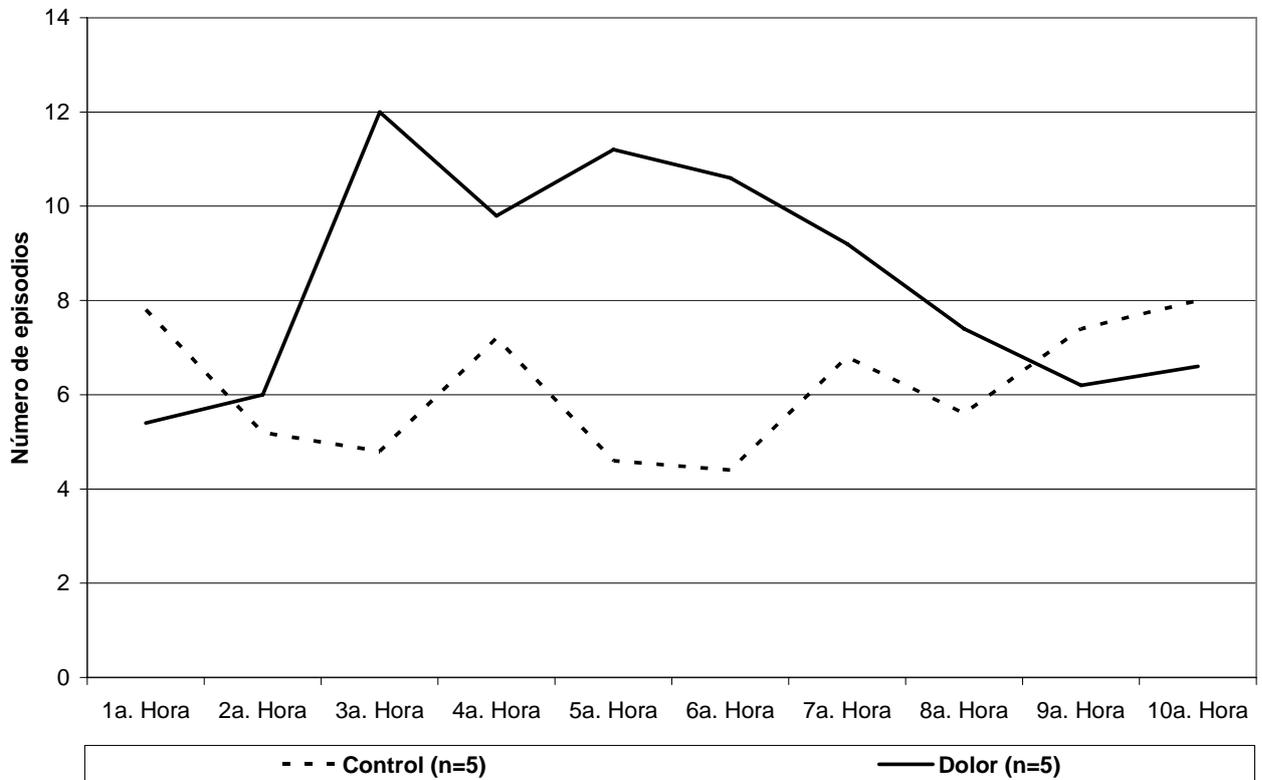
ES: Error Estándar

(*) valor de $p < 0.05$

(**) valor de $p < 0.001$

GRAFICA II.

Episodios de vigilia (despertares) promedio presentados por hora.



5. Evaluación del estado de sueño NMOR (sueño lento).

La cantidad de sueño lento mostró una tendencia a disminuir por el efecto del dolor. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; se observó en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 20493.60 ± 2195.26 seg., en el grupo con dolor fue de 18846.60 ± 2798.62 seg. y la diferencia promedio fue de 1647.00 seg. (**Cuadro IV**).

Cuadro IV. Evaluación del tiempo total de sueño NMOR.

Estado	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	Media	DS	Media	DS	DP	ES	p
NMOR	20493.60	2195.26	18846.60	2798.62	1647.00	1198.51	0.241 (a)

Tiempo en segundos

DS: Desviación Estándar

DP: Diferencia Promedio

ES: Error Estándar

(*) valor de $p < 0.05$

(**) valor de $p < 0.001$

(a) Poder estadístico con planteamiento unilateral: 32.2%

Respecto al número de episodios de sueño NMOR presentados por hora, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos; observamos en el grupo control un promedio de 9.24 ± 3.51 episodios, en el grupo con dolor un promedio de 10.10 ± 5.12 episodios y una diferencia promedio de 0.86 episodios (**Cuadro V**).

Cuadro V. Evaluación de los episodios de sueño NMOR.

	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>DP</i>	<i>ES</i>	<i>p</i>
Despertares	9.24	3.514	10.10	5.12	0.86	0.815	0.30

Tiempo en segundos

DS: Desviación Estándar

DP: Diferencia Promedio

ES: Error Estándar

(*) valor de $p < 0.05$

(**) valor de $p < 0.001$

6. Evaluación del estado de sueño MOR (sueño paradójico).

En relación con el tiempo total de sueño MOR, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0.009$); se observó en el grupo control un tiempo promedio en segundos de 4632.40 ± 611.55 seg., en el grupo con dolor fue de 2388.60 ± 1141.92 seg. y la diferencia promedio fue de 2243.80 seg. (**Cuadro VI**).

Cuadro VI. Evaluación del tiempo total de sueño MOR.

Estado	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>DP</i>	<i>ES</i>	<i>p</i>
MOR	4632.40	611.55	2388.60	1141.92	2243.80	474.097	0.009 (*)

Tiempo en segundos

DS: Desviación Estándar

DP: Diferencia Promedio

ES: Error Estándar

(*) valor de $p < 0.05$

(**) valor de $p < 0.001$

Respecto al número de episodios de sueño MOR presentados por hora, también hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.000$); ya que se observó en el grupo control un promedio de 4.22 ± 2.41 episodios, mientras en el grupo con dolor un promedio de 2.58 ± 2.73 episodios y una diferencia promedio de 1.64 episodios (**Cuadro VII y Gráfica III**).

Efecto del dolor nociceptivo inducido (artritis experimental) sobre los patrones de sueño.

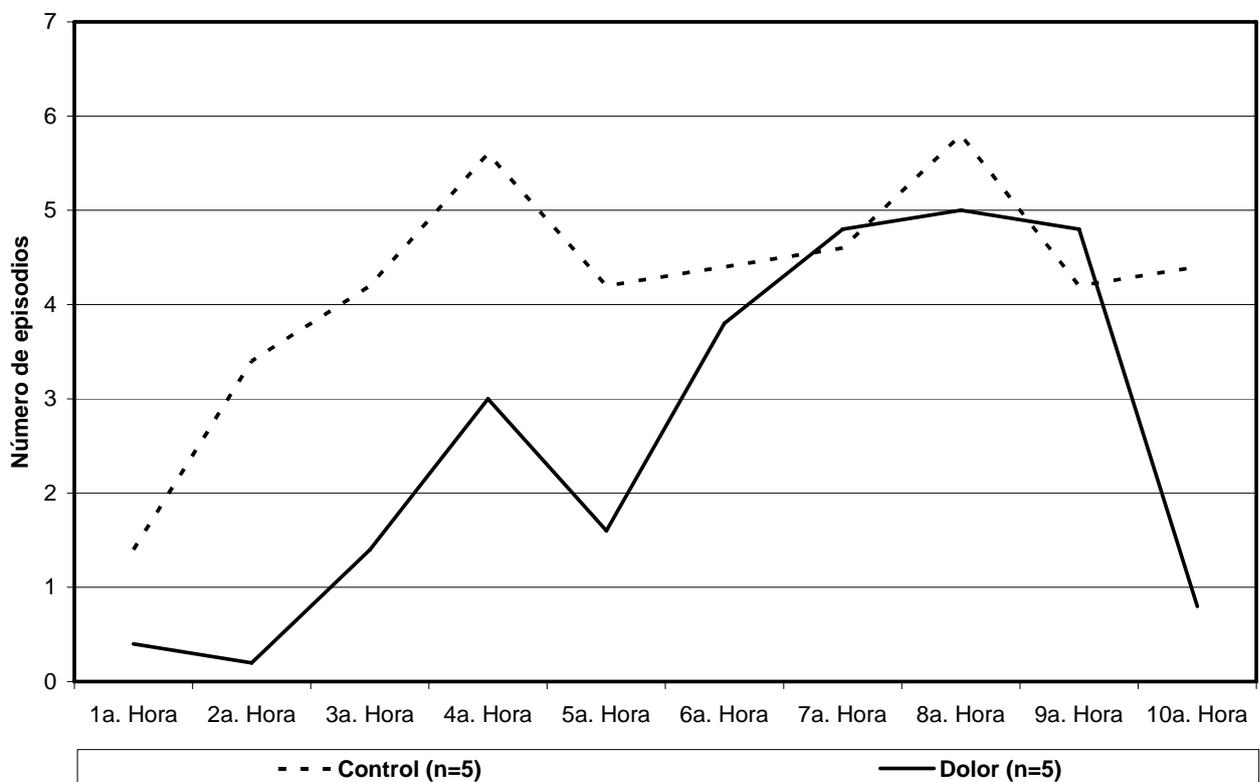
Cuadro VII. Evaluación de los episodios de sueño MOR.

	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	Media	DS	Media	DS	DP	ES	p
Despertares	4.22	2.418	2.58	2.73	1.64	0.409	0.000 (**)

Tiempo en segundos
 DS: Desviación Estándar
 DP: Diferencia Promedio
 ES: Error Estándar
 (*) valor de $p < 0.05$
 (**) valor de $p < 0.001$

GRAFICA III.

Episodios de sueño MOR promedio presentados por hora.



7. Evaluación de las latencias de sueño NMOR y MOR.

Respecto a la latencia de sueño NMOR, aunque hubo una tendencia a incrementarse, los datos obtenidos no muestran diferencias estadísticamente significativas; se observó en el grupo control un tiempo de latencia promedio en segundos de 1148.80 ± 1515.48 seg., en el grupo con dolor fue de 3680.40 ± 2613.58 seg. y la diferencia promedio fue de 2244.00 seg. (**Cuadro VIII y IX**).

Cuadro VIII. Evaluación de los tiempos de latencia para sueño NMOR y MOR.

Latencia	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	Media	DS	Media	DS	DP	ES	p
LMOR	1148.80	1515.48	2944.20	1281.51	2244.00	1083.88	0.107 (a)
LMOR	3392.80	2098.12	8586.60	7739.32	5642.40	3294.04	0.162 (b)

Tiempo en segundos

DS: Desviación Estándar

DP: Diferencia Promedio

ES: Error Estándar

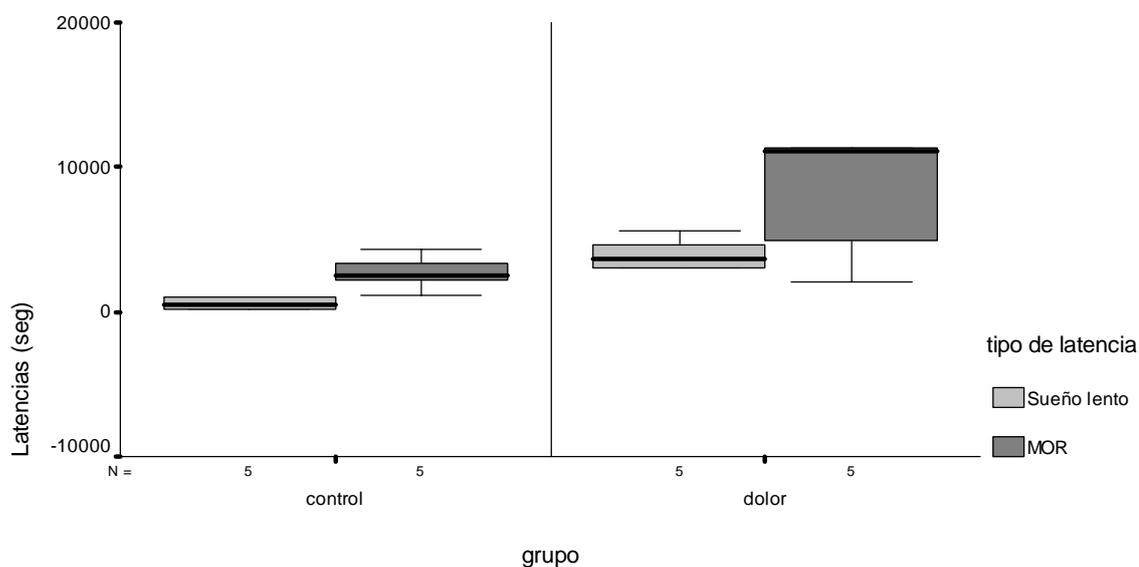
(*) valor de p < 0.05

(**) valor de p < 0.001

(a) Poder estadístico con planteamiento unilateral: 75.7%

(b) Poder estadístico con planteamiento unilateral: 100%

GRAFICA IV.



En relación con la latencia de sueño MOR, los datos muestran un incremento no significativo por efecto del dolor $p=0.061$; se observó en el grupo control un tiempo de latencia promedio en segundos de 3392.80 ± 2098.12 seg., en el grupo con dolor fue de 8586.60 ± 7739.32 seg. y la diferencia promedio fue de 5642.40 seg. (Cuadro VII, IX y Gráfica IV).

Cuadro IX. Latencias entre grupos

	Rata	Grupo		DP
		Control	Dolor	
LNMOR (a)	1.00	536.00	60.00	-476.00
	2.00	984.00	5575.00	4591.00
	3.00	3800.00	3684.00	-116.00
	4.00	212.00	3021.00	2809.00
	5.00	212.00	4624.00	4412.00
LMOR (b)	1.00	3330.00	2126.00	-1204.00
	2.00	3800.00	3684.00	8788.00
	3.00	4289.00	21014.00	16725.00
	4.00	1134.00	4988.00	3854.00
	5.00	2168.00	11121.00	8953.00

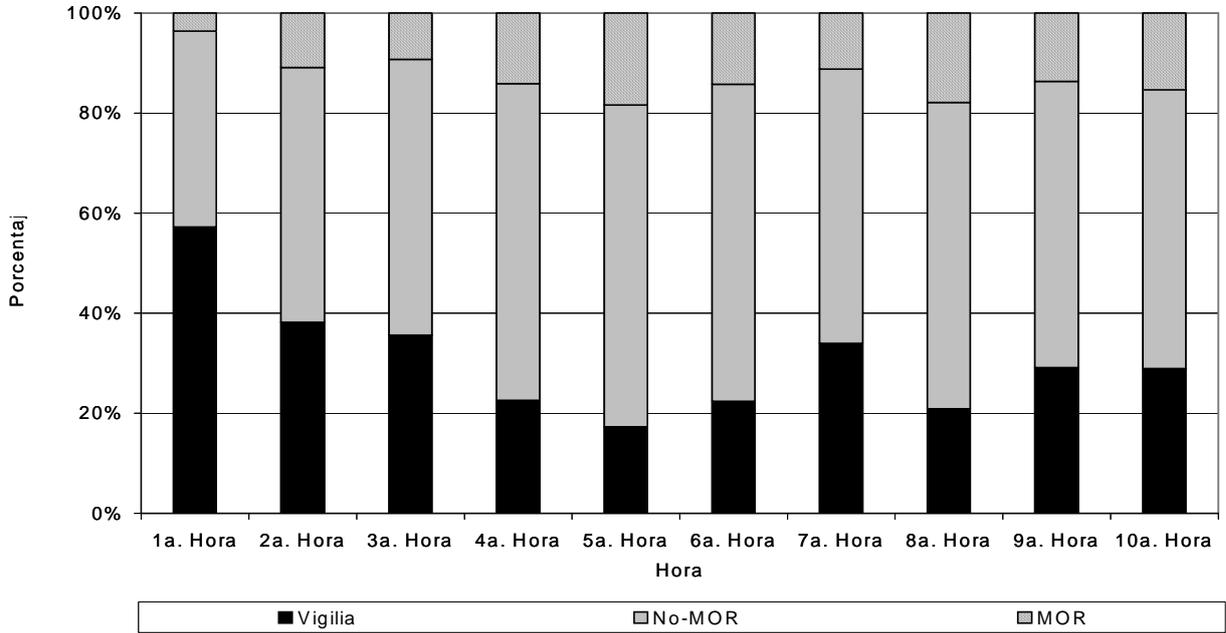
Se aplico T-pareada. Poder estadístico: (a) $p = 0.107$, P 75%; (b) 0.162, P 100%. DP = Diferencia promedio

8. Evaluación de los porcentajes de cada etapa por hora de registro.

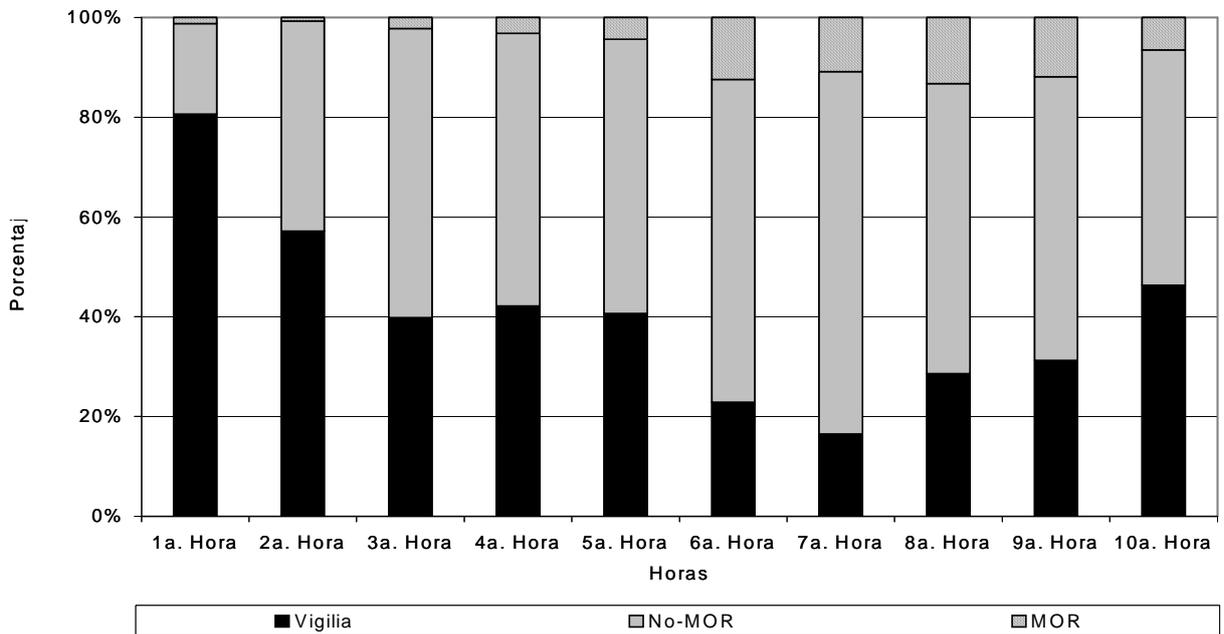
Los porcentajes de los estados de vigilancia se representan en la **gráfica V**. Se observaron diferencias estadísticamente significativas del porcentaje horario del sueño MOR entre ambos grupos ($p=0.002$); del mismo modo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje horario de la vigilia ($p=0.039$). En cuanto al porcentaje horario del sueño NMOR no se encontraron diferencias significativas.

GRAFICA V.

Porcentaje de los estados de vigilancia por hora de registro en el grupo control.



Porcentaje de los estados de vigilancia por hora de registro en el grupo con dolor inducido



9. Evaluación del número de episodios de cada etapa.

Quando se analizo el efecto del dolor sobre la variabilidad de la transición de un estado de vigilancia a otro por tercios del periodo de registro, se observo una variabilidad significativa solamente para los despertares y para la fase de sueño MOR. Sin embargo cuando se compararon los datos por tercios de registro entre los

Efecto del dolor nociceptivo inducido (artritis experimental) sobre los patrones de sueño.

animales control contra los obtenidos bajo el efecto del dolor, se observó una mayor variabilidad en el segundo tercio ya que hubo un mayor número de despertares ocasionados por el dolor (**Cuadro X**).

A pesar que las interrupciones del sueño NMOR se incrementaron progresivamente en el transcurso del registro, los datos obtenidos no fueron estadísticamente significativos (**Cuadro X**).

El dolor inhibió de manera significativa el número de fases de sueño MOR. Este efecto fue más notable el primer tercio del registro, observándose una recuperación progresiva a partir del segundo tercio. El análisis comparativo del número de fases de sueño MOR presente en cada tercio del registro mostró diferencias significativas (**Cuadro X**).

Cuadro X. Proporción de eventos por tercios.

Despertares					
Horas	Grupo				p
	Control		Dolor		
	n	%	n	%	
1er. tercio (1-3)	90	(29.1)	101	(24.6)	0.030
2do. Tercio (4-6)	89	(28.8)	157	(38.1)	
3er. tercio (7-10)	130	(42.0)	153	(37.2)	
Total	309	(100)	411	(100)	

Tendencia de entrada a sueño NMOR					
Horas	Grupo				p
	Control		Dolor		
	n	%	n	%	
1er. tercio (1-3)	119	(25.7)	104	(20.6)	0.095
2do. Tercio (4-6)	146	(31.6)	186	(36.8)	
3er. tercio (7-10)	197	(42.6)	215	(42.6)	
Total	452	(100)	505	(100)	

Número de episodios de sueño MOR					
Horas	Grupo				p
	Control		Dolor		
	n	%	n	%	
1er. tercio (1-3)	43	(20.3)	10	(7.7)	0.001
2do. Tercio (4-6)	77	(36.5)	41	(31.8)	
3er. tercio (7-10)	91	(43.1)	78	(60.4)	
Total	211	(100)	129	(100)	

Se aplicó estadística χ^2

10. Eficiencia del sueño.

Respecto a la eficiencia del sueño, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.043$). En el grupo control se encontró una media del $70\% \pm 5.3$, en el grupo con dolor $59\% \pm 9.47$ y una diferencia promedio de 11.50% (**Cuadro XI**).

Cuadro XI. Evaluación de la eficiencia del sueño.

	Control (n=5)		Dolor (n=5)		p (T-pareada) 2 colas		
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>DP</i>	<i>ES</i>	<i>p</i>
Eficiencia	70.00	5.310	59.00	9.47	11.50	3.930	0.043 (*)

Tiempo en segundos

DS: Desviación Estándar

DP: Diferencia Promedio

ES: Error Estándar

(*) valor de $p < 0.05$

(**) valor de $p < 0.001$

DISCUSION DE RESULTADOS.

Como respuesta a la lesión o inflamación de las estructuras somáticas articulares, se puede generar un estado de facilitación de los nociceptores periféricos denominado sensibilización periférica (99-102,181-183). En este proceso las prostaglandinas tienen una participación determinante tanto a nivel periférico (184) como a nivel espinal (185-187), liberando a su vez transmisores que generan nocicepción (185-192). Los resultados obtenidos en este estudio confirman que la administración de ácido úrico intra-articular (artritis experimental), genera cambios semejantes a los observados en los pacientes artríticos, hiperalgesia articular y pérdida de la función para el desplazamiento.

Se ha reportado que el dolor articular también denominado somático, es el resultados de la activación de los nociceptores aferentes primarios que recogen los estímulos nocivos (químicos, físicos etc.). Estas neuronas son despolarizadas por acción de mediadores excitatorios y sus respectivos receptores, generando un flujo iónico a través de la membrana celular (193,194).

El efecto del dolor nociceptivo y otros tipos de dolores sobre el sueño, son poco concluyentes, en los escasos reportes existentes recientemente se han descrito algunos de los mecanismos involucrados en la interacción dolor-sueño-dolor, ubicándolos en los diversos niveles de las vías ascendentes y descendentes nociceptivas, desde la periferia a la médula espinal, en el tálamo y la corteza cerebral (195-196).

Se ha considerado que el efecto experimental del dolor sobre el sueño, observado en los animales se debe a que los estímulos nocivos ejercen su acción directamente sobre los centros encefálicos relacionados con la vigilia, o bien que tengan una acción inhibitoria sobre los centros inductores del sueño. Existiendo una tercera posibilidad en el sentido que tenga una acción doble, estimulando por una parte los centros de la vigilia e inhibiendo simultáneamente los centros inductores de sueño (197-200).

En este estudio, el análisis electrofisiológico del ciclo sueño vigilia en la rata muestra que el efecto del dolor sobre el sueño MOR fue mas evidente, existe información en la literatura de que el sueño paradójico inicia después de la elaboración de ciertos mecanismos preparatorios, desarrollados durante el sueño lento; En este estudio se observo que el Sueño NMOR se fragmento, lo que sugiere que esta fragmentación podría incidir sobre los mecanismos preparadores del sueño MOR o paradójico, dando como resultado una disminución en la cantidad de sueño MOR. Este podría ser el mecanismo indirecto por el que el dolor afecta al sueño paradójico; sin embargo también es probable que el dolor actué directamente sobre los mecanismos que originan y mantiene el sueño MOR.

Aunque la cantidad de sueño lento disminuyó, sus valores no fueron estadísticamente significativos. La frecuencia de su aparición se incrementó; pero la duración promedio disminuyó. Esto podría explicarse como un antagonismo entre los mecanismos que disparan el sueño y aquellos que estimulan el centro de la vigilia, los cuales son favorecidos por la persistencia de estímulos dolorosos potencialmente nocivos.

El hecho de que el efecto del dolor sobre el sueño sea más intenso al inicio, pudiera deberse a que con el tiempo se presente una especie de adaptación al dolor; entendiéndose en parte como la probable liberación de sustancias neurotransmisoras endógenas que tienden a bloquear aunque sea parcialmente esta sensación. De esta manera podía explicarse el incremento de la cantidad de sueño total que observamos 3 hrs. después de iniciado el registro.

Otra posibilidad para explicar esto, sería la puesta en marcha de los mecanismos inhibitorios periféricos del dolor. Tal es el caso de los mecanismos naturales para bloquear el dolor después de un estímulo nocivo en la articulación femoro-tibio-patelar en la que los receptores intra-articulares para los opioides endógenos desencadena mecanismos de analgesia, de esta manera la rata lesionada, trataría de disminuir el dolor facilitando la inducción del sueño (6, 201).

Otra posibilidad para explicar el incremento de sueño a partir de la tercera hora, es que la presión ejercida por la necesidad de sueño favorezca su inicio, este hecho se ha observado frecuentemente en sujetos que por diferentes motivos han permanecido en periodos prolongados de vigilia (deprivación de sueño), en los que se observa una necesidad creciente de dormir de tal manera que entre más se prolongue la vigilia, la latencia para iniciar el sueño es menor (1, 3, 5). Esta situación se presenta aún en condiciones no apropiadas para dormir, por ejemplo cuando se está desarrollando una tarea que requiera toda la atención del individuo (3).

Se ha descrito que en animales de experimentación deprivados de sueño, se incrementa la nocicepción. En el caso de las ratas, el calor nocivo provoca despertares cuando se aplica en la fase de sueño NMOR, estos despertares son de corta duración, observándose que los animales regresan a la fase de ondas lentas en 2 minutos. Cuando se aplica este estímulo durante la vigilia, las ratas tardan más en iniciar el sueño (200).

Estos hallazgos indican que el estímulo nocivo es más perturbador de la conducta cuando se presenta durante la vigilia que durante el sueño NMOR. Cuando el estímulo doloroso es más duradero, como es el caso de las ratas con artritis inducida experimentalmente tardan más tiempo en vigilia, presentando un sueño más fragmentado respecto al registro control.

En humanos se ha demostrado efectos hiperalgésicos con la privación de sueño cuando se usan estímulos eléctricos, mecánicos y térmicos para producir estímulos nocivos (200). Otros investigadores han reportado que estudios polisomnográficos efectuados a pacientes con dolor, tuvieron sueño más ligero y menos profundo, cambios en el NMOR, frecuentes despertares y un mayor estado de alerta y más actividad alfa durante el sueño de ondas lentas en comparación con sujetos saludables; así mismo la eficiencia del sueño es sustancialmente baja. Estos cambios en la arquitectura del sueño se correlacionan con los reportes de pacientes con sueño no reparador (3-6).

Los hallazgos obtenidos en los animales de experimentación nos permiten, transpolar estos a los humanos, En pacientes con dolor, los cambios en la estructura de sueño son frecuentes sin embargo se desconoce la

importancia del dolor en cada paciente en particular, lo que si se ha evidenciado en forma general es que en todos ellos la fragmentación del sueño y los trastornos en la estructura de éste, pueden agravar el dolor durante el día (3).

Recientemente se ha evidenciado que distintos circuitos del sistema nervioso central (SNC) por vía sanguíneas o/y neural activan el sistema inmune (SI), lo que ha permitido postular que la respuesta inmune focal del SNC puede inducir y facilitar el dolor (141-145). Estos sistemas neurales y hormonales activados, inducen las respuestas provocadas por las células inmunes y estas a su vez actúan enérgicamente sobre el SNC. Diversos esfuerzos se han orientado a la comprensión de estos mecanismos (142,147).

Se cuenta con información respecto a la presentación de activación inmune periférica secundaria al dolor, semejante a la que ocurre en fenómenos infecto-inflamatorios, este fenómeno es transmitido de algún modo al SNC generándose liberación de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo al factor de necrosis tumoral (FNT), interleucina-1 (IL-1), y IL-6. Estas poderosas citocinas orquestan la respuesta temprana, atrayendo y activando las células inmunes (212,213).

Se ha identificado a la glía (microglia, astrocitos) como fuentes predominantes de estas citocinas (185-188), aunque otras neuronas pudieran contribuir a su producción en menor parte. (Fig. 1). (150-152.204-211).

Estos hallazgos nos permiten inferir que la severa somnolencia observada en los pacientes con infecciones severas, podría deberse a la acción de las citocinas proinflamatorias en los núcleos que participan en la regulación de los ciclos sueño y vigilia, o que la activación de la glía genere la liberación de mediadores que interactúen sobre los mediadores del ciclo sueño vigilia (204-211). La importancia del conocimiento de esta acción central de las citocinas, radica en que su bloqueo periférico podría evita sus acciones en el SNC, previniendo las severas respuestas observadas.

De los pacientes con dolor crónico, los más estudiados son los portadores de padecimientos musculoesqueléticos y reumáticos, reportándose una disminución en la eficiencia de sueño, mayor número de despertares nocturnos, sueño superficial y fragmentado. Otros autores han mostrado una incidencia alta de trastornos primarios del sueño como, movimientos periódicos de piernas durante la noche y apnea (217-227).

En los pacientes con dolor articular crónico intenso o recurrente, se desarrolla hiperalgesia y alodinia en las articulaciones afectadas, que además de limitarlas funcionalmente les genera dolor intenso al roce con la ropa de cama impidiéndoles iniciar el sueño o generándoles múltiples despertares, sueño no reparador y somnolencia diurna.

Se ha asociado estas severas manifestaciones clínicas con las modificaciones ocurridas en las neuronas de segundo orden, cuya permeabilidad membranal se altera, permitiendo un incremento del Ca intracelular y la activación de la protein-quinasa C (PKC), esto da como resultado el aumento de la expresión de

protooncogenes como el c-fos. Los productos proteicos de estos proto-oncogenes actúan como terceros mensajeros los cuales se ha visto que están involucrados en el control transcripcional de genes que codifican diversos neuropéptidos, incluyendo a las encefalinas y a las taquicininas, cuya participación en el los ciclos sueño vigilia es reconocida (228-232).

Empleando el mismo modelo de artritis experimental han evidenciado que la estimulación nociva induce la expresión en la médula espinal de otros protooncogenes como el fos B, Jun, Jun B, Jun D, NGF1-A, NGF-1B y SRF (225-228). También que la nocicepción incrementa la expresión de Fos en estructuras del SNC involucradas en la transmisión del dolor incluyendo a la sustancia gris periacueductal, tálamo, habénula y corteza somatosensorial (229)

Otro grupo de pacientes que clínica y polisomnográficamente muestran con frecuencia trastornos del sueño son los diagnosticados con fibromialgia. En estos se ha encontrado consistentemente, que la anomalía en el sueño alfa-EEG observada, es una característica de esta enfermedad, considerándose como una imposición de actividad alfa con (8-12 Hz.) en el EEG que sobrepasan los patrones normales de esta actividad durante las fases de sueño NREM 2-4 (222-227).

En los pacientes con fibromialgia se han encontrado: movimientos periódicos de los miembros durante el sueño y cambios en la arquitectura del sueño como: latencia prolongada, menor tiempo total de sueño, disminución en la eficiencia del sueño. Otros autores afirman que la fibromialgia esta asociada con quejas subjetivas del sueño pero no representa un trastorno del sueño (222,223).

Hasta ahora se ha podido establecer que existe una relación bidireccional entre el dolor y los trastornos del sueño, de manera tal que el dolor influye en los patrones de sueño, y los trastornos de sueño parecen exacerbar los problemas de dolor. Se ha documentado que las personas con diferentes síndromes dolorosos sufren de trastornos de sueño, debatiéndose lo contrario. La complejidad que representa aclarar esto es la razón fundamental de estudios experimentales como éste, para tratar de dilucidar la posible relación de los dos fenómenos

Los hallazgos observados en este estudio coinciden con los reportes de los pacientes con dolor por enfermedades reumáticas, quienes reportan trastornos diversos en el sueño/vigilia que incluyen: insomnio, sueño no reparador, despertares frecuentes, fatiga y somnolencia excesiva durante el día (1-3, 218,219). De igual forma estudios polisomnográficos en animales y humanos permiten analizar y cuantificar diversos parámetros fisiológicos durante el sueño.

Estas técnicas posibilitan la identificación objetiva de trastornos del sueño secundarios al dolor, permitiendo diferenciarlas de los reportes de satisfacción o insatisfacción obtenidas en la práctica clínica mediante cuestionarios o diarios de sueño (223,224), a pesar de esto, aun quedan numerosas preguntas por resolver entre otras:

a) Los diversos tipos de dolor (Somático, visceral o Neuropático) generan los mismos o diversos cambios en los ciclos de sueño-vigilia, b) la intensidad del dolor es directamente proporcional a los trastornos del sueño. c) en que momento del proceso de la nocicepción (transducción, transmisión, modulación o percepción) se afecta mas los ciclos sueño-vigilia, d) Los trastornos hipóxicos previos a la enfermedad se intensifican con el dolor.

Algunas de estas preguntas podrán contestarse efectuándose estudios polisomnográficos en humanos, sin embargo dadas las implicaciones éticas y tecnológicas, la mayor parte tendrán que explorarse en modelos animales como el empleado en este reporte, para su posterior aplicación clínica. Lo que pueda lograrse en los estudios experimentales, servirá para aliviar dos de las condiciones más temidas por el humano el dolor y su impacto sobre los ciclos sueño vigilia y viceversa.

CONCLUSIONES.

El presente estudio muestra:

1. El dolor Nociceptivo inducido en ratas, afecta los ciclos sueño vigilia en diferentes proporciones.
2. El tiempo total de sueño TTS, se redujo significativamente por efecto del dolor.
3. Aumenta el tiempo de vigilia en forma no significativa.
4. Incrementa estadísticamente significativa el número de despertares.
5. Disminuye de forma no estadísticamente significativa, el sueño NMOR.
6. Fragmenta en forma estadísticamente significativa el sueño NMOR.
7. Disminuye estadísticamente significativa la cantidad de sueño MOR.
8. Disminuye estadísticamente significativa el numero de fases de sueño MOR.
9. Aumenta de forma no significativa los tiempos de latencia del sueño NMOR y en forma significativa los del MOR.
10. Aunque el presente estudio nos permite responder algunos efectos del dolor nociceptivo sobre los ciclos sueño vigilia, queda por aclarar diversas interrogantes como: el comportamiento horario de los efectos, y la aparente selectividad del dolor por el sueño MOR, así como otras interrogantes, que nuevos estudios empleando diversos estímulos nocivos en otros modelos animales podrán aclarar.

ANEXO 1: NOTACIÓN DE TÉRMINOS

Hiperpatía: Síndrome doloroso caracterizado por un incremento en la reacción ante un estímulo, generalmente repetido y umbral aumentado.

Neuropatía: modificación o alteración de la función o cambio histopatológico de un nervio pudiendo ser una mononeuropatía cuando se afecta un solo nervio. mononeuropatía múltiple si es difuso bilateral o poli neuropatía cuando afecta a varios nervios.

Neuritis: inflamación de uno o más nervios.

Neuralgia: Dolor en el trayecto o distribución de uno o varios nervios.

Nociceptor: Receptor especialmente sensible a estímulos nociceptivos.

Estímulo Nociceptivo: Estímulo que dañan a los tejidos normales.

Umbral doloroso: es la mínima sensación que el sujeto reconoce como dolorosa.

Tolerancia dolorosa: Es el mayor grado de dolor que el sujeto esta preparado para tolerar.

Alodinia: dolor debido a un estímulo que normalmente no lo produce, por ejemplo: el roce de la ropa o el soplar del viento.

Analgesia: ausencia de dolor en respuesta a un estímulo que normalmente es nocivo Es un concepto opuesto a la alodinia, la analgesia puede producirse en forma periférica (sitio del daño, el receptor o el nervio) y central (médula espinal, encéfalo).

Disestesia: sensación anormal y displacentera, ya sea espontánea o provocada, generalmente dolorosa (sensación de quemadura en la poli neuropatía diabética dolorosa).

Hiperestesia: sensibilidad aumentada a la estimulación, excluyendo los sentidos especiales.

Hiperalgesia: respuesta normalmente aumentada ante un estímulo doloroso.

Hipoestesia: es una disminución de la sensibilidad a los estímulos, en esencia se puede decir que es una área adormecida y puede deberse a cualquier tipo de lesión nerviosa. Una forma de lograr en clínica hipoestesia es infiltrando anestésicos locales.

Hipoalgesia: respuesta disminuida al dolor ante estímulos normalmente dolorosos

Parestesia: es una sensación anormal, ya sea espontánea o provocada no siempre molesta, la más frecuente es la sensación de hormigueo cuando se comprime un nervio en alguno de los miembros (12).

Hiperpatía: Dolor excesivo. El término se refiere a una respuesta dolorosa anormalmente intensa a estímulos repetitivos,

Sensibilización: es un estado en el que un receptor periférico o una neurona central responde a los estímulos de manera mas intensa de lo que lo haría en condiciones basales o a un estímulo al cual normalmente no sería sensible. La sensibilización se produce tanto a nivel de los nociceptores periféricos como en la neurona de segundo orden en la médula espinal.

Desaferentación: Implica la pérdida de la conducción normal procedente de las neuronas sensoriales primarias, puede ocurrir después de cualquier tipo de lesión a nervios periféricos, la desaferentación es frecuente en la neuralgia postherpética y en la lesión traumática de nervios.

Anestesia dolorosa: Se produce cuando se siente dolor en una área previamente adormecida o desensibilizada, ocurre con frecuencia después de lesiones parciales, químicas o mecánicas de los nervios y resulta una complicación común en ciertos tipos de bloqueos o lesiones físicas como la termo coagulación de nervios periféricos o troncos nerviosos.

Dolor referido: Es el dolor en una área distante al sitio de la lesión en los tejidos, se le ha llamado también reflejo. Los ejemplos más comunes son el dolor de hombro en el infarto del miocardio, el de espalda por enfermedad pancreática y el de hombro derecho por enfermedad de la vesícula.

Dolor rápido y dolor lento: El dolor rápido es un dolor localizado y bien definido, que se transporta por el fascículo neoespinal. El dolor lento es más difuso y mal localizado se piensa que es transportado por el paleoespinal.

Dolor primario y secundario: Los términos dolor primario y secundario se refieren a respuestas inmediatas y tardías o retrasadas que siguen a un estímulo nocivo. Otros términos son rápido y lento o dolor punzante y dolor sordo quemante.

Dolor Fantasma: Es el que se percibe en una parte del cuerpo que se resecó o amputó quirúrgicamente.

Sensación fantasma en el postoperatorio inmediato, en este caso el paciente siente que continúa teniendo el órgano o la extremidad amputada.

Dolor del muñón, el cual es referido como dolor intenso de tipo neuropático en la cicatriz quirúrgica y frecuentemente se asocia a la formación de un neuroma.

Inflamación neurogénica: La inflamación neurógena se produce por liberación de sustancias que proceden del sistema nervioso, en particular de las fibras aferentes primarias de diámetro pequeño. Aunque la mayoría de los estudios reportan que es debida a la contribución de las fibras aferentes primarias C.

Dolor central: comprende todos los que tienen su sitio de origen en el sistema nervioso central, como las secuelas de accidentes cerebrales vasculares, hiperpatía talámica y el miembro fantasma

ANEXO 2: ABREVIATURAS.

AEs	Aminoácidos excitatorios
ACTH	Hormona Adrenocorticotrófica
5-HT	Serotonina.
AA	Acido Araquidonico.
Ach	Acetil Colina.
AD	Asta Dorsal.
AL	Ácido linoleico
BK	Bradicinina
BDNF	Factor de crecimiento cerebral
CGRP	Péptido relacionado al Gen de la calcitonina
CB1, CB2	Canabinoides
COX1	Ciclo Oxigenasa 1
COX2	Ciclo Oxigenasa 2
cps	Ciclos por segundo
DA	Dopamina
EOG	Electro oculo grama
EMG	Electromiograma
EEG	Electroencefalo grama
EKG	Electrocardiogarama
EcoG	Electrocoticoograma
ES	Eficiencia del sueño
EVA	Escala visual análoga
EVERA	Escala Verbal análoga
NGF	Factor de crecimiento neurotrófico
FNTα	Factor de necrosis tumoral alfa
FC	Frecuencia cardiaca,
FR	Formación reticular
FS	Factor promotor del sueño
FS	Factor inductor del sueño
FE	Factor inductor de excitación del sueño
fos B, Jun, Jun B	Protooncogenes
Jun D, NGF1-A	Protooncogenes
NGF-1B y SRF	Protooncogenes
GABA	Ácido γ-amino butírico
Gi	Proteína G inhibitoria.
Gli	Glicina.
Glu	Glutamato.
GDNF	Factor de crecimiento derivado células gliales

GRD	Ganglio de la raíz dorsal
HODE 13	Acido 13-hidroxiocetadecadienoico
TA	Tensión arterial
TTX	Tetradotoxina
TTX-r	Ionoforos tetradotoxina resistentes de Na
TTX-S	Ionoforos tetradotoxina sensibles
TC	Tallo cerebral
TM	Tecmento mecen cefálico
TTP	Tegmento pedúnculo pontino
TLD	Tegmento latero dorsal
TTR	Tracto tegmento reticular
TGF α	Factor de crecimiento transformante α
TNF	Factor de necrosis tumoral
TSH	Hormona Tiroidea
TrkA-NGF; TrkB-BDNF	Receptores de neurotrofinas
TrkB-NT-4; TrkC-NT-3	Receptores de neurotrofinas
TRPV2	La proteína de receptor vaniloide 2
TTS,	Tiempo total de sueño
TTV,	Tiempo total de vigilia
TTNMOR	Tiempo total de sueño no MOR
TTMOR.	Tiempo total de sueño Mor
TLNMOR	Tiempo de latencia del NMOR
TLMOR	Tiempo de latencia del MOR
I V	Intravenoso.
IASP	Asociación para el estudio del dolor
IL;IL-6,IL-1 β	Interleucinas
LC	Locus coeruleus
LSNMOR	Latencia del sueño NMOR
LSMOR	Latencia del sueño MOR
m/s	Metros por segundo
MOR	Sueño con Movimientos oculares rápidos
MRV	Medula rostro ventral
NA	Noradrenalina
NT-3	Neurotrofina-3
NT-4	Neurotrofina -4
NGF, BDNF,	Neurotrofinas
NMOR	Sueño sin movimientos oculares rápidos
NMDA	N-metil-D-aspartato
NRM	Núcleo del Rafé magno
NFTS	Núcleo del fascículo o tracto solitario

NPs	Neuro péptidos
ND	Nunero de despertares
ON	Oxido nítrico
PGD2, PGF2	Prostanoides
PGs	Prostaglandinas
PGE2	Prostaglandina E2
PKA	Proteína cinasa A
PKC	Proteína cinasa C
PLC	Fosfolipasa C
PGO	Ponto Genículo Occipital
PCFA	Para cloro fenilalanina
PrLH	Hormona Prolactina
PTR	Proteína transitoria del receptor
PESS	Potenciales evocados somato-sensoriales
PRGC	Péptido relacionado con el gen de calcitonina
RNAm.	RNA mensajero
SARA	Sustancia activadora reticular ascendente
SPGA	Sustancia gris periacueductal.
SGPV	Sustancia gris periventricular.
SN	Sistema nervioso
SNC	sistema Nervioso Central.
SON	Sintasa de Oxido Nítrico
SPS	Sustancia promotora del sueño
SP	Sustancia P
VR1	Receptor Vaniloide 1
VIP	Péptido intestinal vaso activo

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Pilowsky I, Crettenden I, Townley M: Sleep disturbance in pain clinic patients. *Pain* 1985; 23:27-33.
2. Haythornthwite JA, Hegel MT, kerns RD: Development of a sleep diary for chronic pain patients. *Journal of pain and symptom management*; 1991;6:265-72.
3. Lamberg, L. Chronic Pain Linked With Poor Sleep; Exploration of Causes and Treatment. *JAMA*, 1999; 281(8):691-692.
4. Landis CA, Levine JD, Robinson CR: Decreased Slow-Wave and paradoxical sleep in a rat chronic pain model; *Sleep* 1989 12(2):167-177
5. Leigh TJ, Bird HA, Hindmarch I, Wright V: A comparison of sleep in rheumatic and non-rheumatic patients. *Clinical and experimen-rheumatology*. 1987;5:363-365.
6. Foo H. y Mason P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Medicine Reviews*. 2003; 7(2): 145-154.
7. Xiaohong Wang X., Inui K., Qiu Y., Minoru Hoshiyama M., Diep T. ,Binh T. , Kakigi R. Effects of sleep on pain-related somatosensory evoked magnetic fields in humans. *Cognitive Brain Research*. 2003;17:388–399.
8. Mahowald ML; Mahowald MW. 2 Nighttime sleep and daytime functioning (somnolence and fatigue) in less well-defined chronic rheumatic diseases with particular reference to the 'alpha-delta NREM sleep anomaly. *Sleep Medicine*. 2000;1(3):195-207.
9. Bremer F. Cervea isole et pysiologie du sommeil. *C. R. SOC Biol* 1935; 118:1235.
10. Jouvet M, Jouvet D, Valtax Jr. Etude sur sommeil chez le chat pontine supresion anatomique. *C.R. soc Biol. Paris* 1963; 885.
11. Gillin JC, Zoltoski R, Salin-Pascual RJ. The basic science of sleep. In: Kaplan HI, Sadock (eds) *Comprehensive Textbook of psychiatry*. 6th ed. Williams & Wilkins 1995:80-90.
12. Boberly A, Tobler I. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. *Physiol Rev*. 1989; 69:605-670.
13. Ayala-Guerrero F, Mexicano G. Registros aplicables al estado de sueño, hallazgos en trastornos de la atención. En: Hernández Orozco F, Flores Rodríguez T, Peñaloza López Y. Editores. *Registros*

Electrofisiológicos para el Diagnóstico de Trastornos de la Comunicación Humana. México, DF. Instituto Nacional de la Comunicación Humana, Secretaría de Salud. 1997: 245-253.

14. Ramm P, Frost BJ. Cerebral and local cerebral metabolism in the cat during slow wave and REM sleep. *Brain Res* 1986; 365:112-124.

15. Ayala-Guerrero F. The phylogeny of sleep: mammals. *Biol Estud Med Biol*. 1983; 32(7-8 Suppl 1):67-82.

16. Nicolau MC, Akaa M, Gamundó A, Gonzalez J, Rial RV. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep *Progress in Neurobiology*. 2000;62:379-406.

17. Zepelin H. Mammalian sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 2 ed. Philadelphia: Saunders; 1994. p. 69-80.

18. Jones B E. Basic mechanisms of sep-Wakestates. In: Kryger MH. Rot T, Dement WC. *Principles and practices of sleep medicine*. WB Saunders Company; 1989:121-138.

19. Salim PR. Neuroanatomía del sueño: En trastornos del dormir. Valencia M, Salim R, Pérez PR(ed) McGraw-Hill Interamericana 2000, pp 5-10.

20. Carlson NR. El sueño. En Morgado IM (ed). *Fisiología de la conducta*. Barcelona: Ariel; 1993. p. 303-55.

21. Ogilvie RD, Wilkinson RT. The detection of sleep onset: Behavioral and physiological convergence. *Psychophysiology* 1984;21:510-520.

22. Jouvet, M. Neuromédiateurs et facteurs hypnogenes. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140: 389-400.

23. Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep*. 2004 15; 27(4):811-20.

24. Prospero-Garcia O, Jimenez AA, Murillo RE, Sanchez AM, Mendez DM, Diaz RO, Drucker-Colin R, Palomero RM, Martinez GD. Neuroquímica del sueño. En trastornos del dormir, Valencia M, Salim R, Pérez R.(ed) McGraw-Hill Interamericana 2000;20-36.

25. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):591-605.

26. Satoh S, Matsumura H, Suzuki F, Hayaishi O. Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor and possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996(93)5980-5984.

27. Astrom C, Lindholm J. Growth Hormone deficient young adults have decrease deep sleep. *Neuroendocrinol.* 1990;51:82-84.
28. Yee B, Liu P, Philips C, Grunstein R. Neuroendocrine changes in sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(6):475-81.
29. Lieb K, Ahlvers K, Dancker K, Strohbusch S, Reincke M, Feige B, Berger M, Riemann D, Voderholzer U. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(6):1041-9.
30. Howard M, Kravitz, DO, Janssen I, Santoro N, Bromberger JT, Schocken M, Everson-Rose S, Karavolos K, Powell L, Relationship of Day-to-day Reproductive Hormone Levels to Sleep in Midlife Women. *Arch Intern Med.* 2005;165:2370-2376.
31. Kennedy C, Gillin JC, Mendelson W, Suda S, Miyaoka M, Ito M, Nakamura RK, Sokoloff L. Local cerebral glucose utilization in non-rapid eye movement sleep. *Nature* 1982; 297: 325-327.
32. Ramm P, Frost BJ. Regional metabolic activity in the rat brain during sleep-wake activity. *Sleep* 1983;6: 196-216.
33. Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J, Hazlett E, Sicotte N, Dupont RM, Bunney WE Jr. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sci* 1989;45:1349-1356.
34. Fischer S, Smolnik R, Herms M, Born J, Fehm HL. Melatonin acutely improves the neuroendocrine architecture of sleep in blind individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5315-20.
35. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine.* 2005;27(2):179-88.
- 36 De Lecea L, Criado JR, Prospero-Garcia O, Gautvik KM, Schweitzer P, Danielson PE, Dunlop CLM, Siggins GR, Henryksen SJ, Sudkliffe JG. A cortical neuropeptide with neuronal depressant and sleep-modulating property. *Nature.* 1996;381:242-245.
37. Vgontzas NA, Zoumakis M, Bixler ME, Lin H, Prolo P, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Impaired Nighttime Sleep in Healthy Old Versus Young Adults Is Associated with Elevated Plasma Interleukin-6 and Cortisol Levels: Physiologic and Therapeutic Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2087-2095.
38. Krueger JM, Pappenheimer JR, Karnovsky ML. Sleep-promoting effects of muramyl peptides. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1982;79: 6102-6106

39. Pinzar E, Kanaoka Y, Inui T, Eguchi N, Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D synthase gene is involved in the regulation of non-rapid eye movement sleep PNAS. 2000;(25)97:4903–4907.
40. Korth C, Mullington J, Schreier W, Pollmächer T. Influence of Endotoxin on Daytime Sleep in Humans Infection and immunity 1996; 64:1110–1115.
41. Trachsel L, Schreiber W, Holsboer F, Pollmächer T. Endotoxin enhances EEG alpha and beta power in human sleep. Sleep 1994; 17:132–139.
42. Pareja JA, Dobato JL, Caminero AB. Alteraciones de conducta durante el sueño. Neurología. 1997;12: 48-56.
43. Ekstedt M, Åkerstedt T, Söderstrom M, Micro arousals During Sleep Are Associated With Increased Cortisol, and Blood Pressure. Psychosomatic Medicine 2004;66:925–931.
44. Koella WP. The organization and regulation of sleep. Experientia 1984;40:309-338.
45. Mahowald MW, Schenck CH. Dissociated states of wakefulness and sleep. Neurology 1992; 42 (Suppl 6): 44-52.
46. Stiller JW, Postolache TT. Sleep-wake and other biological rhythms: functional neuroanatomy. Clin Sports Med. 2005; 24(2):205-35,
47. Keeemam SA. Polysomnography technical aspects in adolescents and adults. J Clin NeuroPhysiol, 1992; 9:21-31
48. Valatx JL. The ontogeny and physiology confirms the dual nature of sleep states. Arch Ital Biol. 2004 Jul; 142(4):569-80.
49. Ayala Guerrero F, Guevara-López U, Mexicano MG. Impacto del Dolor en el sueño. En Dolor por especialidades (ed) Corinter. México 2006, pp 607-625.
50. Timo-laria C, Negrao N, Schimdek NR, Hoshinoo K, Demeneses CE, Da Rocha TL. Phases and estates of sleep in the rat. Physiol Behav 1970; 5(9):1057-1062.
51. Landis CA, Robinson CR, Levine JD. Sleep fragmentation in the arthritic rat. Pain 1988;34: 93-99.
52. Lavigne GJ, Goulet JP, Zuconni M, Morrison F, Lobbezoo F. Sleep disorders and the dental patient: an overview. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 88: 257-272.

53. Walsh JK, Hartman PG, Schweitzer PK. Slow-wave sleep deprivation and waking function. *J Sleep Res* 1994; 3: 16-25.
54. Carli G, Montenaso S, Rapéis S, Paluffi G. Differential effects of persistent nociceptive stimulation on sleep stages. *Brain Res* 1987; 26: 89-98.
55. Moldofsky H. Sleep and musculoskeletal pain. In: Værøy H, Merskey H, Editors, *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Amsterdam: Elsevier, 1993: 137-148.
56. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JLF. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999; 26: 1586-1592.
57. Drewes AM, Nielsen KD, Arendt-Nielsen L, Birket-Smith L, Hansen LM. The effect of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep - an experimental study. *Sleep* 1997; 20: 632-640.
58. Drewes AM, Svendsen L, Taagholt SJ, Bjerregard K, Nielsen KD, Hansen B. Sleep in rheumatoid arthritis: an ambulatory study of sleep/wake interactions. *Br J Rheumatol* 1998a; 37: 71-81.
59. Breus M.J, O'Conner PJ, Ragan ST. Muscle pain induced by novel eccentric exercise does not disturb the sleep of normal young men. *J Pain* 2000; 1: 67-76.
60. Ghose H. Pain, anxiety and insomnia - a global perspective on the relief of suffering: Comparative review. *British Journal of Psychiatry*. 2003;183:15-21.
61. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Bard S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-age adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
62. Dixon BJ, Scachter ML, O'Brien P. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese, indicator polysomnography. *Chest* 2003; 123:1134-1141.
63. Liu Y, Tanaka H, The Fukuoka Heart Study Group Overtime work, insufficient sleep, and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Japanese men. *Occup Environ Med* 2002; 59:447-451.
64. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, Omori Ch, Saito O, Majima T, Horic T. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122:861-865.
65. Homann NC, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: *BMJ* 2002; 324:1483-87.

66. Cartwright R, Sleepwalking Violence: A Sleep Disorder, a Legal Dilemma, and a Psychological Challenge. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1149–1158.
67. Lopez AL, Lins C, Adeodato V, Quental D, Bruin P, Montenegro R. Restless Legs Syndrome and Quality of Sleep in Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2005; 28:2033-2035.
68. Young T, Skatrud J, Peppas EJ. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA*, 2004; 291:2013-2016.
69. Gon AM, Pavia T, Ramos E, Guilleminault C. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Sleepiness, and Quality of Life. *CHEST* 2004; 125: 2091-2096.
71. Xiaohong Wang X, Inui K, Qiu Y, Minoru Hoshiyama M, Diep T, Binh T, Kakigi R. Effects of sleep on pain-related somatosensory evoked magnetic fields in humans. *Cognitive Brain Research*. 2003;17:388–399.
72. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome can it be anticipated? *Pediatrics* 1994;93:784-8.
73. Morin CM, Gibson DP, Wade J. Self-Reported Sleep and Mood Disturbance in Chronic Pain Patients. *Clinical Journal of Pain*. 1998;14:311-314
74. Merskey H. Classification of chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions. *Pain* 1986 (Suppl) 3:345-356.
75. IASP -Subcomit, on Taxonomia Classification of chronic Pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, *Pain Suppl*. 1986 3, S1(s 225).
76. Portenoy RK. Breakthrough pain: definitions, prevalence and characteristics *Pain* 1990;41:273-81 .
77. Andersson GBJ. Epidemiological features of chronic low back pain. *Lancet*. 1999; 354:581-5.
78. Basols A, Bosch F, Campillo M, Canellas M, Baños J-E. An epidemiological comparison of pain in the general population of Catalonia (Spain). *Pain* 1999;83:9-16.
79. Rattberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain* 1989;37:215-22.
80. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
81. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Estadísticas de mortalidad. 2005. México; www.inegi.gob.mx

82. Brian RL, Edwards TW. Management of acute Pain: A practical Guide. Task Force on acute Pain. International Association for the Study of Pain (IASP) 1992 IASP Publications Seattle.
83. Baron D, Fraser P. Medical application of taxonomic methods. *BMJ* 1968;24:236-240.
84. McCahon SB, et al. Self-Report and Pain Behavior Among Patients With Chronic Pain *Clin J Pain* 2005; 21(3): 223-31.
85. Clark WC, Yang JC, Tsui SL, et al. Unidimensional pain rating scales: a multidimensional affect and pain survey (MAPS) analysis of what they really measure. *Pain* 2002;98(3):241-7.
86. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30:191-197.
87. Ayhan I.H.; R.K. Turker; M. Melli. "A new method for the rapid measurement of analgesic activity in rabbits". *Arch Int Pharmacodyn* 1983; 262:215 220.
88. Otsuki T.; H. Nakahama; H. Niizuma; J. Suzuki. "Evaluation of the analgesic effects of capsaicin using a new rat model for tonic pain". *Brain Res* 1986; 365:235 240.
89. Okuda K.; H. Nakahama; H. Miyakawa; K. Shima. "Arthritis induced in cat by sodium urate: a possible animal model for tonic pain". *Pain* 1984; 18:287 297.
90. Pizziketti RJ, NS Pressman, EB Geller, A Cowan, MW Adler. "Rat cold water tail flick: a novel analgesic test that distinguishes opioid agonists from mixed agonist antagonists". *Eur J Pharmacol* 1985; 119:23 29.
91. Costa C. M., Suter P., Gybels J. and Hees V. J. "Adjuvant-induced arthritis in rats: a possible animal model of chronic pain". *Pain* 1981; 10:173 185.
92. Dubuisson D.; S.G. Dennis. "The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats". *Pain* 1977; 4:161 174.
93. Bennett GJ. Evidence from animal models on the pathogenesis of peripheral neuropathy and its relevance for pharmacotherapy In: *Towards a New Pharmacotherapy of pain: Beyond Morphine*. New York Wiley 1991; 365-380.
94. López Muñoz FJ, Salazar LA, Castañeda Hernández G and Villarreal J.EC. "A new model to assess analgesic activity: pain-induced functional impairment in the rat (PIFIR)". *Drug Dev Res* 1993; 28:169 175.
95. Randall LO, Selitto JJ. "A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue". *Arch Int Pharmacodyn* 1957; III (4):409 419.

96. Covino B.G, Dubner R, Gybels J, Kosterlitz H.W, Liebeskind J.C, Sternbach R.A, Vyklicky L, Yamamura H, Zimmermann M. Ethical standards for investigations of experimental pain in animals. *Pain* 1980; 9:141-143.
97. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16:109-110.
98. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms. A new theory. *Science* 1965;150:971-982.
99. Schaible HG, Richter F. The pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:237–43.
100. Clifford J. Wolf, Salter W. Michael Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000 June; 288: 1765
101. Liang Y-F, Haake B, Reeh PW. Sustained sensitization and recruitment of rat cutaneous nociceptors by bradykinin and a novel theory of its excitatory action. *J Physiol* 2001;532:229–39.
102. Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, et al. Functional attributes discriminating mechanoinsensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1999;19:10184– 90.
103. Schaible H-G, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993;55: 5 –54.
104. Coderre J Terence, Kats Joel, Vaccarino L. Anthony and Melsack Ronald. Contribución of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
105. Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiología y en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Neurol* 2002; 35: 1037-1048.
106. Coderre, T.J. and Melzack, R., The role of NMDA -receptor-operated calcium channels in persistent nociception after formalin -induced tissue injury, *J. Neurosci. Lett.*, 1999;2b: 3671-3675.
107. Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, et al. Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia. *Brain Res* 1994; 639:283-299.
108. Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy . *N Engl J Med* 2003;348:1243-55.
109. Malberg A.and Yask T. Hiperalgesia mediated by spinal Glutamate or substance P receptor blocked by spinal ciclooxigenaser Comparison inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-1279
110. Dickenson A. A cure for wind-up:NMDA receptor antagonists as potential analgesics *TIPS* 1990;11:307-309.
111. Eaton, S.A. and Salt, T.E., Thalarnic NMDA receptors and nociceptive sensory synaptic transmission, *Neurosci. Lett.* 1990; 110: 297-302

112. Urban MO, Smith DJ, Gebhart G. Involvement of spinal CCK-B receptors in mediating neurotensin hyperalgesia from the medullary nucleus raphe magnus in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:90-96
113. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355– 474.
114. Oku, R., Satoh, M. and Takagi, H., Release of substance P from spinal dorsal horn is enhanced in polyarthritic rats, *Neurosci. Lett.* 1987; 74: 315-319.
115. Kuraishi, y., Hirota, N., Sato, Y., Hino, Y., Satoh, M. and Takagi, H., evidence that substance P and somatostatin transmit separate information related to pain in the spinal dorsal horn, *BrainRes.* 1985;325: 294-298.
116. Willcockson, W.S., Chung, J.M., Hori, y., Lee, K.H. and Willis W.D., Effects of iontophoretically released peptides on primate spinothalamic tracts cells, *J. Neurosci.*,-1984; 4: 741-750.
117. Morton, C.R. and Hutchinson, W.D., Release of sensory neuropeptides in the spinal cord: studies with calcitonin gene-related peptide and galanin, *Neuroscience.* 1990; 31: 807-815 3. Woolf CJ, Chong MS. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379
118. Cameron, AA, Cliffer KD, Dougherty PM, Willis WD and Carlton SM. Changes in lectin, GAP-43 and neuropeptide staining in the rat dorsal horn following experimental peripheral neuropathy. *Neurosci. Lett.* 1991; 131: 249-252
119. Skilling, S.R, Harkness, D.H. and Larson, A.A., Experimental peripheral neuropathy decrease the dose of substance P required to increase excitatory amino acid release in the CSF of rat spinal cord, *Neurosci. Lett.* 1992b; 135: 92-96
120. Dougherty, P.M. and Willis, W.D., Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined microiontophoretic application of N- Methyl-D-aspartic acid and substance P, *Faino* 19918; 47: 85-93
121. Mjellen-Joly N, Lund A, Berge OG and Hole K. Intrathecal co- administration of substance P and NMDA augments nociceptive responses in the formalin test. *Pain* 1992; 51: 195-198.
122. McFarlane S, Holt CE. Growth factors: a role in guiding axons? *Trends Cell Biol* 1997;7:424-30
123. Berninger B, Poo M. Fast actions of neurotrophic factors. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:324-30.
124. Lewin GR, Barde YA. Physiology of neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:289-317.
125. Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18:223-53.
126. Chao MV. The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiol* 1994; 25:1373-85.

127. Trupp M, Scott R, Whittemore SR, Ibanez CF. Ret-dependent and independent mechanisms of glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in neuronal cells. *J Biol Chem* 1999;274:20885-94.
128. Averill S, McMahon SB, Clary DO, Reichardt LF, Priestley JV. Immunocytochemical localization of trkA receptors in chemically defined subgroups of adult rat sensory neurons. *Eur J Neurosci* 1995;7:1484-94.
129. Vulchanova L, Riedl MS, Shuster SJ, Buell G, Surprenant A, et al. Immunohistochemical study of the P2X2 and P2X3 receptor subunits in rat and monkey sensory neurons and their central terminals. *Neuropharmacology* 1997;36:1229-42.
130. Burnstock G. P2X receptors in sensory neurones. *Br J Anaesth* 2000;84:476-88.
131. Stucky CL, Lewin GR. Isolectin B(4)-positive and -negative nociceptors are functionally distinct. *J Neurosci* 1999;19:6497-505
132. Ramer MS, Bradbury EJ, Michael GJ, Lever IJ, McMahon SB. Glial cell line-derived neurotrophic factor increases calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in sensory and motorneurons in vivo. *Eur J Neurosci* 2003;18:2713-21.
133. Zwick M, Davis BM, Woodbury CJ, Burkett JN, Koerber HR, Simpson JF, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor is a survival factor for isolectin B4-positive, but not vanilloid receptor 1-positive, neurons in the mouse. *J Neurosci* 2002;22:4057-65.
134. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 2002; 82: 981–1011.
135. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000;288:306– 13.
136. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000;405:183– 7.
137. Papapoutian A, Peier AM, Story GM, et al. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nature Rev* 2003;4:529–39.
138. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol* 1999;61:835– 56.
139. Brock JA, McLachlan EM, Belmonte C. Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in guinea-pig cornea. *J Physiol* 1998;512:211– 7.
140. Akopian AN, Souslova V, England S, et al. The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. *Nat Neurosci* 1999;2:541 – 8.

141. Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:839–45.
142. Herbert MK, Holzer P. Neurogenic inflammation I. Basic mechanisms, physiology and pharmacology. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:314– 25.
143. Herbert MK, Holzer P. Neurogenic inflammation II. Pathophysiology and clinical. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002;37:386–94.
144. Matucci Cerinic M, Generini S, Partsch G, et al. Sensory control of local immunity in inflamed joint. *Reg Immunol* 1995;18:410–3.
145. Boudard F, Bastide M. Inhibition of mouse T cell proliferation by CGRP and VIP: effects of these neuropeptides on IL-2 production and cAMP synthesis. *J Neurosci Res* 1991;29:29– 41.
146. Brain SD, Cambridge H, Hughes SR, et al. Evidence that CGRP contributes to inflammation in the skin and in joints. *Ann N Y Acad Sci* 1992;165:412– 9.
147. Azzolina A, Bongiovanni A, Lampiasi N. Substance P induces TNF-alpha and IL-6 production through NF kappa B in peritoneal mast cells. *Biochim Biophys Acta* 2003;1643:75– 83.
148. Graham GJ, Stevens JM, Page NM, et al. Tachykinins regulate the function of platelets. *Blood* 2004;104:1058– 65.
149. Nillson J, von Euler AM, Dalsgaard CJ. Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K. *Nature* 1985;315:61–3.
150. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686– 8.
151. Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993;260:1130-2
152. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation* 1995; 2: 241–8.
153. Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues. *Histol Histopathol* 2002; 17: 273–88.
154. Ladorola, M.J., Douglass, J., Civelli, O. and Naranjo, J.R, Differential activation of spinal cord dynorphin and enkephalin neurons during hyperalgesia: evidence using cDNA hybridization, *Brain Res.* 1988; 455: 205-212.

155. Dubner, R. and Ruda, M.A., Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.* 1992; 15: 96-103.
156. Povlishock JT, Erb DE, Astrue J. Axonal response to traumatic brain injury: reactive axonal change, deafferentation, and neuroplasticity. *Neurotrauma.* 1992 Mar; Supl 1: S159-200
157. Erb DE, Povlishock JT. Neuroplasticity following traumatic brain injury: a study of Gabaergic terminal loss and recovery in the cat dorsal lateral vestibular nucleus. *Exp. Brain. Res.* 1991; 83 (2): 253-67
158. Verhaggen J, Oestricher AB, Grillo M, Khew Goodgall YS, Gispens WH, Margulis FL. Neuroplasticity in the olfactory system: differential effects of central and peripheral lesions of the primary olfactory pathway on the expression of B-50/ Gap 43 and the olfactory marker protein. *J. Neuroscience Res.* 1990 May; 26(1) 31-44
159. Torneck CD, Kwan CL, Hu JW. Inflammatory lesions of the tooth pulp induce changes in brainstem neurons of the rat trigeminal subnucleus oralis. *J. Dent. Res.* 1996 Jan; 75 (1): 553-64
160. Hardy JD, Woolf HG, Goodell H. Experimental evidence of the nature of cutaneous hyperalgesia. *J. Clin. Invest.* 1950; 29: 115-140
161. Bjurholm A, Kreicbergs A, Ahmed M, et al. Noradrenergic and peptidergic nerves in the synovial membrane of the Sprague-Dawley rat. *Arthritis Rheum* 1990;33:859– 65.
162. Hanesch V, Heppelmann B, Schmidt RF. Substance P and CGRP immunoreactivity in primary afferent neurons of the cat's knee joint. *Neuroscience* 1991;45:185– 94.
163. Marshall KW, Theriault E, Homonko DA. Distribution of substance P and CGRP immunoreactivity in the normal feline knee. *J Rheumatol* 1994;21:883– 9.
164. Bowker RM, Sonea IM, Vex KB, et al. Substance P innervation of equine synovial membranes: joint differences and neural and non neural receptor localization. *Neurosci Lett* 1993; 164:76– 80.
165. Heppelmann B. Anatomy and histology of joint innervation. *J Peripher Nerv Syst* 1997;2: 5 –16.
166. Hanesch U, Heppelmann B, Schmidt RF. Quantification of cat's articular afferents containing calcitonin gene-related peptide or substance P innervating normal and acutely inflamed knee joints. *Neurosci Lett* 1997;233:105– 8.
167. Fortier LA, Nixon AJ. Distributional changes in substance P nociceptive pattern fibers in naturally osteoarthritic articulations. *J Rheumatol* 1997;24:524– 30.
168. Bulling DG, Kelly D, Bond S, et al. Adjuvant-induced joint inflammation causes very rapid transcription of beta-preprotachykinin and alpha-CGRP genes in innervating sensory ganglia. *J Neurochem* 2001;77:372– 82.

169. Cruwys SC, Kidd BL, Mapp PI, et al. The effects of CGRP on formation of intrarticular oedema by inflammatory mediators. *Br J Pharmacol* 1992;107:116–9.
170. Matucci Cerinic M, Generini S, Partsch G, et al. Sensory control of local immunity in inflamed joint. *Reg Immunol* 1995;18:410–3.
171. Green PG, Basbaum AI, Levine JD. Sensory neuropeptides interactions in the production of plasma extravasation in the rat. *Neuroscience* 1992;50:745–9.
172. Ahmed M, Bjurholm A, Schultzberg M, et al. Increased levels of substance P and CGRP in rat adjuvant arthritis. A combined immunohistochemical and radioimmunoassay analysis. *Arthritis Rheum* 1995;38:699–709.
173. Pereira da Silva JA, Carmo Fonseca M. Peptide containing nerves in human synovium: immunohistochemical evidence for decreased innervation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1592–9.
174. Imai S, Tokunaga Y, Konttinen YT, et al. Ultrastructure of the synovial sensory peptidergic fibres is distinctively altered in different phases of adjuvant arthritis in rats. Ultramorphological characterisation combined with morphometric and immunohistochemical study for substance P, calcitonin gene related peptide, and protein gene product 9.5. *J Rheumatol* 1997; 24:2177–87.
175. Heppelmann B, Pawlak M. Sensitisation of articular afferents in normal and inflamed knee joints by substance P in the rat. *Neurosci Lett* 1997;223:97–100.
176. Arnalich F, de Miguel E, Perez-Ayala C, et al. Neuropeptides and IL-6 in human joint inflammation. Relationship between intrarticular substance P and IL-6 concentrations. *Neurosci Lett* 1994;170:251–4.
177. Tanabe T, Otani H, Mishima K, et al. Mechanisms of oxyradical production in substance P stimulated rheumatoid synovial cells. *Rheumatol Int* 1996;16:159–67.
178. Levine JD, Dardick SJ, Basbaum AI, et al. Reflex neurogenic inflammation. I. Contribution of the peripheral nervous system to spatially remote inflammatory responses that follow injury. *J Neurosci* 1985;5:1380–6.
179. Mapp PI, Kidd BL, Gibson SJ, et al. Substance P-, calcitonin gene-related peptide- and C-flanking peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibres are present in normal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis. *Neuroscience* 1990;37:143–53.
180. Appelgren A, Appelgren B, Eriksson S, et al. Neuropeptides in temporomandibular joints with rheumatoid arthritis: a clinical study. *Scand J Dent Res* 1991;99:519–21.

181. Brain SD, Cambridge H, Hughes SR, et al. Evidence that CGRP contributes to inflammation in the skin and in joints. *Ann N Y Acad Sci* 1992;165:412– 9.
182. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000;405:183– 7.
183. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol* 1999;61:835– 56.
184. Rang H, Bevan S, Dray A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurones. *Br. Med Bull.* 1991;47:534-548.
185. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal non-steroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in rat. *J Pharmacol. Exp. Ther* 1992;263:136-139.
186. Vanegas H, Schaible H-G. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol* 2001;64:327– 63.
187. Vasquez E, B7r K-J, Ebersberger A, et al. Spinal prostaglandins are involved in the development but not the maintenance of inflammation-induced spinal hyperexcitability. *J Neurosci* 2001;21:9001–8.
188. Gautron M, Guilbaud G. Somatic responses of ventrobasal thalamic neurones in polyarthritic rats. *Brain Res* 1982;237:459–71.
189. Lamour Y, Willer JC, Guilbaud G. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sm I cortex of the arthritic rat. *Brain Res* 1983;273:183– 7.
190. Schaible H-G, Ebersberger A, Segond von Banchet G. Mechanisms of pain in arthritis. *Annu NY Acad Sci* 2002;966:343–54.
191. Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience* 2002; 112: 23–38.
192. McKay SM, McLachlan EM. Inflammation of rat dorsal root ganglia below a mid-thoracic spinal transection. *Neuroreport* 2004; 15: 1783–6.
193. Fundytus ME. Glutamate receptors and nociception. *CNS Drugs* 2001;15:29– 58.
194. Viviani B, Bartesaghi S, Goardoni F et al. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci* 2003; 23: 8692–700.
195. Foo H. y Mason P. (2003) Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Medicine Reviews.* 2003;(7) 2:145-154. 20. Landis CA, Robinson
196. Pesschanski M, Besson JM: A spino-reticulo-thalamic pathway in the rat: an anatomical study with reference to pain transmission. *Neuroscience* 1984; 12:165-78.

197. Landis CA, Robinson CR, Levine JD : Sleep fragmentation in the arthritic rat. *Pain* 1988; 34:93-9.
198. Menetrey D. Besson JM. Electrophysiological characteristics of dorsal horn cells in rats with cutaneous inflammation resulting from chronic arthritis. *Pain* 1982; 13:343-64.
199. Hicks RA, Coleman DD, Ferrante F, Sahatijian M, Hawkins J. Pain thresholds in rats during recovery from REM sleep deprivation. *Percept Mot Skills* 1979; 48:687-90.
200. Kundermann B., Sernal J., Tobias M., Krieg J. y Lautenbacher S. (2004) Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosomatic Medicine* 66:932-937.
201. Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, et al. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;248:1269– 75.
202. Ramer MS, Kawaja MD, Henderson JT, Roder JC, Bisby MA. Glial over expression of NGF enhances neuropathic pain and adrenergic sprouting into DRG following chronic sciatic constriction in mice. *Neurosci Lett* 1998; 251: 53–6.
203. Meller ST, Dyskstra C, Grzybycki D, Murphy S, Gebhart GF. The possible role of glia in nociceptive processing and hyperalgesia in the spinal cord of the rat. *Europharmacology* 1994; 33: 1471–8.
204. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19: 312–8.
205. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24:450–5.
- 206 Perea G, Araque A. Communication between astrocytes and neurons: a complex language. *J Physiol* 2002; 96: 199–207.
- 207 Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 973–85.
208. Milligan ED, Twining C, Chacur M et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23: 1026–40.
209. Ledebor A, Sloane E, Chacur M, Milligan ED, Maier SF, Watkins LR. Selective inhibition of spinal cord microglial activation attenuates mechanical allodynia in rat models of pathological pain. *Proc Soc Neurosci* 2003; 29: 345.

210. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003; 424: 778–83.
211. Bezzi P, Gundersen V, Galbete JL et al. Astrocytes contain a vesicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate. *Nat Neurosci* 2004; 7: 613–20.
212. Maier SF, Wiertelak EP, Martin D, Watkins LR. Interleukin-1 mediates the behavioral hyperalgesia produced by lithium chloride and endotoxin. *Brain Res* 1993; 623: 321–4.
213. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 222–34.
214. Morgan JJ. and CurTan T. Stimulus transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes, *Trends Neurosci.* 1989; 12: 459–462.
215. Draisci G and Ladorola MJ. Temporal analysis of increases in c-fos, preprodynorphin and preproenkephalin mRNA in rat spinal cord, *Mol. Brain Res.* 1989; 6: 31-37.
216. Noguchi K, Dubner R and Ruda MA. Pre pro enkephalin mRNA in spinal dorsal horn neurons is induced by peripheral inflammation and is co-localized with Fos and Fos-related proteins, *Neuroscience.* 1992; 46: 561-570.
217. Dardick SJ, Basbaum AI, Levine JD: The contribution of pain to disability in experimentally induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1017-22
218. Moldofsky H: Sleep influences on regional and diffuse pain syndromes associated with osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*;1989 Sup 2 18-21.
219. Moldofsky H, Lue FA, Saskin P: Sleep and morning pain in primary osteoarthritis. *J Rheumatol*; 1987;14(1) 124-8.
220. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL: Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome: relationship to pain, life stress, and sleep disturbance. *Arthritis and Rheumatism*; 1990 33 (8) 1279-83.
221. Haythornthwaite JA, Hegel MT, Kerns RD: Development of a sleep diary for chronic pain patients. *J. Pain Symptom Manage.* 1991; 6(2) 65-72.
222. Meguro K. Ueda M, Yamaguchi T. Sekita Y, Yamazaki H, Oikawa Y. Kikuchi Y. Matsuzawa T. Disturbance in daily sleep/wake patterns in patients with cognitive impairment and decreased daily activity. *J Am Geriatr Soc.* 1990; 38(11) 1176-82.

223. Mitler MM, Gujavarty S, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patient's with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;53:658-661.
224. Drewes M y Arendt-Nielsen L Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities a review. *Sleep Research Online*. 2001; 4(2): 67-76.
225. Lentz M, Landis C, Rothermel J, Shaver J. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol*. 1999;26:1586-1592
226. Mahowald ML; Mahowald MW. 2 Nighttime sleep and daytime functioning (somnolencia and fatigue) in less well-defined chronic rheumatic diseases with particular reference to the 'alpha-delta NREM sleep anomaly. *Sleep Medicine*. 2000;1(3):195-207.
227. Benca R, Ancoli-Israel S. and Moldofsky H. Special considerations in insomnia diagnosis and management: depressed, elderly and chronic pain populations. 2004. *J Clin Psychiatry*. 65(8): 26-35.
228. Hunt SP, Pini A and Evan G. Induction of C-fos -like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation, *Nature*. 1987; 328: 632-634.
229. Chi SI, Levine JD and Bausbaum AI. Time course of peripheral neuroma-induced expression of fos protein immunoreactivity in the spinal cord of rats and effects of local anesthetics, *Soco Neurosci. Abst*. 1990; 16: 566.
230. Herdegen T, Leah JD, Manisali A, Bravo R and Zimmermann M, C-JUN-like immunoreactivity in the CNS of the adult rat: basal and trans synaptically induced expression an immediate-early gene. *Neuroscience*. 1991; 643-654
231. Presley RW, Menétrey D, Levine JD. and Bausbaum AI. Systemic morphine suppress noxious stimulus-evoked fos protein-like immunoreactivity in the rat spinal cord, *J. Neurosci*. 1990;10:323-335.
232. Morgan, J.J. and CURTan, T., Stimulus transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes, *Trends Neurosci*. 1989;12: 459~462.