



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. O.D.

MIDAZOLAM COMO ADYUVANTE DEL CONTROL
DEL DOLOR POSTOPERATORIO, EN LA ANESTESIA
INTRATECAL Y EPIDURAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. CARLOS ALBERTO ESPINOSA DE LA ORTA

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE ALEJANDRO CORTÉS LÓPEZ
MÉDICO ANESTESIOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ANESTESIOLOGÍA

TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA:

DR. JOSÉ C. ÁLVAREZ VEGA

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA:

DR. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS



MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Heberto Muñoz Cuevas
Jefe del Servicio de Anestesiología
Del Hospital General de México.

Dr. Jorge Alejandro Cortes López
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología
Del Hospital General de México.
ASESOR DE TESIS

Dr. José C. Alvarez Vega
Titular del Curso de Anestesiología
Del Hospital General de México.

M.C. Carlos Alberto Espinosa de la Orta
Anestesiología

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que con sus consejos y apoyo, sirvieron de guía para finalizar mi más grande meta.

A mi esposa, compañera inseparable que sacrifico su tiempo a mi lado, para que pudiera realizar este esfuerzo.

Al doctor Cortés, que con su gran experiencia y conocimientos me impulso y guió para poder realizar y poner fin a mi tesis.

ÍNDICE.

Introducción.	1
Antecedentes.	2
Anatomía de la columna vertebral.	2
Vértebra tipo.	3
Vértebra cervical típica.	3
Axis: c2.	4
Vértebra prominente (vertebra prominens): c7.	4
Vértebras torácicas o dorsales.	4
Vértebras lumbares.	4
Sacro.	4
Coccix.	5
Articulaciones de la columna vertebral.	5
Discos intervertebrales.	6
Irrigación sanguínea de la columna vertebral.	7
Médula espinal.	7
Sección transversal de la médula espinal.	8
Meninges espinales.	8
Limites del espacio epidural:	9
Irrigación sanguínea de la médula espinal.	9
Fisiología de la vía espinal.	10
Duramadre.	11
Aracnoides.	11
Piamadre.	11
Líquido cefalorraquídeo.	12
Distribución farmacológica en la médula espinal.	12
Dolor crónico.	14
Dolor somático.	14
Dolor agudo.	14
Dolor neuropático.	14
Criterios de clasificación del dolor.	15
Sistemas periféricos: nociceptores.	16
Nociceptores cutáneos.	16
Nociceptores musculares y articulares.	17
Nociceptores viscerales.	17
Aferencias nociceptivas al snc. (neuronas de primer orden).	18
Neuronas nociceptivas de la medula espinal. (neuronas de segundo orden).	19
Neuronas de clase II (ard).	19
Neuronas de clase III (nr).	19
Interneuronas intrínsecas espinales.	19
Vías ascendentes.	20
Mecanismos talamo-corticales.	21
Modulación inhibitoria de la nocicepcion.	22
Neuroquímica.	22
Mecanismos de activacion y modulacion de los nociceptores.	23
Transmisión del estímulo nociceptivo.	25
Vías ascendentes de conducción del dolor.	25
Integración cortical.	26
Modulación de la transmisión dolorosa.	26
Modulación periférica.	26
Modulación espinal.	26
Modulación supraespinal.	27
Evaluacion del paciente con dolor.	27
Complicaciones del dolor postoperatorio.	27
Tratamiento del dolor postoperatorio.	29
Midazolam.	33
Uso de midazolam vía peridural e intratecal.	43
Midazolam y modulación del dolor.	44
Conclusiones.	45
Bibliografía.	46

INTRODUCCIÓN.

En anestesiología, el manejo del dolor, usualmente se realiza en el contexto peri operatorio. Diversos grupos de consenso, nacionales e internacionales, han propuesto una serie de recomendaciones para alcanzar este objetivo; las cuales, se sustentan en la evidencia literaria existente. Se debe tener en consideración, que cualquier plan de tratamiento, requiere de planeación, así como, de la evaluación periódica detallada, misma que debe basarse, en las respuestas particulares de cada individuo. Los cambios dinámicos en la condición del paciente, pueden modificar los requerimientos analgésicos después de la cirugía. Por tal motivo, la educación del personal médico y paramédico, así como de los familiares del paciente, sobre el manejo de la analgesia y el reporte del dolor, son indispensables para un control eficiente del mismo; de igual forma que contribuyen a la disminución de riesgos y ayudan a la identificación temprana de efectos adversos¹⁻⁴.

Otorgar una excelente calidad analgésica en el periodo postoperatorio, es importante ya que mejora las condiciones generales del paciente, así como, la función pulmonar en pacientes con cirugía de abdomen alto, disminuye las complicaciones cardiovasculares peri operatorias, además de permitir la movilización temprana de los pacientes y el retorno de la función intestinal lo que conduce a una estancia hospitalaria más corta.^{1,2}

Con la finalidad de controlar el dolor agudo en un paciente postoperado se recurre a múltiples opciones analgésicas, tomando en cuenta que el dolor postoperatorio es somático y visceral. Se ha recurrido a una diversidad de opciones farmacológicas, tanto de analgésicos opioides, como analgésicos no opioides, anestésicos locales y benzodiacepinas. ^{3,4}; etc. En el intento por disminuir las dosis de los medicamentos empleados durante la anestesia y analgesia, se ha conducido al empleo de administración intratecal y de infusiones epidurales, mezclando anestésicos locales, opioides y benzodiacepinas entre otros, ya que al combinarse sus efectos, son sinérgicos lo que permite disminuir las dosis de dichas drogas, así como minimizar los efectos colaterales.⁵ Las técnicas de infusión continua tienen la finalidad de proporcionar al paciente una analgesia más potente, duradera y selectiva.

El uso de fármacos no opioides, como las benzodiacepinas por vía intratecal y/o peridural con la finalidad de brindar analgesia, se basa en el hecho de que estos medicamentos y especialmente el midazolam, producen dicha analgesia mediada por complejos receptores benzodiacepinicos GABA localizados en la medula espinal, señalando que el GABA tiene efecto neuromodulador inhibiendo la sustancia gris preacueductal, teniendo repercusiones en las funciones de analgesia y nocicepción.^{13, 14}

ANTECEDENTES.

La historia de la anestesia intratecal y epidural ha discurrido en paralelo a la de la anestesia general. Así como se consideró al éter como el primer anestésico moderno al ser usado por Morton en 1846, Bier hizo historia utilizando cocaína intratecal en 1898.

La primera reseña publicada de uso de opioides en una anestesia raquídea se debe a un cirujano rumano, Racoviceanu-Pitesti que presentó su experiencia en París en 1901. Behar y cols. publicaron el primer artículo de uso de morfina epidural para tratamiento del dolor en "The Lancet" en 1979. Ha pasado casi un siglo hasta conseguir la utilización rutinaria de opioides vía espinal como tratamiento analgésico intra y postoperatorio, del trabajo de parto y del dolor crónico, a la vez de que cada día se van empleando otros fármacos para lograr estos mismos objetivos, como es el uso de midazolam 1.

La administración epidural e intratecal de opiodes y benzodicepinas (midazolam) se ha convertido en una práctica común en nuestros días y en parte se ha asumido que cualquier opioide localizado en el espacio epidural o intradural, producirá una analgesia selectiva espinal superior a la conseguida por cualquier otra vía de administración. Desafortunadamente esto no es así, y el uso de algunos agentes por vía espinal no supera a su efecto por vía intravenosa (i.v.) por lo que se recurre a la administración en conjunto de otros fármacos como el midazolam con el propósito de que estos interactúen entre si y lograr un mejor control del dolor postoperatorio, tan importante en nuestros días. En la década de los años 70 se identificaron los receptores opioides espinales y se creyó que la analgesia producida no tenía techo, y que estaba ausente de los efectos secundarios de la vía sistémica. Desgraciadamente tras varios fallecimientos se comprobó que los opioides pueden alcanzar los centros superiores cerebrales y causar secundarismos de igual manera, al difundir rostralmente a través del LCR o mediante su redistribución vía sanguínea. Por lo que en un intento de disminuir estos efectos se recurrió a la administración en conjunto de otros fármacos, como las benzodicepinas (midazolam), actuando sobre otro tipo específico de receptores. Para utilizarlos dentro de un margen de seguridad se debe elegir la vía espinal apropiada (epidural o intradural) y la dosis adecuada para cada paciente.

ANATOMÍA.

Anatomía de la Columna Vertebral.

La columna vertebral del hombre es un mecanismo muy dúctil, rígido, fuerte, elástico y flexible, que sostiene la cabeza, el tórax, y los miembros superiores.

Esta formada por una serie de vértebras unidas por discos intervertebrales cartilaginosos.

La columna vertebral esta constituida por **33 vértebras**:

Cervicales:	7
Dorsales:	12
Lumbares:	5
Sacras:	5 (fusionadas).
Coccígeas:	4 (fusionadas).

El conducto raquídeo, esta formado por la unión de los agujeros vertebrales sucesivos en cada hueso, por los ligamentos y discos que los unen.

La columna vertebral fetal esta curvada en forma de " C "; esta curva origina la llamada "**curva primaria** ", que permanecerá en el adulto en las regiones dorsal y sacrocóccigea y de forma secundaria se produce una extensión que da lugar a una lordosis llamada "**curva secundaria** " de las regiones cervical y lumbar.

Formando así de esta manera una "**S** " *italica*, en la que se diferencian 4 curvas:

Curva cervical: Convexidad anterior.
Curva torácica: Convexidad posterior.
Curva lumbar: Convexidad anterior.
Curva sacro coccígea: Convexidad posterior.

Vértebra Tipo.

Aunque las vértebras muestran diferencias regionales características, una vértebra típica esta constituida por un *cuerpo* (anterior) y un *arco neural* (posterior).

A su vez el arco neural esta constituido por unos *pediculos* (laterales) y unas *láminas* (posteriores).

Los pediculos presentan escotaduras superiores e inferiores de forma que los pediculos adyacentes están separados por un *agujero de conjunción* (foramen intervertebrale), que permite el paso de los *nervios segmentarios*.

Los nervios segmentarios son 31:

Cervicales: 8
Dorsales: 12
Lumbares: 5
Sacros: 5
Coccígeo: 1

“Los siete primeros nervios craneales emergen por encima de la vértebra cervical correspondiente; los nervios restantes emergen por debajo “.

La apófisis transversa nace en la unión del pediculo con la lámina extendiéndose lateralmente a cada lado. Las láminas se fusionan posteriormente constituyendo la *apófisis espinosa*.

Las apófisis articulares se originan de las caras superior e inferior de cada lámina.

La superficie articular superior de estas apófisis se sitúa en su cara posterior; la superficie articular inferior es anterior.

La porción de la lámina que queda situada entre las caras articulares superior e inferior de cada lado se denomina *pedículo ínter auricular* (pars inter-articularis).

Vértebras Cervicales.

Vértebra Cervical Típica.

Su característica distintiva, es la presencia de un **agujero transversario** situado en la apófisis transversa.

Este agujero permite el paso de la arteria vertebral (excepto en C7), así como de sus venas acompañantes y nervios simpáticos.

El cuerpo vertebral presenta unos pequeños labios a ambos lados de la cara superior, con sus correspondientes superficies biseladas en la cara inferior.

Las denominadas **articulaciones neurocentrales (de Luschka) o uncovertebrales** son unas pequeñas articulaciones sinoviales que se establecen entre los cuerpos de las vértebras cervicales adyacentes solo a este nivel.

Las apófisis espinosas son bífidas y de pequeño tamaño, en tanto que las carillas articulares son relativamente horizontales.

Vértebra Cervical Típica.

Esta carece de cuerpo y se fusiona con el axis para constituir la *apófisis odontoides*.

Tiene una masa lateral a cada lado, con una cara articular superior que se articula con los cóndilos del hueso occipital, en la articulación atlantooccipital, además de una cara articular inferior que se articula con el axis, en la articulación atlantoaxial.

El *arco anterior* del atlas presenta una tuberosidad en su superficie anterior y una superficie articular posterior que se articula con la apófisis odontoides.

El arco posterior presenta un *surco excavado* por detrás de la masa lateral, *correspondiente a la arteria vertebral* en su trayecto hacia el agujero magno.

Axis: C2.

La *apófisis odontoides*, corresponde al cuerpo del atlas, no soporta el peso de la cabeza.

El axis (al igual que el atlas), presenta una *gran masa lateral a cada lado que transmite el cuerpo del cráneo a los cuerpos vertebrales del resto de la columna.*

Estas masas laterales, a cada lado de la apófisis odontoides, presentan unas caras articulares inclinadas que intervienen en la articulación atlantoaxial.

Vértebra Prominente (Vertebra Prominens): C7.

Este nombre deriva de su apófisis espinosa, que es muy larga, prominente, no bífida.

Su agujero transversario es muy pequeño o inexistente; normalmente solo permite el paso de las *venas vertebrales*.

Vértebras Torácicas o Dorsales.

Presentan superficies articulares en las caras laterales de los cuerpos vertebrales para articularse con las costillas.

Las vértebras torácicas de T2 a T10 poseen unas *semicarillas* superior e inferior a cada lado del cuerpo vertebral.

T1 presenta en la parte superior una cara articular completa e inferiormente una semicarilla.

T11 y T12 presentan una única carilla completa a nivel medio.

Existen también carillas articulares en la cara anterior de las apófisis transversas (que intervienen en las articulaciones costo transversas).

Las apófisis espinosas de las vértebras torácicas son largas e inclinadas inferiormente.

Las superficies de las apófisis articulares son relativamente verticales.

Vértebras Lumbares.

Los cuerpos vertebrales son de mayor tamaño y las apófisis espinosas son: largas, fuertes, rectas y horizontales.

Las carillas articulares se orientan entre sí en el plano longitudinal.

Las apófisis transversas de L1 a L4, presentan forma de espátula y van incrementando su tamaño en las vértebras inferiores.

Las apófisis transversas de L5 son de menor longitud, pero más fuertes y piramidales; a diferencia de las vértebras anteriores, *no nacen en la intersección del pedículo y en el propio cuerpo vertebral.*

Sacro.

Esta constituido por 5 vértebras fusionadas.

Tiene forma triangular con una superficie anterior cóncava. En su superficie pélvica la unión de los cuerpos vertebrales origina una masa central.

*El borde superior de esa masa central es la porción más anterior del sacro y se le denomina **promontorio o ángulo sacrovertebral.***

Tiene cuatro orificios anteriores a cada lado, que permiten el paso de los *nervios sacros anteriores primarios*.

A los lados de estos orificios se sitúan las *masas laterales del sacro*, cuyas caras anteriores superiores se denominan *aletas del sacro*.

En la superficie posterior las láminas vertebrales también se fusionan. *La fusión de las apófisis espinosas origina una cresta sacra media*.

Debido a la falta de fusión de las láminas de la vértebra S5 y a menudo también de la S4, se origina inferiormente una **escotadura sacra (hiatos sacralis)**, de tamaño variable en la línea media.

Las apófisis transversas son rudimentarias. Los *cuatro orificios sacros posteriores permiten el paso de las ramas posteriores de los nervios sacros*.

La escotadura sacra es atravesada por el 5to nervio sacro.

Lateralmente el sacro presenta una gran superficie articular denominada *superficie auricular*, que se articula con la pelvis en la articulación sacro iliaca.

Las diferencias anatómicas más importantes entre el sexo masculino y el femenino son entre otras:

1. La anchura del cuerpo vertebral S1 es menor que la aleta del sacro femenino, de mayor anchura en el hombre.
2. En la mujer la superficie articular de la vértebra S1 ocupa la longitud de 2 vértebras; en el hombre, la de 2 ½ vértebras.
3. La superficie anterior del sacro femenino es aplanada superiormente e inclinada hacia delante, inferiormente, pero en el hombre es uniformemente cóncava.

Cóccix.

Está constituido por cuatro vértebras fusionadas, que originan un hueso triangular que forma parte del suelo de la pelvis.

Articulaciones de la Columna Vertebral.

Aunque el movimiento de las vértebras individuales es muy pequeño, la sumación de todos es muy amplio, lo que permite un movimiento considerable de la columna vertebral en conjunto. El movimiento más amplio se realiza a nivel de las articulaciones atlantooccipital y en las articulaciones cervicotorácica y toracolumbar.

Las articulaciones entre los cuerpos vertebrales se realizan mediante los **discos intervertebrales** y son articulaciones cartilaginosas secundarias. La superficie articular del cuerpo vertebral que se pone en contacto con el disco está recubierta de cartílago hialino.

Las pequeñas articulaciones sinoviales entre los cuerpos vertebrales, denominadas, **articulaciones neurocentrales** o **unco-vertebrales**, existen sólo en la región cervical.

Se articulan las **carillas articulares** de las apófisis pertenecientes a los arcos neurales vertebrales.

Son articulaciones de tipo sinovial, con una única cápsula recubriendo los bordes de la superficie articular. En la región cervical las cápsulas son más laxas que en la región torácica o lumbar.

La **articulación atlantooccipital** se realiza entre los cóndilos occipitales de ambos lados del agujero magno y la superficie articular superior del atlas y es de tipo sinovial. La membrana sinovial está envuelta por una cápsula fibrosa que se engrosa posterior y lateralmente. Además la articulación está reforzada por la membrana atlantooccipital anterior (desde el borde anterior del agujero magno hasta el arco anterior del atlas) y por la membrana atlantooccipital posterior (desde el borde posterior del agujero magno hasta el arco posterior del atlas). Estas articulaciones actúan como una sola, permitiendo la flexión y extensión (asentamiento de la cabeza) y cierto movimiento lateral.

La **articulación atlantoaxial** esta constituida por tres articulaciones:

Una pequeña articulación sinovial entre la superficie anterior del odontoides y la porción posterior del arco anterior del atlas.

Una articulación sinovial entre cada una de las masas laterales del atlas con el axis.

Estas articulaciones están reforzadas por:

El **ligamento occipitoaxoideo (membrana tectoria)**, que es la continuación superior del ligamento vertebral común posterior (longitudinale posterius), desde el axis hasta el borde anterior del agujero magno.

El **ligamento cruciforme**, con una banda transversa que se inserta en el atlas y una banda vertical por delante de la membrana tectoria, desde la porción posterior del cuerpo del axis hasta el borde del agujero magno.

Los **ligamentos occipitodontoides (apicis dentis y alaria)**, que unen el extremo de la apófisis odontoides con el borde del agujero magno.

La articulación atlantoaxial permite la rotación de la cabeza respecto al eje vertical y del atlas sobre el axis.

Las articulaciones sacroiliacas entre las superficies auriculares del sacro (así denominadas por su forma de oreja) y el ilion, a cada lado, son de tipo sinovial verdadero con, superficies articulares recubiertas de cartílago y con una cápsula sinovial. Las superficies articulares son irregulares, para un mejor acoplamiento entre ellas, lo que contribuye a la estabilidad de la articulación. La cápsula fibrosa está engrosada posteriormente por los densos ligamentos sacroiliacos, que son los más fuertes del organismo. Los **ligamentos accesorios** incluyen el **ligamento iliolumbar**, desde la apófisis transversa de la quinta vértebra lumbar hasta la cresta ilíaca y los **ligamentos sacrociático mayor (sacro-tuberale)** y **sacrociático menor (sacro-spinale)**, desde el sacro hasta la tuberosidad isquiática y hasta la espinal isquiática, respectivamente. Esta articulación permite un pequeño movimiento de rotación, con cierto aumento de la movilidad durante la gestación.

Discos Intervertebrales.

Los cuerpos vertebrales se articulan entre sí mediante discos de fibrocartílago, también denominados **ligamentos interóseos**, que se adhieren a las caras delgadas de cartílago que cubren las superficies articulares superiores e inferiores de los cuerpos vertebrales. En las regiones cervical y lumbar los discos tienen forma de cuña e intervienen en la lordosis de estas regiones; sin embargo, en la región dorsal estos discos son planos. El espacio total que ocupan los discos intervertebrales corresponde a la quinta parte de la altura total de la columna vertebral. Cada disco presenta un núcleo pulposo central, gelatinoso en los jóvenes, con la edad que adquiere consistencia más fibrosa. Está rodeado por un anillo de tejido fibroso muy fuerte. En su porción posterior el anillo es relativamente delgado; esta zona es la localización más frecuente de la ruptura de los discos que han degenerado.

Irrigación Sanguínea de la Columna Vertebral.

Los cuerpos vertebrales y estructuras asociadas están irrigadas por la arteria cervical ascendente y por las arterias segmentarias intercostales y lumbares.

El drenaje venoso de los cuerpos vertebrales se realiza mediante un par de venas basivertebrales que emergen de la superficie posterior del cuerpo y drenan en el plexo venoso vertebral interno, que, a su vez, drena en las venas segmentarias. Estas largas venas carentes de válvulas permiten el flujo de sangre procedente de otras vísceras a los cuerpos vertebrales, constituyendo una vía potencial de extensión de procesos patológicos (especialmente malignos) hacia los cuerpos vertebrales.

Médula Espinal.

La médula espinal se extiende desde el bulbo o médula oblongada, a nivel del agujero magno, hasta el cono terminal, distalmente. En el tercer mes de gestación ocupa toda la longitud del conducto raquídeo, pero debido a la mayor velocidad de crecimiento de la columna vertebral respecto a la médula, el cono Terminal se sitúa a nivel de la vértebra L3 en el nacimiento y a nivel del límite inferior de L1 ó en el límite superior de L2 a la edad de 20 años. El cono puede situarse incluso en un nivel superior durante la postura flexionada que se utiliza durante las mielografías.

Por debajo del cono Terminal se extiende una prolongación de la piamadre, que presenta la forma de un cordón delgado (el filum terminal). Se inserta en la cara posterior del primer segmento coccígeo.

De la médula espinal nacen 31 pares de nervios segmentarios a cada lado:

8	cervicales.
12	dorsales.
5	lumbares.
5	sacros.
1	coccígeo.

Aunque no existen signos visibles de segmentación en la superficie medular; la región medular de la que emerge un par de nervios raquídeos se denomina **segmento medular**. Cada nervio raquídeo nace a partir de una serie de raíces que se fusionan para constituir una raíz dorsal, con un ganglio de la raíz dorsal que conduce a los nervios sensoriales y a una raíz ventral, con los nervios motores y autónomos. Ambas raíces se reúnen en el agujero de conjunción para constituir el nervio raquídeo.

Los nervios raquídeos C1-C7 emergen por encima del pedículo de su vértebra correspondiente; los nervios restantes lo realizan por debajo de las mismas. Así, por ejemplo, el nervio C8 emerge por debajo del pedículo de la vértebra C7 (no existe vértebra C8) y el nervio L5 emerge por debajo del pedículo de la vértebra L5. Una vez que abandonan el conducto raquídeo, los nervios espinales se dividen en dos ramas, dorsal y ventral, cada una de las cuales conduce nervios motores y sensitivos.

Debido a la diferencia de longitud existente entre la médula y el conducto raquídeo, el segmento medular del que nace un nervio queda separado de su vértebra correspondiente y del orificio de salida. Así, los segmentos medulares de la región cervical inferior se encuentran situados a un nivel superior que su orificio de salida; los del tórax inferior, dos niveles por encima y los lumbares tres niveles por encima de sus orificios de salida.

De igual modo, las dilataciones del diámetro medular debidas al plexo braquial (C5-T1) y al plexo lumbosacro (L2-S3) aumentan las distancias interpedunculares a niveles superiores: C4-T2, máxima en C6 por el plexo braquial y T9-L1 (cono terminal) por el plexo lumbar.

Las raíces nerviosas presentan un recorrido descendente cada vez de mayor longitud desde la médula hasta su orificio de salida, en las regiones cervical, dorsal y lumbar. Las raíces lumbares, sacras y coccígeas que emergen por debajo del cono terminal (L1-L2) quedan envueltas por la duramadre hasta su límite inferior (S2) y se denominan **cola de caballo (cauda equina)**.

Sección Transversal de la Médula Espinal.

La médula espinal presenta una sección transversal ligeramente elíptica, con el diámetro mayor orientado de lado a lado. Presenta un surco intermedio anterior, muy profundo, que contiene la **arteria espinal anterior**. Existe un surco posterior más pequeño que se introduce en el interior de la médula formando un tabique intermedio posterior.

Presenta un **conducto endimario (canalis centralis)** que alberga LCR y se comunica superiormente con el cuarto ventrículo. Inferiormente se extiende 5-6mm dentro del filum terminal. Este conducto ocupa una posición central verdadera a nivel de la región lumbar inferior, pero se sitúa por delante de la línea media en las regiones cervical y torácica y por detrás de la línea media en la región del cono terminal. La dilatación del conducto endimario en el cono terminal mide 10mm de longitud y presenta sección transversa triangular, se le denomina **ventrículo terminal**.

Alrededor del conducto endimario existe una región con forma de "H" constituida por la sustancia gris, cuyas astas anteriores corresponden a los cuerpos celulares de las neuronas motoras y las astas posteriores, a las células de las vías sensitivas. En las regiones torácica y lumbar superior las astas laterales contienen los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas. En la periferia de la sustancia gris existe sustancia blanca medular, con largos fascículos ascendentes y descendentes. Los cordones posteriores (dorsales) situados entre las astas posteriores, presentan vías que transmiten las sensaciones de presión vibración posición postural, movimiento y tacto. Otras sensaciones son transmitidas por los cordones laterales hacia el tálamo (los fascículos espinotalámicos) y hacia el cerebelo (los fascículos espinocerebelares). Existen unos fascículos descendentes que se dirigen desde la corteza motora hasta las motoneuronas de las astas anteriores de la médula espinal (los fascículos piramidales), que también discurren por los cordones laterales de sustancia blanca. En los cordones anteriores también existen otras vías piramidales.

Meninges Espinales.

La médula espinal está recubierta por las tres capas meníngeas (piamadre, aracnoides y duramadre), como el encéfalo. Las tres capas se extienden a lo largo de las raíces nerviosas hasta los agujeros de conjunción.

La **piamadre** es la más próxima a la superficie medular y penetra en el surco anterior y posterior de la misma, tal como ocurre en la superficie encefálica. La piamadre está engrosada lateralmente entre las raíces nerviosas, originando un **ligamento dentado**, denominado así por las proyecciones dentadas que presenta y que se insertan en la duramadre de forma intercalada. Inferiormente la piamadre se engrosa por la presencia de cierta cantidad de tejido de la neuroglía, constituyendo el filum terminal.

La **aracnoides** recubre a la piamadre y origina un tabique intermedio posterior incompleto. El espacio subaracnoideo, que contiene LCR, se encuentra entre la aracnoides y la piamadre. Este espacio se extiende a lo largo de las raíces nerviosas hasta los agujeros de conjunción; las mielografías permiten la visualización, a este nivel, de las raíces nerviosas dentro de sus vainas. El espacio subdural es un espacio virtual situado entre la aracnoides y la duramadre y sólo contiene un líquido seroso lubricante.

La **duramadre** es una vaina laxa que envuelve la médula y corresponde a la capa interna de la duramadre craneal.

Dentro del cráneo las capas endósticas y meníngeas de la duramadre están íntimamente unidas, mientras que por debajo del agujero occipital, las dos capas se separan, en una externa que actúa como una cubierta perióstica y una interna que forma la duramadre en la médula espinal.

Entre estas dos cubiertas discurre lo que se conoce con el nombre de **saco epi, extra o peridural**. Se extiende lateralmente a una corta distancia acompañando a los nervios espinales desde los agujeros de conjunción.

El canal medular es una estructura de forma triangular, más ancho en la línea medio posterior con un promedio de 5mm entre el ligamento amarillo y la cara posterior de la duramadre medular aproximadamente, siendo estas medidas hechas a nivel de la región lumbar. Debido a la oblicuidad de las láminas vertebrales, la profundidad aumenta ligeramente junto al borde inferior de la lámina.

Limites del espacio epidural:

ARRIBA: *Agujero occipital* (donde las capas periosticas y medulares de la duramadre se unen íntimamente).

ABAJO: *Membrana sacrococcígea.*

ADELANTE: *Ligamento longitudinal posterior* (cubre la cara posterior de los cuerpos vertebrales y de los discos intervertebrales).

DETRÁS: *Superficie anterior de las láminas vertebrales.*
Ligamento amarillo.

LATERAL: *Pedúnculos vertebrales.*
Agujeros intervertebrales.

El espacio epidural es un espacio potencial ocupado por grasa, vasos sanguíneos y linfáticos. Cada uno de estos componentes puede ocupar más o menos espacio dentro del canal vertebral, según la dinámica cardiovascular dominante en un momento determinado así como circunstancias del individuo en un momento en particular (peso, postura, etc.)

El saco dural o tecal se extiende inferiormente hasta la vértebra S2. Por debajo de este nivel la aracnoides y duramadre se fusionan con la piamadre en el filum terminal.

Irrigación Sanguínea de la Médula Espinal.

La médula espinal está irrigada por dos arterias espinales posterolaterales que irrigan los cordones blancos posteriores y parte de la sustancia gris de las astas dorsales y una única arteria espinal anterior central que irriga las porciones restantes (por ejemplo, dos tercios de la sección transversal) de la médula espinal. En la porción más inferior de la médula (por ejemplo, el cono terminal) la arteria anterior se divide en dos ramas y se anastomosa con cada una de las arterias espinales posteriores. Una pequeña rama continúa hasta el filum terminal.

Las arterias espinales posterolaterales nacen a partir de una o dos ramas a cada lado de la arterial vertebral, con mayor frecuencia, de su rama cerebelosa inferior posterior. La arteria espinal anterior procede también de la arteria vertebral (por la unión en la línea media) de una rama procedente de cada lado. Estas arterias reciben irrigación adicional en cada segmento a lo largo de toda la longitud medular, por ramas procedentes de la rama cervical profunda de la arteria subclavia, la porción cervical de la arterial vertebral y por ramas de las arterias intercostales y primera lumbar.

Estas ramas segmentarias atraviesan al agujero de conjunción y discurren a lo largo de las raíces nerviosas hacia la médula. Pueden existir ramas que acompañen a la raíz nerviosa anterior, pero que nazcan conjuntas o separadas de las ramas de la raíz nerviosa posterior. La mayoría de ellas son **arterias radiculares** (como las irrigan fundamentalmente, la raíz nerviosa), pero otras son **arterias radiculomedulares**, que proporcionan irrigación importante a la médula. Su punto de origen y el número de arterias radiculomedulares puede ser variable, pero normalmente suelen ser de cuatro a nueve, nacen principalmente en la región cervical inferior, torácica inferior o lumbar superior.

A menudo una de ellas presenta mayor tamaño que las restantes, que recibe el nombre de **arteria radicular magna, arteria del engrosamiento lumbosacro o arteria de Adamkiewicz**. Nace en la región torácica inferior entre, entre la T8 y T12 (en el lado izquierdo en los dos tercios de los casos) e irriga la médula por encima y debajo de este nivel. Las arterias radiculomedulares complementan la irrigación de las arterias espinales posteriores y la arteria espinal anterior; su aporte sanguíneo a la médula es imprescindible para la función de esta.

La sangre procedente de la médula espinal drena en un plexo venoso anterior y posterior a la médula que, a su vez, drena a lo largo de raíces nerviosas en las venas segmentarias. Los plexos se comunican con :

Las venas del bulbo, en el agujero magno.
Las venas vertebrales, a nivel cervical.
Las venas ácigos torácicas.
Las venas lumbares de la región lumbar.

FISIOLOGÍA DE LA VÍA ESPINAL

En el ámbito de este contexto la biodisponibilidad de un fármaco tras su administración perimedular se referirá a la capacidad de distribución de dicha sustancia desde su lugar de entrada hasta su punto de acción o biofase medular. Este último reside en el asta posterior de sustancia gris de la médula espinal (lámina II), que está rodeada de un manto de sustancia blanca. Por lo tanto un fármaco epidural deberá atravesar además del contenido del propio espacio epidural, las meninges, el líquido cefalorraquídeo, y la sustancia blanca. Tras la administración intradural lógicamente estos tejidos se reducen. Este viaje a recorrer se podría definir en una persona adulta del orden de decenas de milímetros. En cambio tras su administración sistémica, el flujo sanguíneo depositará el fármaco a una distancia mucho menor, de tan sólo unas pocas micras de su biofase supramedular, teniendo tan sólo que cruzar la barrera capilar de los vasos cerebrales. Esta diferencia en las distancias de difusión marcará posteriormente las diferentes potencias relativas de cada fármaco según su vía de administración.

Espacio epidural.

Supone el espacio circunscrito entre las estructuras osteoligamentosas que componen el conducto vertebral, delimitado en su parte posterior por el ligamento amarillo y la duramadre por la cara interna.

En la especie humana contiene un importante volumen de tejido graso de manera compartimentada especialmente en la zona antero lateral. El plexo venoso epidural también ocupa un gran espacio y conecta las venas de la pelvis con la vena ácigos, y drena las venas de la grasa epidural y de la médula espinal así como otras provenientes de los cuerpos vertebrales.

(3,4).

Cualquier droga depositada en el espacio epidural disminuirá su concentración en función de la redistribución a los tejidos periféricos. Esto a su vez dependerá del volumen y de las propiedades fisicoquímicas relativas de dichos tejidos con relación a las del fármaco en particular. Las leyes de farmacocinética determinan que una droga hidrofóbica (lipofílica) se distribuirá preferentemente en los tejidos también hidrófobos. Consecuentemente los fármacos lipofílicos, difundirán más en la grasa epidural que en el LCR, y no estarán muy disponibles para su acción sobre los receptores medulares.

Por ello la elección de un medicamento cuya captación por los tejidos extra espinales sea mínima redundará en mayor cantidad disponible en su lugar de acción específico medular, condición que cumplen en mayor medida los fármacos hidrofílicos. De todas maneras hay que tener en cuenta los muy diversos entornos que deben atravesar los fármacos, y que determinarán su biodisponibilidad, como son la grasa epidural, los ligamentos epidurales, las meninges, el LCR, la sustancia blanca medular, la mielina, las membranas axonales, la sustancia gris medular, el líquido del espacio extracelular, las organelas intracelulares, los plexos venosos y otros muchos.

MENINGES.

Duramadre

Es esencialmente acelular, y exceptuando algunos fibroblastos se compone de colágeno y fibras de elastina. Sin embargo, está moderadamente vascularizada en la cara adyacente a la aracnoides, supuestamente para aportarle nutrientes dado que su función es desconocida. Esta red capilar actúa también aclarando parte de los fármacos administrados vía epidural, durante su difusión hacia el espacio subaracnoideo 5-7. Debido a que las moléculas lipofílicas son más permeables a través de las células endoteliales capilares, este es otro lugar donde dichos medicamentos podrían tener un mecanismo de aclaramiento más importante. Estos hechos tienen una corroboración en estudios en animales 8, al comprobar que la adición de adrenalina epidural reduce el flujo sanguíneo en la duramadre, en paralelo a la reducción en el aclaramiento de la droga administrada epidural. Debido a que la duramadre es la más gruesa de todas las meninges, se ha sugerido que sea la barrera más importante en la difusión de fármacos espinales en su discurrir entre el espacio epidural e intradural, sin embargo esto no es cierto. Los datos experimentales demuestran claramente que es la aracnoides la que realiza dicha función 9. Este hecho explica por qué el LCR está confinado al espacio subaracnoideo, y no al espacio subdural, ya que es impermeable al agua, electrolitos y proteínas contenidas en el propio LCR.

Aracnoides

Está compuesta de 6 a 8 capas solapadas y entrelazadas de células epiteliales unidas por uniones tipo "*tight junctions*" 10,11. Esta arquitectura celular permite muy poca permeabilidad, y de hecho la aracnoides representa el 90% de la resistencia a la difusión de fármacos 9. La permeabilidad depende de la liposolubilidad de la molécula, pero no en la medida que podíamos esperar. La relación entre el carácter lipofílico y la permeabilidad aracnoidea es bifásica 12; mientras la liposolubilidad aumenta también lo hace la permeabilidad, pero sólo hasta una cifra moderada del coeficiente de distribución octanol/*buffer* de aproximadamente 125. A partir de aquí, a medida que la liposolubilidad aumenta, la permeabilidad disminuye significativamente. Como ejemplo podemos citar que consecuentemente la permeabilidad de la morfina, coeficiente de distribución octanol/ *buffer* de 1 y de sufentanilo, 1787, es similar. Este hecho se ha comprobado en todos los tejidos estudiados, y así la córnea, la piel e incluso la barrera hematoencefálica presentan la misma relación entre liposolubilidad y permeabilidad, aunque con distintos puntos de inflexión.

La razón de esta relación bifásica radica en el hecho de que los fármacos deben difundir a través de las barreras lipídicas de las células madre de la aracnoides, y luego por el líquido del espacio extra e intracelular. Los fármacos muy liposolubles realizan bien la primera parte pero mal la segunda y los hidrosolubles al revés. Por ello el hecho de que la aracnoides sea la principal barrera a la permeabilidad, explica que los opioides de liposolubilidad intermedia consiguen un mejor movimiento a través del tejido. Otro aspecto es la presencia de granulaciones o vellosidades aracnoideas, situadas en la región de los manguitos de las raíces nerviosas espinales que contactan con las venas epidurales, o libremente en el espacio epidural. Son similares a las presentes en el cerebro cuya función es la reabsorción del LCR, y se ha sugerido que podrían servir para el paso de los fármacos hacia el LCR, pero se ha demostrado que realizan un transporte activo por pinocitosis, no por poros abiertos, de carácter unidireccional hacia el exterior del espacio subaracnoideo 13.

Piamadre.

La piamadre descansa sobre la superficie de la médula espinal y está compuesta por células similares a las de la aracnoides. La diferencia más importante es que está constituida sólo por una capa de espesor celular y que no contiene uniones oclusivas intercelulares y es fenestrada. Por lo tanto presenta muy poca dificultad a la difusión de fármacos.

Líquido cefalorraquídeo.

Exceptuando los efectos de la baricidad y de la energía cinética producida por la inyección, los medicamentos que alcanzan el LCR se deben comportar de igual manera tanto si lo hacen por inyección directa o por difusión epidural.

Los dos mecanismos por los cuales un fármaco se desplaza en el LCR son: la difusión simple y la dinámica de fluidos. El rango de difusión simple de cualquier molécula en un líquido ideal, es proporcional a la temperatura de dicho líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular de la molécula. La principal causa de extensión de un fármaco en el LCR es el propio movimiento del LCR. La energía necesaria proviene del flujo sanguíneo pulsátil en el interior del SNC, que de manera alternante, modifica el volumen cerebral y en menor medida el de la médula espinal, actuando como un émbolo que fuerza al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal de la médula espinal, y en dirección craneal por la superficie ventral de la misma, transportando en suspensión las moléculas diluidas en él 14. Si un fármaco se elimina rápidamente por aclaramiento del LCR, quedará una cantidad remanente muy pequeña para realizar una progresión rostral. La importancia clínica respecto a la analgesia no es conocer la rapidez de aclaramiento o extracción de un fármaco del LCR, sino más bien su destino, y según su biodisponibilidad cuando finalizará su acción. Obviamente, un fármaco dirigido hacia el asta posterior de la médula espinal, tendrá una mayor biodisponibilidad que aquel dirigido al plasma o al espacio epidural.

Distribución Farmacológica en la Médula Espinal.

Se han sugerido tres mecanismos para explicar la difusión de medicamentos entre el espacio epidural y la médula espinal:

1. Difusión a través de las vellosidades aracnoideas en los manguitos de las raíces nerviosas espinales 13.
2. Recaptación por las arterias radicales epidurales en su camino de irrigación medular 16.
3. Difusión a través de las meninges (el único que ha podido ser comprobado experimentalmente) 12.

Los fármacos diluidos en el LCR deben alcanzar el interior de la médula espinal para actuar sobre sus receptores específicos. De igual manera que sucede en el espacio epidural, el SNC contiene un grupo de microentornos heterogéneos entre los cuales estos fármacos deben difundir para progresar hacia su lugar de acción.

La sustancia blanca está formada principalmente por membranas axonales plasmáticas que sucesivamente están envueltas por múltiples capas de células de Schwann, por lo que está constituida por lípidos en un 80%, lo que conlleva una mayor afinidad por los fármacos lipofílicos. Como la sustancia gris carece de mielina, es relativamente hidrofílica, y tiene una mayor afinidad por los fármacos hidrofílicos.

En estudios experimentales con animales, investigadores observaron que el volumen de distribución mantenía una relación directa con la liposolubilidad del fármaco, así como que en el espacio epidural lumbar, existía una correlación importante entre la liposolubilidad y el tiempo de residencia (*"mean residence time"*) del fármaco y la concentración de las venas epidurales, siendo dicho tiempo mayor cuanto más lipofílico fuera. Así mismo, la vida media de eliminación del espacio epidural lumbar y la concentración en la grasa epidural mantenían una correlación directa con la liposolubilidad. Por dicho motivo medicamentos como los opioides lipofílicos no producen analgesia vía espinal, al no tener acceso a la médula por su secuestro epidural o recaptación vascular.

Sin embargo en el espacio epidural torácico, el peso molecular (PM) del medicamento, y no la liposolubilidad, se correlacionaba directamente con la vida media de eliminación epidural. El rango de difusión es inversamente proporcional al PM.

En el espacio intratecal, la farmacocinética no se parece a la epidural, existiendo una relación pero no 1/1, siendo la vida media de eliminación de los fármacos lipofílicos similar entre ambos compartimentos, aunque limitada por las barreras meníngeas y la de un fármaco hidrosoluble es mayor debido al bajo nivel de aclaramiento del LCR.

Los fármacos lipofílicos se aclaran del espacio epidural por una vía diferente a los hidrofílicos pudiendo ser esta última por pequeños capilares como los de la duramadre, sobre los que actuaría la adrenalina, y no por las venas epidurales.

Esto coincide con el dato ya conocido del efecto de la adición de adrenalina a los anestésicos locales. Ya que prolonga el bloqueo nervioso y disminuye el aclaramiento plasmático de aquellos que se comportan como hidrofílicos como lidocaína y mepivacaína, y carece de dicho efecto o en un grado muy pequeño en los lipofílicos como la bupivacaína o la etidocaína.

DOLOR.

El dolor constituye el síntoma más frecuente de enfermedad y por lo tanto, es la causa más habitual de consulta médica, especialmente en los servicios de urgencia. La definición más comúnmente aceptada es la que considera el dolor como una *experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial*. Cualquier dolor de intensidad moderada o alta se acompaña del impulso de escapar a esa sensación. Esto refleja sus dos aspectos fundamentales: es a la vez sensación y emoción. El dolor presenta un componente emocional o subjetivo asociado que cada individuo integra como una vivencia propia. Esto condiciona que se desencadene una respuesta de stress, especialmente cuando el dolor es agudo, que consiste fundamentalmente en una repuesta neurovegetativa (elevación de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca, etc.). La evaluación del paciente con dolor supone un proceso complejo, debido en gran parte a que el dolor constituye una percepción personal y no una sensación, de forma que para poder interpretar y tratar correctamente un dolor es necesario un enfoque individualizado, teniendo en cuenta tanto las características y localización del dolor como la enfermedad de base del paciente y la presencia de factores psíquicos asociados. En esencia, el mecanismo fisiopatológico de la transmisión del dolor se origina a partir de un estímulo periférico (traumatismo, inflamación, isquemia, etc.) que es conducido a través de un nervio periférico, formado por fibras especializadas en este tipo de transmisión, hasta el sistema nervioso central y asciende a través de las vías medulares hasta hacerse consciente en la corteza somatosensorial. La función principal de estos sistemas es la detección, localización e identificación de los procesos patológicos que producen un daño tisular.

TIPOS DE DOLOR.

A pesar de la complejidad que supone el intento de clasificar un síntoma que incluye un componente subjetivo y emocional tan significativo, es importante considerar de forma separada algunos tipos de dolor, ya que tanto la valoración clínica, como los planteamientos diagnósticos y terapéuticos son muy diferentes.

Dolor agudo

El dolor agudo indica la existencia de una lesión que es preciso diagnosticar y tratar, por lo que se considera "útil": avisa de la presencia de un proceso cuya causa debe ser identificada y corregida, por lo que constituye un dato de elevado valor en la semiología de las enfermedades, orientando su diagnóstico mediante características tales como su naturaleza, localización, extensión, duración e intensidad. Con frecuencia se acompaña de signos objetivos de hiperactividad del sistema nervioso autónomo tales como taquicardia, hipertensión arterial, diaforesis, midriasis y palidez. El dolor agudo suele responder bien a los analgésicos y los factores psicológicos desempeñan un papel menor en su patogenia. La duración de este tipo de dolor, en general, no es superior a 3-6 meses, o bien no sobrepasa a la causa que lo desencadena.

Dolor crónico

A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico, más que un síntoma, constituye una entidad nosológica por sí mismo. Con la cronificación del dolor se produce una disminución en el umbral de excitación, dando lugar a una serie de modificaciones psíquicas que condicionan la "fijación del dolor". De esta forma el dolor crónico es un dolor "inútil", es decir, no tiene valor semiológico. El abordaje terapéutico de este tipo de dolor debe ser multidisciplinario, incluyendo aspectos tales como el farmacológico, el psicológico y el rehabilitador. Desde un punto de vista fisiopatológico se pueden diferenciar:

Dolor somático

Se produce cuando un estímulo de intensidad suficiente como para producir lesión tisular excita las fibras aferentes nociceptivas periféricas. Si el dolor somático es producido por la activación de nociceptores cutáneos o de tejidos profundos, suele estar bien localizado y es fácilmente descrito por el paciente. Por el contrario, el dolor de origen visceral es difícil de localizar para el paciente, ya que puede referirlo a una zona de piel inervada por las mismas raíces sensitivas que inervan a la víscera afectada. El dolor somático debido a la activación de mecanismos nociceptivos normales suele remitir de forma eficaz tras la administración de un ciclo terapéutico con los analgésicos adecuados.

Dolor neuropático

Se produce por lesiones o alteraciones crónicas de las vías somatosensoriales periféricas o centrales, es decir, por daño directo sobre las fibras nerviosas. Un claro ejemplo de dolor neuropático producido por lesión de nervios periféricos o de fibras aferentes son la neuropatía diabética y la producida por el herpes zoster, que pueden dar lugar a un dolor referido en el territorio corporal inervado por los nervios dañados. Aunque con menos frecuencia, también puede producirse dolor por lesión del sistema nervioso central, en especial por alteraciones del haz espinotalámico o del tálamo. En general este tipo de dolor suele presentarse en forma de disestesias o hiperalgesia, desencadenado con mínimos roces y suele ser de intensidad moderada o alta, con frecuencia refractario a los tratamientos analgésicos convencionales.

Criterios de clasificación del dolor.

Criterio	Clasificación
Duración	Agudo, crónico
Etiología	No-neoplásico, neoplásico, inflamatorio
Mecanismo	Nociceptivo (somático, visceral), neuropático
Localización	Localizado, difuso
Intensidad	Leve, moderado, intenso
Calidad	Urente, lanzinante, punzante, quemante

En base a las características del estímulo nociceptivo y la respuesta al mismo, se han descrito tres fases o tipos de dolor, que se producen por mecanismos neurofisiológicos diferentes 56. El dolor de “fase 1” es aquel que aparece tras un estímulo nocivo breve, señala o indica la presencia de una lesión tisular y es una sensación necesaria para la supervivencia del individuo. Las vías y mecanismos de transmisión implicados pueden sufrir una modulación inhibitoria a distintos niveles, hasta alcanzar la corteza cerebral (Figura 1). En esta fase existe una correlación estrecha entre los cursos temporales del estímulo nocivo y la sensación dolorosa.

El dolor de la “fase 2” aparece como respuesta a estímulos prolongados que producen lesión tisular e inician procesos inflamatorios y muestra la capacidad de respuesta o “adaptación” del sistema nervioso frente a una agresión que requiere un proceso de curación y cicatrización. El mecanismo de transmisión de este tipo de dolor es distinto al de “fase 1”, ya que la transmisión nociceptiva experimenta dos cambios importantes. Por una parte, la presencia de factores titulares liberados por el proceso inflamatorio causa una sensibilización de los nociceptores periféricos, lo que produce una disminución del umbral de excitación y un aumento de las descargas de las vías aferentes. Estos cambios originan a nivel del SNC, un aumento de la excitabilidad neuronal y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación de las respuestas. Como consecuencia, se pierde la estrecha correlación entre la intensidad del estímulo y magnitud de la respuesta (dolor), persistiendo el dolor aun en ausencia de nueva lesión tisular.

Los dolores de la “fase 3” corresponden a estados dolorosos anormales, debidos generalmente a lesiones de los nervios periféricos o del SNC y se caracterizan por la falta de relación entre lesión y dolor. Los dolores de las “fases 1 y 2” son debidos a estímulos nocivos de corta duración o a lesiones periféricas, mientras que los dolores de “fase 3” son síntoma de enfermedad neurológica y aparecen como dolores espontáneos provocados por estímulos inocuos o dolores intensos ante estímulos nocivos de baja intensidad. En esta fase el sistema nociceptivo se comporta de forma anómala ya sea por alteraciones intrínsecas a nivel del SNC o por descargas repetidas de origen periférico. Teniendo en cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se utilizan son también distintas, aunque en ambos casos se intentan prevenir los cambios a nivel del SNC (característicos de las “fases 2 y 3”) que puedan aparecer como consecuencia de la lesión periférica 55.

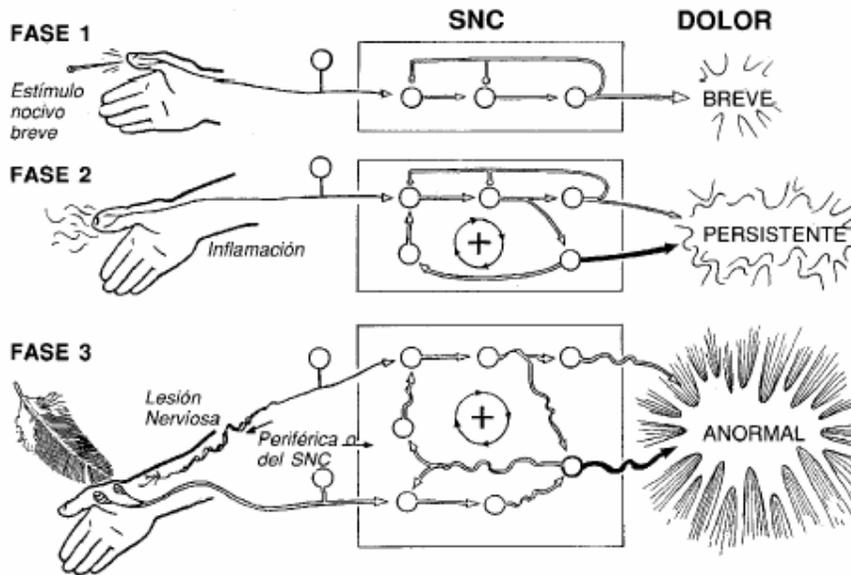


Figura 1. Representación esquemática de los posibles mecanismos implicados en la transmisión del dolor en relación a las características del estímulo nociceptivo. (Modificado de Cerveró F y cols, 1995)

Sistemas Periféricos: Nociceptores.

En la mayor parte de los órganos y sistemas del organismo existe un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores (abreviación del término noci-receptor).

La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja. El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se encuentre el nociceptor 56. Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor”, sin embargo no todos los tipos de dolor se deben a la activación de este grupo de receptores, por lo que comúnmente se utiliza el término “nociceptores” y no el de “receptores del dolor”. Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares-articulares, y viscerales.

Nociceptores cutáneos

Hasta el momento han sido los más estudiados, por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales:

- Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan sólo frente a estímulos nocivos intensos.
- Capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menor intensidad de los estímulos nocivos.
- Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de las fibras aferentes: los nociceptores A- δ , que son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción entre 5 y 30

metros/segundo, y que responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico. Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el tacto. Los nociceptores A- δ responden especialmente al pinchazo y al pellizco aplicados a la piel, o a la penetración de objetos punzantes. El segundo tipo de nociceptor se denomina de tipo C y son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1,5 metros/segundo. Son simples terminaciones libres en la dermis y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como la bradicinina, la histamina, la acetilcolina y los iones de potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado "nociceptores polimodales". Existe un grupo particular de nociceptores denominados "silenciosos", que sólo se activan tras la lesión tisular, y en estas condiciones responden frente a una gran variedad de estímulos.

Nociceptores musculares y articulares.

En el ámbito muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A- δ (que a este nivel reciben el nombre de fibras del grupo III) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV). Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos tales como la presión, el calor y la isquemia muscular. Existen además fibras (Ia, Ib y II) situadas a nivel de los husos musculares que detectan la contracción muscular y están implicadas en la regulación cardiovascular durante el ejercicio. Las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas (grupo IV) y mielínicas (grupo III). Están localizados a nivel de la cápsula articular, los ligamentos, el periostio y la grasa articular, pero no en el cartílago. En base a su respuesta frente a la presión y los movimientos articulares, estos nociceptores se clasifican en cinco categorías: 1-2) de bajo umbral, que se activan por movimientos y presiones normales; 3) de alto umbral, que se activan exclusivamente por movimientos-presiones que exceden el rango habitual de movimiento de la articulación; 4) de respuesta sólo a presiones elevadas pero no al movimiento; 5) sin respuesta alguna a cualquier tipo de estímulo mecánico en una articulación normal ("nociceptores silenciosos"). Además se estimulan en presencia de mediadores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación 56.

Nociceptores viscerales.

Son los nociceptores menos conocidos, por la dificultad en su estudio a causa de su escasa accesibilidad. Se ha demostrado la existencia de dos tipos: unos de elevado umbral, que responden únicamente a estímulos nociceptivos intensos y se encuentran en el corazón, esófago, sistema biliar, intestino delgado, colon, uréter, vejiga urinaria y útero. El segundo tipo de nociceptores viscerales (no específicos) puede responder tanto a estímulos inocuos como nocivos, y se han descrito en el corazón, esófago, testículos, colon y vejiga urinaria. El dolor agudo visceral, como por ejemplo el del cólico biliar, se inicia por la activación de los nociceptores de alto umbral. Sin embargo, una estimulación visceral más prolongada, como la originada por la hipoxia y la inflamación tisular, produce una sensibilización tanto de los nociceptores de alto umbral, como de los receptores sensoriales no específicos, que en estas circunstancias responden a estímulos nocivos 55. La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardiaca, la irritación del árbol traqueobronquial, la congestión y el embolismo pulmonares, las lesiones testiculares, los cólicos renales y biliares, y en el dolor del trabajo de parto. Todas estas terminaciones nerviosas (nociceptores) no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar neurotransmisores por "activación antidrómica", entre ellos encontramos: la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y el glutamato. Estas sustancias se liberan en la cercanía de los vasos sanguíneos de pequeño calibre e inducen vasodilatación y extravasación plasmática, con la aparición de edema. Los nociceptores transforman, por tanto, estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras sensoriales aferentes primarias hacia el SNC.

Aferencias Nociceptivas al SNC. (Neuronas De Primer Orden).

Las fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o ganglios de la raíz dorsal, alcanzando sus ramas centrales la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior. Por tanto la primera neurona de las vías de transmisión del dolor, tiene una terminación en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y la terminación central en el asta posterior de la médula espinal. Utilizando técnicas de marcaje neuronal intracelular se han podido identificar las terminaciones centrales de las fibras sensoriales aferentes, obteniendo los patrones anatómicos de distribución en el asta posterior de la médula y observando que esta distribución depende en gran medida de las propiedades funcionales de los nociceptores periféricos. La localización anatómica de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes en la médula espinal, se ha establecido de forma convencional según el esquema laminar de Rexed (Figura 2). La sustancia gris está dividida en diez láminas o capas: las seis primeras (láminas I a VI) forman el asta posterior de la médula espinal, aunque funcionalmente la lámina X, situada alrededor del canal central, también puede ser incluida.

Las terminales centrales de la primera neurona siguen un patrón característico en función del tipo de nociceptor que contienen (Figura 2). Las fibras aferentes miélicas de grueso calibre (A β) que contienen a nivel periférico mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV, V (conjunto que forma el denominado "nucleus proprius") y en la porción dorsal de la lámina VI. Las fibras A δ terminan fundamentalmente en las láminas I (zona marginal) y V, mientras que las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque algunas terminan en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III. Las fibras de los nociceptores musculares y articulares sinapsan en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de los nociceptores C viscerales lo hacen las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral 55. Aparentemente la lámina II (también denominada sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C7.

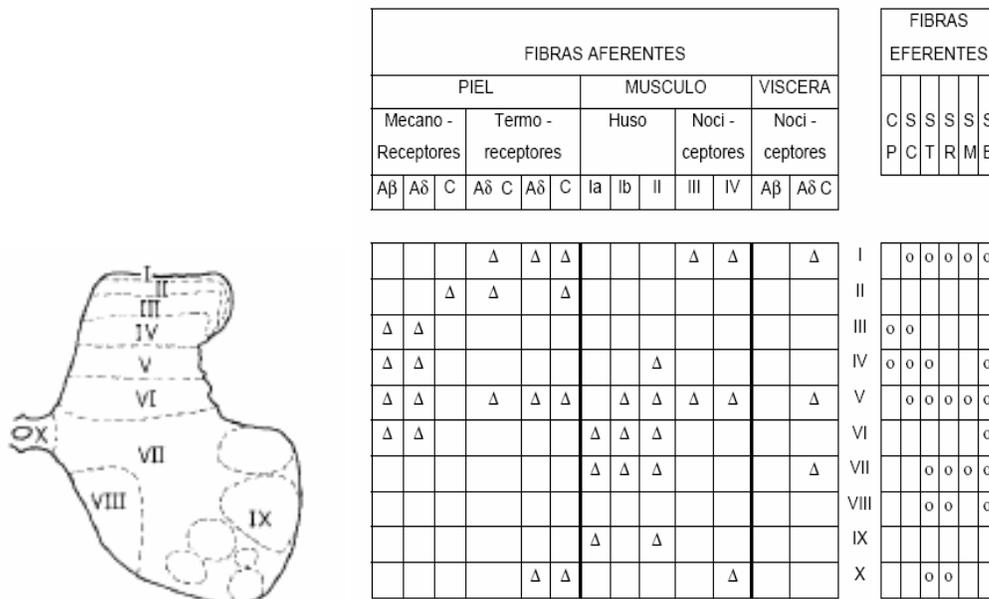


Figura 2. Fibras aferentes y eferentes a nivel de la médula espinal. La figura muestra la organización laminar de la sustancia gris de la médula (arriba), los patrones de terminación de las fibras aferentes primarias (izquierda) y la localización de los cuerpos celulares que dan origen a las vías sensoriales ascendentes (derecha). Las Δ / o indican la población de fibras que terminan (Δ) o proyectan (o) a partir de una determinada lámina de Rexed. CP: columnas posteriores; SC: fascículo espino-cervical; ST: fascículo espino-talámico; SR: fascículo espino-reticular; SM: fascículo espino-mesencefálico; SB: fascículo espino-cerebeloso. (Modificado de Cerveró F y cols, 1995).

En resumen podemos decir que las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial, presentan una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o músculo-articular) y del tipo de fibra (A δ o C) que transmite o vehiculiza el estímulo.

Neuronas Nociceptivas de la Medula Espinal. (Neuronas de segundo orden).

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en las zonas donde terminan las fibras sensoriales aferentes primarias: láminas I, II, IV, VI y especialmente en la lámina V. Tradicionalmente se han considerado dos grupos de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas:

a) De clase II: neuronas activadas tanto por estímulos aferentes de bajo umbral (no nociceptivos), así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD).

b) De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras (NR) o nociceptivas específicas.

Las neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I.

Neuronas de clase II (ARD).

La mayoría de estas neuronas se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI), y en menor proporción en las capas superficiales (I, II). Reciben aferencias excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Son incapaces de distinguir entre estímulos inocuos de estímulos nocivos. Además carecen de la capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos, ya que poseen campos receptores muy amplios al recibir información de un elevado número de nociceptores. Poseen la propiedad de sensibilizarse frente a estímulos repetidos, a diferencia de las neuronas sensoriales (clase I) que tienden a desensibilizarse con la estimulación repetida.

Neuronas de clase III (NR).

Se encuentran principalmente en la lámina I, y en menor número en la V. Responden exclusivamente a la activación de aferencias nociceptivas, por lo que tienen un papel importante en la señalización del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores limitados por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

Interneuronas intrínsecas espinales.

A nivel de la sustancia gelatinosa (lámina II) se encuentran células que por una parte sinapsan o conectan con aferencias primarias (tanto nociceptivas como no nociceptivas) y por otra con neuronas de segundo orden situadas sobre todo en la lámina I. Habitualmente estas interneuronas se inhiben por estímulos de elevada intensidad y en cambio se estimulan por el tacto. Aunque algunas participan en la transmisión excitatoria, en su mayoría parecen estar implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas.

Otras células del asta posterior de la medula.

En las láminas VI y VII existen una gran densidad de "células complejas", que se caracterizan por poseer grandes campos receptores, con frecuencia bilaterales y que se activan o se inhiben en función del tipo de estímulo.

Características de las diferentes neuronas del asta posterior implicadas en la transmisión nociceptiva. (Modificado de Sorkin LS, 1997).

Tipo de célula	Localización Predominante	Tacto ligero	Pinchazo Presión	Tamaño del campo receptor
NR	Lámina I	Sin respuesta	↑↑↑	Pequeño
ARD	Lámina V	↑	↑↑↑	Mediano
Complejas	Lámina VI-VII	↑↑↑	↑↑↑ y ↓	Grande
S Gelatinosa	Lámina II	↓↓ o ↑↑	↓↓ o ↑↑	Pequeño

NR = nocirreceptoras; ARD = amplio rango dinámico

↑ a ↑↑↑ = excitación leve a intensa; ↓ a ↓↓↓ = inhibición leve a intensa

Vías Ascendentes.

Estudios morfológicos, electrofisiológicos y más recientemente estudios utilizando imagen funcional han podido demostrar la presencia de un gran número de "vías ascendentes nociceptivas", cuya contribución específica a la transmisión del dolor permanece en muchos casos aún por definir.

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos, siendo los más importantes el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente (Figura 3). Los fascículos mejor definidos anatómicamente son el espino-talámico, el espino-reticular y el espino-mesencefálico, aunque la mayor parte de vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas.

Estudios realizados en animales muestran que las neuronas de la lámina I (sobre todo nociceptivas específicas, NR) establecen conexiones a nivel medular con el sistema simpático toracolumbar y participan en los reflejos somato-simpáticos. También establecen conexiones con las neuronas de la médula ventro-lateral y con la porción caudal del núcleo del tracto solitario, dos zonas implicadas en la regulación cardiorespiratoria; otras proyecciones se dirigen al área lateral parabraquial del mesencéfalo y a la sustancia gris ventrolateral periacueductal (SGPA), cuya activación origina reacciones cardiovasculares "de conservación", como son una disminución en la presión arterial, inmovilidad, hiporeactividad, etc. 10.

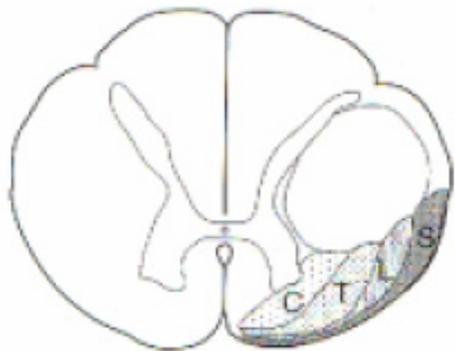


Figura 3. Distribución de las vías nociceptivas ascendentes en la región anterolateral de la médula. Distribución somatotópica de los axones procedentes de los dermatomas sacros (S), lumbares (L) torácicos (T) y cervicales (C). (Modificado de Villanueva y cols, 1999).

Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior (especialmente neuronas de ARD) proyectan sobre todo hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales. Otros fascículos implicados en la transmisión / modulación nociceptiva se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, el funículo dorsolateral descendente (con funciones antinociceptivas), y las columnas dorsales especialmente relacionadas con la transmisión del dolor de origen visceral. La idea de “tractos” o “fascículos” como vías medulares que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos es un concepto relativamente obsoleto ya que trabajos recientes sugieren la presencia de múltiples conexiones capaces de transmitir información en sentido bidireccional 10.

Mecanismos Tálamo-Corticales.

La sensación de dolor incluye o comprende dos componentes: el discriminativo-sensorial y el afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están integrados a nivel del complejo ventro-basal del tálamo y la corteza somatosensorial (áreas S1 y S2), zonas que poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal, con propiedades que permiten clasificarlas dentro de las clases II y III (multirreceptoras o de ARD y nocirreceptoras). El componente afectivo de las sensaciones dolorosas podría estar localizado en los núcleos talámicos mediales y zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales (PF) y especialmente la corteza supraorbital. Tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativo-sensorial y afectivos del dolor ocurría a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos.

Recientemente se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final, llegando la información desde el tálamo hasta la corteza cerebral a través de neuronas específicas 11. Respecto al componente discriminativo-sensorial, una de las proyecciones más importantes parece ser la que va desde los núcleos del tálamo ventroposterior lateral (VPL) y ventroposterior inferior (VPI) hasta las áreas corticales S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria 11 (Figura 4).

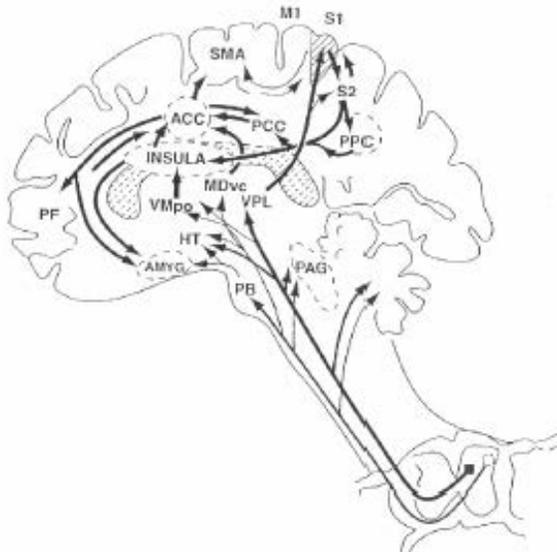


Figura 4. Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión nociceptiva. PAG (sustancia gris periacueductal). PB (núcleo parabraquial de la protuberancia). VMpo (parte ventromedial del complejo posterior). MDvc (parte ventrocaudal del núcleo mediodorsal). VPL (núcleo ventro-posterior lateral). ACC (cortex cingulado anterior). PCC (cortex cingulado posterior). HT (hipotálamo). S1, S2 (áreas somatosensoriales corticales). PPC (complejo parietal posterior). SMA (área motor suplementaria). AMYG (amígdala). PF (cortex prefrontal). (Modificado de Price DD, 2000).

Modulación Inhibitoria de la Nocicepción.

Los estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Desde un punto de vista morfológico, los sistemas inhibitorios mejor caracterizados son aquellos que se encuentran a nivel del ADME donde se han caracterizado neuronas intrínsecas espinales inhibitorias, así como fibras descendentes de proyección supraespinal responsables de la modulación inhibitoria de la nocicepción. Diversos sistemas endógenos de proyección supraespinal modulan la información nociceptiva aferente. El sistema de control inhibitorio descendente mejor caracterizado es el que desde la sustancia gris periacueductal (SGPA), la formación reticular encefálica, el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y el segmento pontino dorsolateral, proyecta hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula (Figura 5).

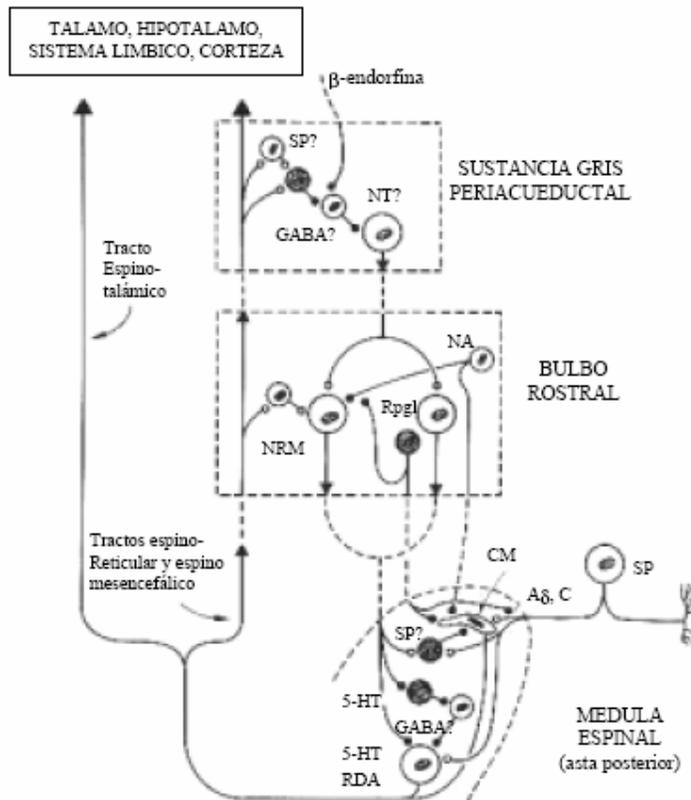


Figura 5. Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los círculos blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibitorio. NA: noradrenalina; NT: neurotensina; SP: sustancia P; RDA: células amplio rango dinámico; Rpgl: núcleo reticular paragigantocelular; NRM: núcleo magnus del rafe; CM: célula marginal en lámina.

Neuroquímica.

Los estímulos nociceptivos periféricos activan fibras sensoriales A δ y C, que conducen esta información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula espinal (ADME). Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso 4.

Actualmente no se conoce con exactitud si estos transmisores excitatorios se liberan simultánea o secuencialmente en relación al tipo/duración/intensidad del estímulo periférico. A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores

capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son el opioide, el $\alpha 2$ -adrenérgico, el colinérgico, y el gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociceptivo, y podrían actuar de forma sinérgica. En base a los conocimientos actuales sobre los procesos de transición/modulación nociceptiva, sería posible obtener analgesia bloqueando la transmisión excitatoria y/o activando los sistemas inhibitorios endógenos que modulan la transmisión sensorial. Sin embargo, las características del estímulo (modalidad, duración) modifican el procesamiento de la información nociceptiva en el SNC y es probable que influyan en la respuesta a los distintos analgésicos de que se dispone en la actualidad. La transmisión nociceptiva es el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores excitatorios e inhibitorios, que actúan tanto a nivel periférico como central, confluyendo especialmente en la médula espinal. A continuación se revisan los principales sistemas implicados en la transmisión y modulación de la información nociceptiva.

Mecanismos de Activación y Modulación de los Nociceptores.

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones sensoriales periféricas o nociceptores. Entre otras encontramos: iones (H^+ y K^+), aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), cininas (bradicinina) y péptidos (sustancia P, somatostatina, CGRP, entre otros). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C ("polimodal"), mientras que otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes 3. En la Figura 6 se muestran las sustancias que provenientes de los tejidos, vasos sanguíneos, células inmunes y fibras nerviosas presentes en la zona lesionada, activan o sensibilizan a las fibras C.

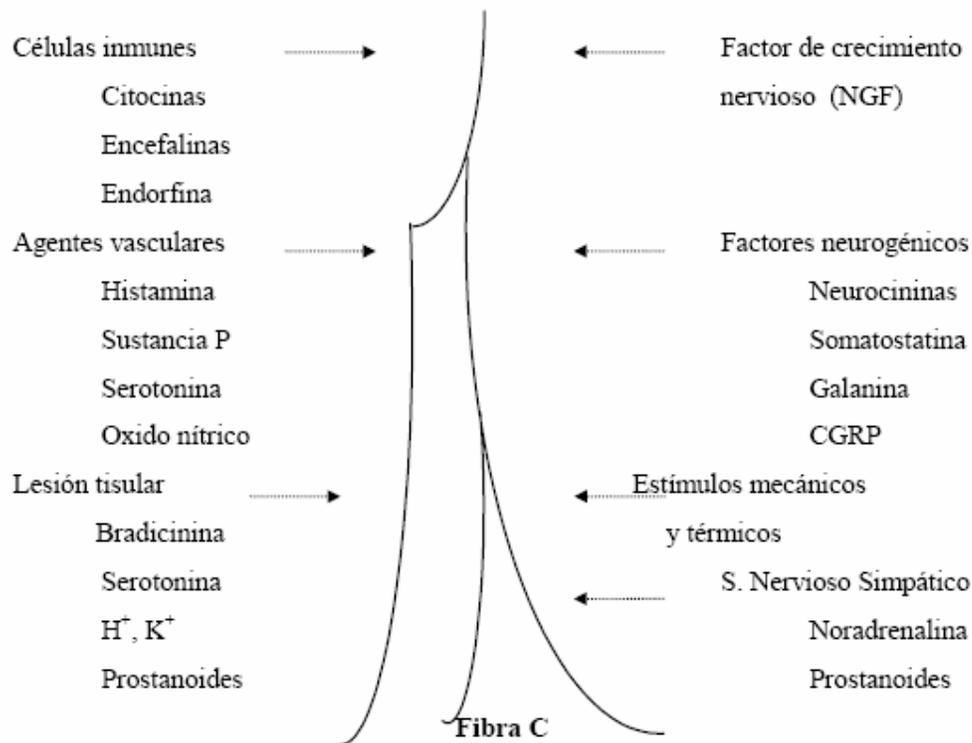


Figura 6. Mediadores químicos, transmisores y otros factores implicados en la activación de nociceptores de fibras nerviosas periféricas C. (Modificado de Dickenson AH, 1996).

La activación e inactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal en la conductancia al sodio, potasio y calcio, que pueden ser producidos por acción directa sobre el canal iónico, o mediante la apertura de canales iónicos asociados a receptores de membrana.

Existen cuatro tipos de receptores que han sido caracterizados en las terminaciones sensoriales primarias:

tipo I) implicados en la excitación-inhibición neuronal rápida, del orden de milisegundos.

tipo II) asociados a procesos de modulación, y que actúan en una escala de segundos-minutos.

tipos III y IV) producen efectos a partir de cambios en la transcripción genética, actuando en periodos de horas-días.

Aparentemente, los distintos tipos de receptores pueden interactuar entre sí, aunque en la mayoría de casos se desconocen los mecanismos y la función específica que desempeñan.

Tipos de receptores presentes en las terminaciones periféricas de neuronas sensoriales y sus efectos celulares. (Modificado de Rang HP y cols, 1994).

Receptor	Unión al canal iónico	Ejemplo	Efecto celular
Tipo I	Directa	Capsaicina H ⁺ 5-HT (5-HT ₃) ATP (P ₂) Glutamato GABA (GABA-A)	Excitación
Tipo II	Acoplados a proteínas G	GABA (GABA-B) Somatostatina Opioides Adenosina α ₂ adrenérgicos Neuropéptido Y 5-HT (5-HT _{1,2})	Inhibición de la liberación de transmisores: inhibición pre-sináptica
		Bradicinina 5-HT (5-HT _{1,2}) Histamina Eicosanoides PGE ₂	Excitación y/o sensibilización
Tipo III	Ninguna	Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Modificación expresión genética

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones: la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo de corta duración (mecánico, térmico o químico) activa un subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, hecho que genera un potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros superiores. Si el estímulo es de una intensidad suficiente, pero no claramente lesivo, aparecerá dolor, recuperando el nociceptor al poco tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo¹³.

Transmisión del estímulo nociceptivo.

El estímulo originado en los nociceptores es transmitido a la médula por medio de nervios periféricos. Estos nervios están formados por fibras nerviosas, que a su vez están compuestas por los axones de diferentes tipos de neuronas: aferentes sensitivas primarias, motoneuronas y neuronas simpáticas postganglionares. Las aferentes sensitivas son neuronas bipolares, que tienen su cuerpo celular en los ganglios raquídeos, desde donde parte la prolongación central, que alcanza las astas posteriores de la médula a través de las raíces dorsales.

En las diferentes fibras nerviosas que componen los nervios periféricos se pueden distinguir tres grupos: A, B y C en función de su diámetro, grado de mielinización y velocidad de conducción. Las de tipo A son fibras gruesas, mielínicas, de conducción rápida, que transportan sensaciones somáticas. Dentro de éstas, las del tipo A-delta son fibras mielínicas de pequeño diámetro que conducen a una velocidad de 12-30 m/s, y transportan las sensaciones de temperatura y dolor recogidas por los mecanorreceptores de alto umbral y los receptores térmicos. La estimulación de las fibras A-delta, produce el dolor inicial, de carácter agudo, punzante, localizado y de inicio rápido. Las fibras de tipo C son amielínicas, de conducción lenta (0.2-2 m/s) y llevan sensibilidad al dolor y temperatura procedente de los nociceptores polimodales. Las fibras C median el denominado dolor lento, de carácter insidioso, difuso, mal localizado y que se prolonga más allá de la duración del estímulo. Las fibras A-delta y C están presentes en la piel y en estructuras viscerales y somáticas profundas.

Asta posterior de la médula espinal.

Las neuronas aferentes sensitivas primarias envían proyecciones centrales a través de las raíces posteriores a la sustancia gris del asta posterior de la médula (láminas I-VI de Rexed), donde hacen sinapsis con neuronas medulares, algunas de las cuales son interneuronas. Las neuronas aferentes sensitivas secundarias ascienden para hacer sinapsis en centros superiores. Cada neurona aferente primaria contacta con varias neuronas medulares, y cada una de éstas recibe impulsos de muchas neuronas aferentes primarias. Esta convergencia de impulsos nerviosos en una sola neurona medular, es la base del llamado dolor referido.

Vías ascendentes de conducción del dolor.

Las dos vías principales de transmisión de la sensibilidad nociceptiva son la espinotalámica y la espinoreticular. La primera está constituida por fibras mielinizadas que desde el asta posterior cruzan al otro lado de la médula por la comisura anterior y ascienden en los cordones anteriores y laterales hasta el tálamo, formando un fascículo ventral y uno lateral, siendo éste último el que conduce los estímulos nociceptivos, los cuales llegan a la región ventrobasal del tálamo, que a su vez envía proyecciones a la corteza somatosensorial. Este sistema está implicado principalmente en la conducción de la sensibilidad térmica y el dolor agudo, de transmisión rápida, y proporciona información discriminativa sobre la localización, intensidad y duración del estímulo nocivo, dando lugar a la aparición de respuestas motoras de protección.

Algunas de las neuronas medulares que conectan con las sensitivas aferentes primarias no se decusan, sino que ascienden ipsilateralmente, en una posición anterointerna al fascículo espinotalámico lateral, dando lugar al **fascículo espinoreticular**. Está formado por fibras amielínicas, que conducen el dolor difuso, mal localizado. Estas fibras hacen sinapsis en la formación reticular, sustancia gris periacueductal y el tálamo, desde donde envían conexiones al hipotálamo y al sistema límbico. Estas conexiones parecen estar relacionadas con las respuestas autonómicas y emocionales generadas por el dolor.

Integración cortical.

El tálamo está conectado con la corteza parietal. Los estímulos sensitivos son recibidos en las áreas corticales somatosensoriales primaria (SI) y secundaria (SII), localizadas en las regiones pre y postrolándica, y en la región parietal inferior, sobre la cisura de Silvio, respectivamente. Estas áreas participan en la identificación, cuantificación, localización, y discriminación de los estímulos dolorosos, así como en la atención, valoración cognitiva, reacción afectiva y en las respuestas motoras reactivas al dolor.

MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DOLOROSA.

La sensación dolorosa tiene un importante componente emocional. El dolor producido por lesiones similares varía mucho en diferentes personas y en diferentes situaciones. La sensación dolorosa está influenciada por diversas variables psicológicas, como el miedo, el estrés, el ámbito cultural, etc., que pueden modificar la percepción del dolor. Esto implica la existencia de circuitos que modulan la actividad de las vías transmisoras del dolor; es decir, que determinados procesos emocionales y cognitivos pueden modificar la intensidad percibida del dolor, mediante sistemas descendentes inhibitorios que conectan los centros superiores del SNC con las astas posteriores de la médula.

Se han formulado diferentes teorías que intentan explicar los mecanismos mediante los cuales se percibe la sensación dolorosa; entre ellas la Teoría de la Especificidad, la Teoría de la Sumación, o la Teoría de la Puerta de Entrada, han sido las más aceptadas.

La modulación de la transmisión del dolor puede ejercerse en cualquier punto donde exista conexión sináptica.

Modulación periférica.

Durante una lesión o inflamación aguda los tejidos lesionados liberan sustancias algésicas periféricas (potasio, ácido láctico, hidrogeniones, acetilcolina, serotonina, bradicinina, histamina, prostaglandinas, ATP) que actúan solas o de manera sinérgica sobre los nociceptores, activándolos o disminuyendo su umbral de excitación, lo que se denomina sensibilización. La sensibilización de los receptores al dolor da lugar al fenómeno de hiperalgesia, que es un componente importante en el dolor inflamatorio. Actualmente se piensa que existen básicamente dos tipos de mediadores responsables de la hiperalgesia inflamatoria: los derivados del ácido araquidónico y las aminas simpáticomiméticas (dopamina y noradrenalina).

Modulación espinal.

La modulación a este nivel tiene lugar a partir de mecanismos intraespinales y supraespinales. En el asta posterior de la médula se liberan sustancias neurotransmisoras implicadas en la excitación rápida. Se trata de neuropéptidos entre los que se encuentran: glutamato, aspartato, sustancia P, colecistoquinina, angiotensina II, péptido intestinal vasoactivo, etc. Además de péptidos excitadores. En el asta posterior se liberan péptidos analgésicos como la somatostatina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y las endorfinas. Estas incluyen diversas familias de péptidos opiáceos: encefalinas, beta-endorfinas y dinorfinas, de estructura similar a la morfina pero cada una de ellas deriva de un precursor genéticamente distinto y tienen una distribución anatómica característica. Las endorfinas y sus receptores se encuentran en diferentes niveles del SNC: en el asta posterior (donde inhiben la liberación de la sustancia P), en la sustancia gris periacueductal, en el núcleo del rafe y en estructuras límbicas.

Modulación supraespinal.

En la formación reticular y la sustancia gris periacueductal del tronco cerebral se originan tractos descendentes inhibitorios (vías opioides y aminérgicas) que desde aquí descienden y hacen sinápsis en el asta posterior, donde liberan neurotransmisores inhibidores (endorfinas, noradrenalina, serotonina) que regulan la transmisión sináptica entre las neuronas aferentes primarias y secundarias contribuyendo además a la analgesia producida por la morfina.

La corteza cerebral recibe múltiples conexiones desde el tálamo, hipotálamo, sistema límbico, etc. Los estímulos se integran en las diferentes áreas corticales, donde tienen lugar los procesos de discriminación, de atención hacia el estímulo doloroso, la reacción afectiva frente a la experiencia dolorosa, la memorización de dicha experiencia y las respuestas motoras organizadas reactivas al dolor.

Evaluación del Paciente con Dolor.

La innegable influencia de factores emocionales en la percepción del dolor hace que su evaluación sea un proceso complejo; sin embargo una correcta valoración del paciente con dolor permite un adecuado manejo terapéutico, así como la identificación de los procesos patológicos que puedan estar desencadenando este síntoma, especialmente en el caso de los dolores agudos. Diferentes enfermedades pueden dar lugar a síndromes dolorosos con un patrón característico, de forma que rasgos tales como la localización, naturaleza, intensidad, irradiación, etc. del dolor proporcionan importantes claves diagnósticas, combinadas con los hallazgos obtenidos en la exploración física y en la utilización de las exploraciones complementarias apropiadas. Existen escalas analgésicas que incluyen no solo datos referentes a las características del dolor, sino que valoran también la presencia de otros síntomas asociados, constituyendo una herramienta de gran utilidad en la evaluación inicial del paciente, así como en la valoración de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, la cuantificación del dolor debe hacerse en función de lo invalidante que éste sea para el paciente, aunque puede ayudar el empleo de escalas visuales analógicas. Puntuaciones por encima del valor medio reflejan severidad y se correlacionan con dificultad para el trabajo, las relaciones personales, alteraciones del estado de ánimo y el apetito. La evaluación de pacientes con dolor crónico constituye un reto considerable, tanto desde el punto de vista intelectual como emocional; es necesario identificar y determinar tanto los factores orgánicos como los psicológicos implicados antes de iniciar el abordaje terapéutico. La valoración de ambas circunstancias de forma conjunta es de gran utilidad y permite mejorar la atención a este grupo de enfermos, de forma que el manejo de los pacientes con dolor crónico, y en particular los pacientes terminales, requiere un enfoque multidisciplinar.

COMPLICACIONES DEL DOLOR POSTOPERATORIO.

El daño tisular producido por la cirugía da lugar a la liberación de sustancias algógenas que disminuyen el umbral de los nociceptores periféricos y perpetúan la producción de estímulos nociceptivos. Dichos estímulos son conducidos a las astas posteriores de la médula espinal donde se originan respuestas reflejas segmentarias. Los impulsos nociceptivos son transmitidos a centros superiores a través de los tractos espinotalámico y espinoreticular, dando lugar a la producción de respuestas reflejas suprasegmentarias y corticales. La integración de este conjunto de respuestas provoca la llamada "respuesta al estrés".

Las respuestas reflejas segmentarias asociadas a la cirugía incluyen un aumento del tono del músculo esquelético y del músculo liso vascular, que da lugar a la aparición de espasmos musculares y vasculares dolorosos, a una disminución de la distensibilidad de la caja torácica y a un mayor consumo de oxígeno. Además se estimula el sistema simpático, con la consiguiente aparición de taquicardia, aumento del gasto y del trabajo cardiaco y aumento del

consumo de oxígeno miocárdico. Por otro lado, disminuye el tono del tracto gastrointestinal y urinario.

Las respuestas reflejas suprasedimentarias contribuyen a aumentar el tono simpático general, lo que da lugar a un mayor consumo de oxígeno e hiperventilación. Se estimula la secreción de hormonas catabólicas como catecolaminas, cortisol, ACTH, ADH, glucagón, renina, angiotensina, aldosterona; frenándose la producción de hormonas anabólicas como la insulina o la testosterona.

Las respuestas corticales se producen en los pacientes despiertos después de la cirugía. Se deben a estímulos nociceptivos que alcanzan los centros superiores del cerebro, donde activan sistemas complejos relacionados con la integración y la percepción del dolor. Como consecuencia se producen respuestas motoras reactivas al dolor (inmovilidad, posturas antiálgicas), así como ansiedad y aprehensión, que a su vez exacerban la respuesta hipotalámica al estrés.

Este conjunto de respuestas se traduce en una serie de repercusiones fisiopatológicas que se describen a continuación.

Respiratorias.

Representan una de las complicaciones más frecuentes e importantes tras la cirugía, sobre todo torácica o abdominal alta. Los cambios que se producen son fundamentalmente reducción de la capacidad vital, del volumen tidal, del volumen residual, de la capacidad residual funcional (CRF) y del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Las incisiones en el abdomen superior producen, como consecuencia del dolor, un aumento reflejo del tono en músculos torácicos y abdominales, una disminución en la función del diafragma, y a veces cierto cierre de la glotis; esto da lugar a una disminución de la compliance pulmonar, imposibilidad de respirar profundamente o de toser, además de causar un aumento del consumo de oxígeno y de la producción de lactato. Todo esto puede ocasionar complicaciones graves como atelectasias, neumonía e hipoxemia arterial, que pueden evitarse con un correcto tratamiento del dolor postoperatorio en estos pacientes.

Cardiocirculatorias.

El dolor produce una hiperactividad simpática. El incremento de las catecolaminas circulantes da lugar a taquicardia, aumento de la tensión arterial, del gasto y del trabajo cardíaco, así como del consumo miocárdico de oxígeno. En pacientes sin patología cardiovascular previa estos cambios a penas tendrán repercusión, sin embargo, suponen un riesgo en aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o HTA. Además, debido a la inmovilidad y al estímulo hipotalámico que produce un estado de hiperagregabilidad plaquetaria e hipercoagulabilidad, que incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica.

Digestivas y urinarias.

El dolor del postoperatorio en cualquier tipo de cirugía, no necesariamente abdominal, ocasiona reflejos segmentarios que dan lugar a hipomotilidad gastrointestinal. Esta puede producir íleo paralítico, náuseas y vómitos. También se produce hipomotilidad en el tracto urinario, con la consiguiente retención de orina.

Endocrinas y metabólicas.

Como consecuencia de los reflejos suprasedimentarios generados por el dolor tiene lugar un aumento del tono simpático y una estimulación hipotalámica, con lo que se incrementan los niveles de catecolaminas y de hormonas catabólicas circulantes, lo que supone una "respuesta al estrés". Resultado de todo esto es la presencia de hiperglucemia con glucosuria, aumento de los cuerpos cetónicos, de los ácidos grasos libres y del lactato sérico; retención de agua y sodio; aumento del metabolismo y del consumo de oxígeno y un balance nitrogenado negativo

como consecuencia del estado hipercatabólico. Los fármacos empleados durante la anestesia pueden enmascarar algunas de estas alteraciones al inhibir la liberación de algunas de las hormonas de estrés. Parece ser que la técnica anestésica influye en la magnitud de la respuesta al estrés, siendo ésta menor cuando se realiza anestesia locorregional con anestésicos locales que con anestesia general, sobre todo en procedimientos quirúrgicos realizados en abdomen y extremidades inferiores. Además la anestesia locorregional se puede continuar para asegurar una analgesia postoperatoria.

Psicológicas.

Es un hecho evidente que el acto quirúrgico genera un intenso estrés en los pacientes. Además el dolor postoperatorio si no se trata adecuadamente, genera miedo y ansiedad, además de otras complicaciones ya mencionadas que pueden prolongar el tiempo de hospitalización.

TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO.

El tratamiento del dolor en un paciente postquirúrgico va a depender principalmente de las características de la intervención y de los antecedentes del paciente. Además habrá que tener en cuenta que los requerimientos de analgesia disminuirán una vez pasadas las primeras 24 horas.

Para poder tratar adecuadamente el dolor, en primer lugar es necesario diagnosticar la causa que lo produce, ya que tanto el fármaco como la técnica más indicados pueden variar dependiendo de la etiología. En segundo lugar es preciso valorar el estado general del paciente, la presencia o no de enfermedades concomitantes, o de circunstancias añadidas que puedan influir en la experiencia dolorosa de cada persona. Es importante recordar que el planteamiento terapéutico en un enfermo con dolor debe individualizarse siempre

Teniendo en cuenta las causas y el tipo de paciente, podremos elegir el fármaco más específico en cada caso, así como la vía de administración que proporcione el mayor efecto analgésico (según la intensidad del dolor) con los mínimos efectos secundarios. Los analgésicos se administrarán de forma regular, no a demanda, comenzando el tratamiento con el fármaco más débil al que pueda responder el dolor Si es preciso se pueden emplear combinaciones de fármacos que se potencien entre si, disminuyendo las dosis necesarias y así los efectos indeseables. Esto se debe realizar mediante una pauta escalonada, comenzando con analgésicos menores a los que se asocian progresivamente opiáceos de mayor potencia, con o sin medicación coadyuvante del tipo de ansiolíticos, antidepresivos, anticomiciales o corticosteroides. No se deben administrar conjuntamente dos fármacos del mismo grupo, porque esto no aumentaría la eficacia. Cuando un fármaco no es eficaz, no se debe administrar otro de potencia similar, sino que se pasará a otro de mayor potencia. La OMS propuso la denominada "Escalera terapéutica" como enfoque de tratamiento del dolor crónico. En el primer escalón se utilizan los antiinflamatorios no esteroideos; cuando no son efectivos a las dosis adecuadas, se pasa al siguiente escalón en el que se asocian AINE con opiáceos menores como la codeína, con o sin fármacos coadyuvantes. En tercer lugar se administrarían AINE junto con opiáceos potentes, con o sin coadyuvantes. El tratamiento se comienza siempre que sea posible por vía oral, cambiándose a la administración parenteral en el momento en que deja de ser efectivo o no se puede utilizar esta vía. Aunque esta pauta está enfocada hacia el tratamiento del dolor crónico, y en principio a la administración por vía oral, se puede extrapolar a cualquier otro tipo de dolor, teniendo en cuenta en el caso de los pacientes críticos que en general esta vía de administración no va a estar disponible, por lo que se pasará directamente a la administración parenteral o como en el caso del paciente postoperado.

Analgesia intradural.

Denominada también espinal o raquídea, es una técnica bastante antigua, que sigue siendo de gran utilidad para intervenciones sobre la región inferior del cuerpo.

La lista de los agentes analgésicos ya no se limita a los anestésicos locales, sino a una serie creciente de grupos de agentes cuya actuación a veces todavía mal comprendida se ejerce a niveles muy diferentes de las vías de transmisión nerviosas, entre estos por supuesto encontramos a las benzodiacepinas (midazolam). Esta técnica puede afectar tanto a las estructuras sensitivas, como a las motoras, como a las vegetativas. Mientras que las dos primeras acciones suelen ser de utilidad, el bloqueo simpático que ejercen algunos de los agentes empleados es el que suele ocasionar la mayor parte de los problemas.

La médula desaparece ya a partir de la 1ª ó 2ª vértebra lumbar. Hacia abajo se extiende la cola de caballo, y el espacio subaracnoideo llega aproximadamente hasta la 2ª vértebra sacra, por lo que la zona para abordarlo debe limitarse necesariamente a L2-S1, pues por debajo, el hueso sacro impide totalmente la punción, y por encima de este límite, se arriesga una punción medular.

Una línea que cruce por el borde superior de ambas crestas iliacas cruza a la columna vertebral aproximadamente por el borde superior de la apófisis espinosa de la cuarta vértebra lumbar, que es la que sirve habitualmente de referencia.

Debido a que no puede obviarse prácticamente nunca, al menos cuando se empleen anestésicos locales, una afectación del simpático, conviene siempre considerar al paciente como hipovolémico, por lo que es buena técnica perfundirle previamente con 1/2-1 L de ringer-lactato o equivalente. Alternativamente, pueden emplearse fármacos con efecto vasoconstrictor ligero, como la efedrina o el tartrato de ergotamina. Si el paciente previamente es hipotenso, este relleno líquido es todavía más imperativo.

La técnica debe comenzar señalando el principal punto de referencia que es la línea antes descrita que señala la apófisis espinosa de L4. El paciente puede estar sentado, con las piernas colgando de la camilla o cama, o acostado en decúbito lateral.

Mientras el anestesiólogo efectúa un lavado quirúrgico y viste ropa y guantes estériles, un ayudante deberá realizar asepsia y antisepsia de la zona, y doblar al enfermo, de forma que su espalda se arquee lo más posible. De esta forma, los espacios entre las apófisis espinosas y entre las láminas se abren, facilitando la punción. Esta maniobra, en el enfermo acostado lateralmente se efectúa cogiendo el cuello del enfermo con una mano, y las extremidades inferiores dobladas con la otra, y traccionando al mismo tiempo de ambas. Hay que cuidar de no perder la perpendicularidad del plano de la espalda con la superficie de la cama, pues sino, la dirección de la aguja puede desviarse inadvertidamente. En posición sentada, la región lumbosacra del enfermo se mantendrá lo más vertical posible.

La punción suele efectuarse en los espacios entre L2-L3 o entre L3-L4, tras palpar cuidadosamente el espacio entre las apófisis espinosas elegidas. Se efectúa previamente un habón con anestesia (lidocaína al 0.5%) en la piel y tejido celular subcutáneo. La aguja debe ser lo más fina posible, del 25, 26, y 27G, pues otra de las posibles complicaciones de la técnica, la cefalea post-punción, depende en su frecuencia de presentación directamente del diámetro de la aguja. Por supuesto, cuanto más fina es la aguja, mayor experiencia debe tener el anestesiólogo para distinguir las distintas densidades tisulares al paso de la aguja. Algunos anestesiólogos emplean una aguja relativamente corta, y más gruesa como guía, por dentro de la cual introducen la verdadera aguja fina hasta el espacio raquídeo.

Se introduce lentamente la aguja, provista de un fiador que impide su obstrucción con grasa o fibras del tejido celular o de los ligamentos. Conforme se profundiza la aguja, se nota una resistencia similar de los tejidos hasta llegar al ligamento amarillo; al atravesar este, se nota una sensación particular, de haber vencido una resistencia. Cuando se profundiza algo más,

vuelve a notarse la sensación de atravesar una membrana tensa, que corresponde a la perforación de la duramadre. Se extrae entonces el fiador, comprobando la salida de líquido cefalorraquídeo. Si esto no se produce, se vuelve a introducir el fiador, y se rectifica lo necesario la posición de la aguja hasta lograrlo. Si se choca con una resistencia ósea, probablemente habremos topado con una de las láminas, por lo que hay que retirar una buena parte de la aguja, cambiar de dirección, y volver a probar hasta encontrar el espacio. Dado que las apófisis espinosas, en la región lumbar, están dirigidas solo ligeramente hacia abajo, si se le da a la aguja una ligera inclinación cefálica, suele ser relativamente fácil entrar en el espacio intradural

Una vez encontrado este, y comprobada la salida de líquido cefalorraquídeo, se inyecta la dosis deseada del analgésico, se vuelve a poner el fiador, y se retira la aguja. esta prevención es necesaria para evitar traer con la punta de la aguja alguna raicilla nerviosa que pudiera dar lugar posteriormente a molestias. En algunas ocasiones, puede introducirse por la aguja un fino catéter plástico, para proporcionar analgesia continua y prolongada.

La extensión de la analgesia depende, por supuesto de la dosis inyectada del agente, es decir, de su concentración y de la cantidad inyectada. El lugar de la inyección también influye, pero relativamente poco; la densidad de la solución inyectada, junto con la posición en que se coloque al paciente inmediatamente después de la punción, son factores importantes. También la velocidad de inyección.

Cuanto mayor sea la dosis de analgésico, y más alto el lugar de la punción, más arriba se extenderá la acción. En sujetos de gran estatura, para conseguir una extensión cefálica de la analgesia similar, será precisa una mayor cantidad de analgésico que en sujetos de columna más corta. Cuando, como consecuencia de tumores abdominales o estados avanzados de gravidez, existe una menor cantidad de líquido cefalorraquídeo (debido a la ingurgitación de los plexos venosos perimedulares en un espacio cerrado en el que lo único que puede variar es precisamente este líquido), la misma dosis alcanza un efecto más alto.

Si se emplean agentes con un peso específico mayor que el del líquido cefalorraquídeo, y se mantiene al enfermo sentado, el agente tenderá a descender, y el nivel de analgesia se mantendrá bajo (anestesia hiperbárica). Si por el contrario, se emplean líquidos con igual o menor densidad, tienden a desplazarse hacia arriba, produciendo analgesias más altas (anestesia hipobárica). Hay que tener en cuenta que los cambios de posición del sujeto con el ánimo de modificar la extensión de la analgesia hay que efectuarlos de forma casi inmediata a la inyección del analgésico, ya que este se fija en los receptores, y aproximadamente a los 15-20 minutos, dependiendo del agente utilizado, cualquier cambio de posición es inefectivo para modificar la altura de la analgesia.

Los fármacos más experimentados en la analgesia intradural son, sin duda, los anestésicos locales. Las dosis necesarias son ínfimas, si se las compara con cualquier otra técnica de anestesia locoregional, y su toxicidad, exceptuando a las reacciones alérgicas es prácticamente nula. Pueden emplearse lidocaína al 1, 2 y hasta al 5% dependiendo de si se desea solamente analgesia o una fuerte relajación muscular, prilocaína al 1%, o fundamentalmente, bupivacaína al 0.5%. Con la primera suele obtenerse buena analgesia durante 60-90 minutos, con la segunda hasta unas dos horas, y con la bupivacaína hasta dos horas y media aproximadamente.

Más recientemente han comenzado a utilizarse otros fármacos, muchos de ellos todavía en experimentación, o mezclas de fármacos, entre los que se encuentran opiáceos, agonistas alfa-2 adrenérgicos, agonistas gabaérgicos, antagonistas del receptor para el NMDA, etc.

Por las razones expuestas anteriormente, la dosis debe ser reducida ligeramente cuando el sujeto es de baja estatura, en las embarazadas a término o en personas extraordinariamente obesas.

La inyección del analgésico debe ser lenta, para evitar la difusión alta no deseada que se produciría al crear corrientes por hiperpresión. En el pasado, se efectuaba una inyección a

presión, precisamente con la idea de conseguir una extensión más alta. Esta técnica, denominada coloquialmente “**la cox espinal**”, denotaba un escaso conocimiento de la fisiopatología y conseguía su propósito a cambio de graves hipotensiones, náuseas y vómitos, por lo que se cita solamente a modo de anécdota.

La anestesia espinal produce una excelente analgesia y relajación muscular por debajo del plano umbilical. Dada su escasa repercusión sobre el medio interno, es apropiada para pacientes con metabopatías y trastornos hepáticos o renales.

Está contraindicada en estados de shock, hipovolemia o deshidratación. Hay que tomar también precauciones en los pacientes coronarios, en los que un descenso de la tensión arterial y del flujo coronario puede ser un inconveniente. Debe evitarse en enfermos con patología neurológica, cefaleas frecuentes, alergias al anestésico que vaya a utilizarse, sepsis o infección en el punto de punción, y por supuesto, si el paciente no la desea.

La hipotensión es el efecto secundario más importante. Se debe al bloqueo preganglionar de las fibras simpáticas de la región torácica de la médula. Ello ocasiona descenso del tono simpático, vasodilatación arteriolar, descenso de las resistencias periféricas, venodilatación, acúmulo de sangre en la periferia, descenso del retorno venoso, y por tanto, del gasto cardíaco, ya que, según la extensión en que esté afectado el simpático torácico, la hipotensión puede no ir acompañada de taquicardia compensadora.

El tratamiento consiste en acostar al enfermo en ligero Trendelenburg, administrar oxígeno, e inyectar líquidos y simpaticomiméticos. En este caso, se prefiere a los de efecto combinado alfa-beta, como la efedrina, 50 mg i.v., que pueden eventualmente repetirse.

En los raros casos en que la extensión de la anestesia sea muy elevada, pueden llegar a bloquearse los nervios intercostales, aunque rara vez ello causa una insuficiencia respiratoria, puesto que el nervio frénico tiene su origen en las primeras raíces cervicales y no suele verse afectado. En último caso, debiera someterse al paciente a ventilación mecánica durante unas horas.

Hay que tener en cuenta también que la anestesia alta no es la única causa de hipotensión en estos enfermos, por lo que hay que buscar posibles hemorragias, descenso brusco del gasto cardíaco en el embarazo por compresión de la cava, etc.

En algunos enfermos, al traccionar vísceras abdominales, pueden aparecer hipo y náuseas, con bradicardia, por reflejo vagal. Pueden mejorarse combinando la anestesia raquídea con óxido nítrico u otra técnica, o mediante 0.6 -1 mg de atropina i.v.

La segunda complicación en importancia, pero la primera en frecuencia aparece aproximadamente en un 2% de los casos, es la cefalea. Es típicamente frontoorbitaria u occipital, irradiada a cuello y espalda, y a menudo se acompaña de fotofobia y dolores orbitarios. Si es violenta, puede cursar con náuseas, vómitos, o vértigos. Es más frecuente en enfermos jóvenes, descendiendo su frecuencia con la edad, más frecuente en mujeres que en varones, más si están embarazadas, y aparece más veces en los sujetos ansiosos o con miedo a la anestesia o intervención. Se debe a pérdida de líquido cefalorraquídeo por el orificio de la aguja de punción. Por ello su frecuencia es también directamente proporcional al diámetro de la aguja utilizada. Hay que advertir al enfermo de la posibilidad de su aparición. Se previene en gran parte si la hidratación del enfermo ha sido previamente correcta, y si se han utilizado agujas finas. Una vez aparecida, se combate manteniendo al paciente en decúbito, aumentando los ingresos líquidos, y con analgésicos, habiendo sido de utilidad la combinación paracetamol-codeína cada 4-6 horas vía oral. Rara vez hay que acudir a un intento de taponamiento del orificio de la dura mediante un parche hemático, o mediante inyección de suero fisiológico epidural.

MIDAZOLAM.

Benzodiacepina de corta acción para premedicación, sedación, inducción y mantenimiento de la anestesia. Es un fármaco inductor del sueño de corta acción, que está indicado en el paciente adulto, pediátrico y neonatal para:

Sedación del estado de conciencia antes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local (administración I.V.).

Premedicación antes de la inducción de la anestesia (incluyendo la administración I.M. o rectal en los niños).

Inducción y mantenimiento de la anestesia. Como agente inductor en adultos que reciben anestesia por inhalación o como componente sedante en la anestesia combinada, incluyendo la anestesia I.V. total (inyección I.V., infusión I.V.).

Ataralgia en combinación con ketamina en los niños (administración I.M.).

Sedación a largo plazo en Unidades de Cuidados Intensivos (administración I.V. como inyección en bolo o infusión continua).

Farmacocinética y Farmacodinamia.

El midazolam, es ingrediente activo de un derivado del grupo de las imidazobenzodiacepinas. La base libre es una sustancia lipofílica con poca solubilidad en agua.

El nitrógeno básico en la posición 2 del anillo de la imidazobenzodiacepina, le permite al ingrediente activo formar sales con ácidos solubles en agua. Éstos producen una solución inyectable estable y bien tolerada.

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por un rápido inicio de efecto y, debido a su rápida transformación metabólica, una acción de corta duración. Debido a su baja toxicidad, midazolam tiene un amplio rango terapéutico. Tiene un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular. Después de la administración I.M. o I.V. se produce amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda eventos que ocurrieron durante la actividad máxima del compuesto)

Absorción después de la inyección I.M: La absorción de midazolam en los tejidos musculares es rápida y completa. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan dentro de los 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta posterior a la administración intramuscular es mayor del 90%.

Absorción posterior a la administración rectal: La absorción después de la administración rectal de midazolam es rápida. La biodisponibilidad absoluta es cercana al 50%.

Cuando midazolam es administrado en inyección I.V., la curva de concentración plasmática/tiempo muestra una o dos fases distintas de distribución. El volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 l/kg. Del 96 al 98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína plasmática a la que se une es la albúmina. Existe un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo. En humanos se ha demostrado que midazolam atraviesa lentamente la placenta y penetra a la circulación fetal. Pequeñas cantidades de midazolam se encuentran en la leche humana

Metabolismo: El midazolam se elimina casi completamente por biotransformación. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina en forma inalterada. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P-4503A4. El alfa-hidroximidazolam es el principal metabolito

plasmático y urinario. Del 60 al 80% de la dosis es excretada en la orina como conjugado glucurónico-alfa-hidroimidazolam. Las concentraciones plasmáticas del alfa-hidroimidazolam corresponden al 12% de la del compuesto relacionado. La fracción de la dosis extraída por el hígado, ha sido estimada en 30 a 60%. La vida media de eliminación del metabolito es menor de 1 hora. El alfa-hidroimidazolam es farmacológicamente activo y contribuye sólo en forma mínima (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam intravenoso. No existe evidencia de un polimorfismo genético en el metabolismo oxidativo del midazolam.

Eliminación: En voluntarios jóvenes sanos, la vida media de eliminación es entre 1.5 y 2.5 horas. La depuración plasmática está en el rango de los 300 a 500 ml/min. Cuando se administra midazolam en infusión I.V., la cinética de su eliminación no es diferente a la de la inyección en bolo.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Ancianos: En adultos mayores de 60 años, la vida media de eliminación del midazolam puede prolongarse hasta por cuatro veces.

Niños: La velocidad de absorción rectal en los niños es similar al de los adultos. Sin embargo, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) posterior a la administración I.V. y rectal es más corta en los niños de 3 a 10 años, en comparación a la de los adultos. La diferencia es consistente con el incremento en la depuración metabólica que se observa en los niños.

Neonatos: La vida media de eliminación en los neonatos es en promedio de 6 a 12 horas, probablemente debido a la inmadurez hepática, al igual que la depuración está disminuida.

Pacientes con insuficiencia hepática: La vida media de eliminación en pacientes con cirrosis hepática puede estar prolongada y la depuración ser menor, en comparación con los voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal: La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal es similar a la de los voluntarios sanos.

Pacientes críticamente enfermos: La vida media del midazolam está prolongada en los pacientes críticamente enfermos.

Pacientes con insuficiencia cardiaca: La vida media de eliminación está prolongada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, en comparación con los voluntarios sanos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o cualquier componente del producto.

Precauciones Generales.

Solución inyectable deberá ser utilizada únicamente en lugares que cuenten con instalaciones de resucitación de tamaño apropiado para la atención de pacientes de cualquier edad, ya que la administración de midazolam puede deprimir la contractilidad del miocardio y producir apnea. En raras ocasiones se han producido eventos adversos cardiorrespiratorios graves. Éstos han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o cardiaco. Es más probable que esos incidentes que amenazan la vida se presenten en adultos mayores de 60 años, en

aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria preexistente o alteración de la función cardiaca y en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular, particularmente cuando la inyección se administra demasiado rápido o cuando se utiliza una dosis elevada. Se debe tener precaución especial cuando se administre parenteralmente en pacientes que se encuentren en alguno de los siguientes grupos de mayor riesgo:

Adultos mayores de 60 años.

Pacientes debilitados crónicamente enfermos

Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica

Pacientes con insuficiencia renal crónica, alteración de la función hepática o con insuficiencia cardiaca congestiva.

Pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular.

Estos pacientes con riesgo mayor requieren de dosis más bajas y deberán ser continuamente monitoreados en busca de signos tempranos de alteración de las funciones vitales. Las benzodiazepinas deben ser utilizadas con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Al igual que cualquier sustancia con propiedades depresoras del S.N.C. o relajantes musculares, se deberá tener particular cuidado cuando se administre en pacientes con miastenia gravis, debido a la debilidad muscular preexistente.

Tolerancia: Se ha reportado cierta pérdida de eficacia cuando ha sido utilizado como sedante durante largo plazo en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Dependencia: Cuando se utiliza midazolam en la sedación a largo plazo en las UCI, se deberá tener en mente que puede desarrollarse dependencia física. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento.

Síntomas de abstinencia: Durante el tratamiento prolongado con Solución inyectable en las UCI, puede desarrollarse dependencia física. Por lo tanto la terminación abrupta del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Pueden presentarse los siguientes síntomas: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios en el estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. Debido a que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de la discontinuación abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis sea disminuida en forma gradual.

Amnesia: produce amnesia anterógrada (frecuentemente este efecto es muy deseable en situaciones como antes y durante un procedimiento quirúrgico y diagnóstico), la duración del cual está directamente relacionado con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede presentar problemas en pacientes externos, quienes están programados a ser egresados después de la intervención. Después de administra por vía parenteral, los pacientes deben ser dados de alta del hospital o consultorio únicamente si están acompañados por un asistente.

Reacciones paradójicas: Se ha reportado que durante su administración se producen reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (consistentes en convulsiones tónico/clónicas y tremor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacciones de violencia, agresividad, excitación paradójica y crisis de violencia física y verbal. La incidencia más elevada de sensibilidad a esas reacciones, ha sido reportada en niños y en

los ancianos. En caso de que la presencia de esos síntomas indique el desarrollo de una reacción paradójica, deberá evaluarse la respuesta antes de tomar una decisión sobre el tratamiento.

La eliminación del fármaco puede ser retrasada en pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen ciertas enzimas hepáticas, particularmente el citocromo P-4503A4. Cuando midazolam se administra intravenosamente durante un periodo prolongado y en combinación con saquinavir, se recomienda disminuir la dosis de midazolam en un 50%. Es recomendable disminuir la dosis de midazolam intravenoso cuando se administre concomitantemente con eritromicina. El desplazamiento del midazolam de sus sitios de unión a las proteínas del plasma por el valproato de sodio, puede incrementar la respuesta al midazolam.

Se deberá tener precaución para ajustar la dosis de midazolam en pacientes con epilepsia que reciben tratamiento con valproato de sodio. La eliminación del fármaco también puede estar retrasada en pacientes con disfunción hepática, gasto cardíaco bajo y en neonatos. Se han reportado eventos hemodinámicos adversos en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular; se deberá evitar la administración intravenosa rápida en esta población.

Prematuros y neonatos: Debido a un incremento en el riesgo de apnea, es recomendable extremar precauciones al sedar a niños de pretérmino o aquellos neonatos que fueron prematuros, cuya traquea no está entubada. Deberá evitarse la inyección rápida en la población neonatal.

El neonato también tiene disminución y/o inmadurez de la función de órganos y también es vulnerable a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados de midazolam

Embarazo y lactancia: No se dispone de datos suficientes sobre midazolam para evaluar su seguridad durante el embarazo. Las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo, a menos que no exista una alternativa segura. Se ha reportado que la administración de midazolam durante el último trimestre del embarazo o en dosis altas durante el trabajo de parto, produce irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, reflejo de succión débil, hipotermia y moderada depresión respiratoria en el neonato.

Por otra parte, los niños nacidos de madres que tomaron crónicamente benzodiazepinas durante las últimas etapas del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y pueden encontrarse en cierto riesgo de presentar síntomas de abstinencia en el periodo postnatal. Debido a que midazolam pasa a la leche materna, Midazolam no deberá administrarse a madres que amamantan.

Reacciones Secundarias Y Adversas: Se han reportado los siguientes efectos. Trastornos en el sistema nervioso central y periférico, y psiquiátricos: Somnolencia y sedación prolongada, disminución del estado de alerta, confusión, euforia, alucinaciones, fatiga, cefalea, vértigo, ataxia, sedación en el postoperatorio, amnesia anterógrada, la duración de los cuales está directamente relacionada a la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar estando presente al final del procedimiento y en casos aislados se ha reportado amnesia prolongada.

Se han reportado reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (consistentes en movimientos tónico/clónicos y tremor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacciones de violencia, agresividad, excitación paradójica y crisis de violencia física y verbal, particularmente en los niños y en los ancianos.

Las convulsiones han sido reportadas en neonatos a término y en prematuros. La administración de midazolam incluso a dosis terapéutica, puede conducir al desarrollo de

dependencia física. Después de la administración I.V. prolongada, la suspensión del tratamiento, especialmente en los casos abruptos, puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones por abstinencia.

Alteraciones en el aparato gastrointestinal: Náusea, vómito, hipo, constipación y boca seca.

Alteraciones cardiorrespiratorias: En raras ocasiones se han producido eventos adversos cardiorrespiratorios graves. Éstos han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco.

Dichos incidentes que amenazan la vida son más probables en los adultos mayores de 60 años de edad y en aquellos con insuficiencia respiratoria o alteración cardíaca preexistente, particularmente cuando la inyección es administrada demasiado rápido o cuando se utilizan dosis altas. Se han reportado otros eventos adversos cardiorrespiratorios: hipotensión, ligero incremento de la frecuencia cardíaca, vasodilatación, disnea. En casos aislados se ha producido laringospasmo posterior a la inyección.

Trastornos en piel y tejidos blandos: Exantema cutáneo, reacción de urticaria y prurito.

Síntomas generales: En casos aislados se ha reportado hipersensibilidad generalizada que va desde reacciones cutáneas hasta reacciones anafilactoides.

Reacciones locales: Eritema y dolor en el sitio de la inyección, tromboflebitis y trombosis.

Interacciones Medicamentosas y de Otro Género: El metabolismo de midazolam está predominantemente mediado por la isoenzima del citocromo P-4503A4 (CYP3A4).

Aproximadamente el 25% del total del sistema del citocromo P-450 en el hígado del adulto, está integrado por la subfamilia del CYP3A4. Los inhibidores e inductores de esta isoenzima pueden conducir a interacciones farmacológicas con el midazolam.

Itraconazol y fluconazol: La administración concomitante de midazolam e itraconazol o fluconazol prolonga 2.9 a 7.0 horas (itraconazol) o 2.9 a 4.4 horas (fluconazol) la vida media del midazolam. Las dosis en bolo de midazolam administradas para la sedación de corta duración, no intensificaron el efecto del midazolam hasta un grado clínicamente significativo cuando el paciente recibía itraconazol y fluconazol, por lo que no se requiere la disminución de la dosis. Sin embargo, la administración de dosis altas de midazolam puede requerir ajustes en la dosificación. Las infusiones a largo plazo de midazolam a pacientes que reciben antimicóticos sistémicos, por ejemplo durante el tratamiento en las Unidades de Cuidados Intensivos, puede producir efectos hipnóticos de larga duración, si la dosis no es fraccionada de acuerdo al efecto.

Eritromicina: La administración concomitante midazolam y eritromicina prolonga la vida media de eliminación del midazolam, de 3.5 a 6.2 horas. Aun cuando únicamente se han observado cambios farmacodinámicos menores, se recomienda ajustar la dosis de midazolam intravenoso, especialmente si se administrarán dosis altas.

Cimetidina y ranitidina: La cimetidina incrementó el estado estable de las concentraciones plasmáticas del midazolam en 26%, mientras que la ranitidina no tuvo efecto.

La administración concomitante de midazolam y cimetidina o ranitidina, no tiene efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia del midazolam. Estos datos indican que midazolam intravenoso puede ser administrado en las dosis usuales con cimetidina y ranitidina, por lo que no se requiere de ajuste en la dosificación. Ciclosporina: No existe interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre ciclosporina y

midazolam. Por lo tanto no se requiere ajustar la dosis de midazolam cuando se administra concomitantemente con ciclosporina.

.Nitrendipina: La nitrendipina no modifica la farmacodinámica ni farmacocinética del midazolam. Ambos fármacos pueden administrarse concomitante, sin requerirse ajuste en la dosis del midazolam.

Saquinavir: La administración concomitante de una dosis intravenosa única de 0.05 mg/Kg. de midazolam después de 3 ó 5 días de administrar saquinavir (1,200 mg c/8 horas) a 12 voluntarios sanos, disminuyó la depuración del midazolam en un 56% e incrementó la vida media de eliminación de 4.1 a 9.5 horas. Únicamente los efectos subjetivos del midazolam (escala análoga visual sobre el parámetro "efecto general del fármaco") fueron intensificados por el saquinavir. Por lo tanto pueden administrarse dosis en bolo de midazolam intravenoso, en combinación con saquinavir. Durante una infusión prolongada de midazolam, se recomienda la disminución al 50% en la dosis inicial (véase Precauciones generales).

Anticonceptivos orales: La farmacocinética del midazolam intramuscular no fue afectada por el uso de anticonceptivos orales. Ambos fármacos pueden administrarse concomitantemente, sin requerirse ajustes en la dosificación del midazolam.

Otras interacciones:

Valproato de sodio: El desplazamiento del midazolam de sus sitios de unión a las proteínas del plasma, inducido por el valproato de sodio, puede incrementar la respuesta al midazolam y por lo tanto se deberá tener cuidado de ajustar la dosis de midazolam en los pacientes con epilepsia (véase Precauciones generales).

Lidocaína: El midazolam no tuvo efecto sobre la unión a las proteínas plasmáticas de la lidocaína, en pacientes sometidos a terapia antiarrítmica o anestesia regional con lidocaína.

El alcohol puede intensificar los efectos sedantes del midazolam.

La administración I.V. de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) del halotano, requerida para la anestesia general

Dosis y Vía de Administración: Dosis estándar: Midazolam es un agente sedante potente que requiere de individualización de la dosis y administración lenta.

La dosis debe ser individualizada y fraccionada de acuerdo al nivel deseado de sedación, dependiendo de las necesidades físicas, el estado clínico, la edad y el uso de medicamentos concomitantes.

En adultos mayores de 60 años, así como en pacientes debilitados o crónicamente enfermos, la dosis debe ser determinada con precaución, tomándose en consideración los factores especiales relacionados a cada paciente.

- a) Sedación del estado de conciencia: Para la sedación basal (del estado de conciencia) previo a intervenciones diagnósticas o quirúrgicas, se administra por vía I.V. La dosis debe ser individualizada y fraccionada, no debiéndose administrar en forma rápida o en inyección única en bolo. El inicio de la sedación puede variar individualmente, dependiendo del estado físico del paciente y de las circunstancias detalladas de la dosis (como la velocidad de administración, la cantidad de dosis). De ser necesario, las dosis subsecuentes pueden administrarse de acuerdo a las necesidades individuales. El fármaco inicia su efecto en aproximadamente 2 minutos después de que la inyección ha sido administrada. El promedio del tiempo en alcanzarse el efecto máximo es de 2.4 minutos.

- b) Adultos: La inyección I.V. debe realizarse lentamente, a una velocidad de aproximadamente 1 mg en 30 segundos.
- c) En adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2.5 mg administrada 5 a 10 minutos antes del inicio del procedimiento. Puede ser necesaria la administración de dosis adicionales de 1 mg. El promedio de la dosis total ha sido encontrado en el rango de 3.5 a 7.5 mg. Usualmente no es necesaria una dosis total mayor de 5.0 mg. En adultos mayores de 60 años y en pacientes debilitados o crónicamente enfermos, la dosis inicial debe disminuirse hasta 1.0 mg y administrarse 5 ó 10 minutos antes del inicio del procedimiento. Puede ser necesaria la administración de dosis adicionales de 0.5 ó 1 mg. Debido a que en estos pacientes el efecto máximo puede alcanzarse menos rápidamente, las dosis adicionales deben fraccionarse muy lentamente y con cuidado. Usualmente no es necesaria una dosis total mayor de 3.5 mg.
- d) Niños: I.M: En niños la dosis es de 0.1 a 0.15 mg/Kg. administrada 5 ó 10 minutos antes del inicio del procedimiento. En pacientes con mayor ansiedad, puede administrarse hasta 0.5 mg/kg. Usualmente no es necesaria una dosis total mayor de 10.0 mg.
I.V.: La dosis deberá fraccionarse lentamente hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial debe ser administrada durante 2 a 3 minutos. Se debe esperar de 2 a 3 minutos adicionales para evaluar completamente el efecto sedante, antes de iniciar un procedimiento o repetir una dosis. Si es necesaria una sedación adicional, continuar con dosis fraccionadas en pequeños incrementos hasta obtener el nivel apropiado de sedación.
- e) En lactantes y niños menores de 5 años se puede requerir de dosis sustancialmente mayores que en niños mayores y adolescentes.
- f) Pacientes pediátricos menores de 6 meses: Se dispone de información limitada en pacientes pediátricos menores de 6 meses, no entubados.
- g) Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son particularmente vulnerables a la obstrucción de vías aéreas e hipoventilación, por lo tanto es esencial el fraccionamiento de la dosis con pequeños incrementos para obtener el efecto clínico y un monitoreo cuidadoso.
- h) Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años: La dosis inicial es de 0.05 a 0.1 mg/kg.
- i) Puede ser necesaria una dosis total hasta de 0.6 mg/Kg. para alcanzar los niveles deseados de sedación, pero no deberá excederse de 6 mg.
- j) Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: La dosis inicial es de 0.025 a 0.05 mg/kg. La dosis total es de 0.4 mg/kg hasta un máximo de 10 mg.
- k) Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: Utilizar la dosis recomendada en los adultos.

Premedicación: La premedicación se administrada poco antes de un procedimiento produce sedación (inducción del sueño o somnolencia y alivio de la angustia) y alteración de la memoria en el preoperatorio. también puede administrarse en combinación con anticolinérgicos.

Para esta indicación, debe administrarse por vía I.M. profunda en un músculo mayor, de 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia.

Adultos: Para la sedación preoperatoria (inducción del sueño o somnolencia y alivio de la angustia) y para alterar la memoria de los eventos preoperatorios, la dosis recomendada en adultos con buen perfil de riesgo (Estado Físico I y II de ASA y pacientes menores de 60 años) es de 0.07 a 0.1 mg/Kg. (aproximadamente 5 mg).

La dosis debe ser disminuida e individualizada cuando se administra a los ancianos y a pacientes debilitados o crónicamente enfermos. Se recomienda una dosis de 0.025 a 0.5 mg/kg si no existe la administración concomitante de narcóticos. La dosis usual es de 2 a 3 mg.

En pacientes mayores de 70 años, I.M. debe ser administrado con precaución, bajo observación continua, debido a que puede producirse una excesiva somnolencia.

Niños: En niños con edad entre 1 y 15 años se requiere de dosis proporcionalmente más altas que en los adultos en relación al peso corporal. El rango de dosificación de 0.08 a 0.2 mg/kg administrado por vía I.M., ha demostrado ser efectivo y seguro. Se recomienda que se administre en forma profunda en un músculo mayor, 30 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia.

Administración rectal en niños: La dosis total de usualmente 0.4 mg/kg, con un rango entre 0.3 y 0.5 mg/kg, debe ser administrado 20 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampollita se realiza por medio de un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa.

Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, puede adicionarse agua para hacer un volumen hasta de 10 ml.

Inducción (adultos): Si se utiliza para la inducción de la anestesia antes de la administración de otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis deberá fraccionarse hasta obtener el efecto deseado, de acuerdo con la edad y estado clínico del paciente. Cuando se utiliza antes de otros agentes I.V. para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada agente puede ser significativamente disminuida, hasta 25% de la dosis inicial usual de los agentes individuales.

El nivel deseado de anestesia se alcanza con la administración de dosis graduales. La dosis de inducción I.V. debe administrarse lentamente en incrementos. Cada incremento no mayor de 5 mg debe ser inyectado durante 20 a 30 segundos, permitiendo intervalos de 2 minutos entre los sucesivos incrementos.

En adultos normales mayores de 60 años, usualmente será suficiente una dosis de 0.15 a 0.2 mg/Kg. administrada I.V. durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos para observar el efecto. Una dosis inicial de 0.2 mg/kg es recomendable para pacientes ancianos con perfil bajo de riesgo quirúrgico (ASA I y II). En algunos pacientes con enfermedad sistémica grave o debilitamiento, puede ser suficiente una dosis todavía menor. En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser más alta (0.3 a 0.35 mg/kg), administrada I.V. durante 20 a 30 segundos y permitiendo aproximadamente 2 minutos para observar el efecto. Si se requiere la inducción completa, pueden utilizarse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. La inducción puede a su vez ser completada con la inhalación de anestésicos líquidos volátiles. En casos resistentes puede usarse una dosis total hasta de 0.6 mg/kg para la inducción, pero dichas dosis mayores pueden prolongar la recuperación.

En pacientes ancianos no premedicados usualmente se requiere de menor cantidad para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0.3 mg/kg.

En pacientes no premedicados con enfermedades sistémicas graves o afecciones debilitantes, generalmente requieren de menor cantidad para la inducción. Una dosis inicial de 0.2 a 0.25 mg/kg será usualmente suficiente; en algunos casos puede ser suficiente dosis tan pequeñas como 0.15 mg/kg.

No está recomendado para la inducción de la anestesia en niños, debido a que la experiencia es limitada

Mantenimiento:

Adultos: El mantenimiento del nivel deseado de la inconciencia, puede alcanzarse ya sea por pequeños incrementos adicionales intermitentes I.V. (rango entre 0.03 y 0.1 mg/Kg.) o por infusión continua de. (rango entre 0.03 y 0.1 mg/kg/hora), típicamente en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre las dosis varían de acuerdo a la reacción individual del paciente.

En adultos mayores de 60 años y en pacientes debilitados o crónicamente enfermos, pueden requerirse dosis menores de mantenimiento.

Niños: En niños que reciben ketamina para la anestesia (ataralgia), se recomienda una dosis I.M. de 0.15 a 0.20 mg/kg.

Un nivel de sueño suficientemente profundo se obtiene generalmente después de 2 a 3 minutos.

Sedación I.V. en la Unidad de Cuidados Intensivos:

El nivel deseado de sedación se alcanza con el fraccionamiento gradual de la dosis seguida ya sea por la infusión continua o bolos intermitentes, de acuerdo a la necesidad clínica, el estado físico, la edad y medicamentos concomitantes (véase Interacciones medicamentosas y de otro género)

.Adultos: La dosis de carga I.V. debe administrarse lentamente en incrementos. Cada incremento de 1 a 2.5 mg debe ser inyectado durante 20 a 30 segundos, permitiendo un periodo de 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

La dosis de carga I.V. puede oscilar desde 0.02 hasta 0.3 mg/kg pero usualmente no es necesaria una dosis total mayor de 15mg. En pacientes hipovolémicos, con vasoconstricción o hipotérmicos, la dosis de carga debe ser disminuida u omitida.

Cuando se administra con analgésicos potentes, los últimos deben administrarse primero para que los efectos sedantes puedan ser evaluados en forma segura, después de confirmar cualquier sedación causada por los analgésicos.

El rango de la dosis de mantenimiento es de 0.03 a 0.2 mg/Kg./hora.

En pacientes hipovolémicos, con vasoconstricción o hipotérmicos, la dosis de mantenimiento debe ser disminuida.

El nivel de sedación debe evaluarse regularmente, si el estado del paciente lo permite.

Niños: 0.05 a 0.2 mg/kg administrado I.V. durante un mínimo de 2 a 3 minutos, para establecer el efecto clínico deseado (no debe ser administrado en infusiones intravenosas rápidas), seguido de una infusión I.V. continua a dosis de 0.06 a 0.12 mg/kg/hora (1 a 2 mg/Kg./min.).

La velocidad de infusión puede ser aumentada o disminuida (generalmente hasta 25% de la velocidad de la infusión inicial o subsecuente), según sea requerido, o pueden administrarse dosis suplementarias I.V. para incrementar o mantener el efecto deseado. Al iniciar una infusión con midazolam en pacientes hemodinámicamente comprometidos, la dosis usual de carga debe ser dividida en pequeños incrementos y el paciente deberá ser vigilado en su estado hemodinámico, ya que puede producirse hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios y requieren de un monitoreo cuidadoso de la frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno. Neonatos: debe administrarse como infusión I.V. continua, iniciando con 0.03 mg/kg/hora (0.5 mg/Kg./min.) en neonatos menores de 32 semanas o 0.06 mg/kg/hora (1 mg/Kg./min.) en neonatos mayores de 32 semanas. En los neonatos no se utilizan dosis de carga intravenosa, sino que la infusión puede administrarse más rápidamente durante las primeras horas, para establecer el nivel plasmático terapéutico.

La velocidad de infusión debe ser cuidadosamente reevaluada en forma frecuente, particularmente después de las primeras 24 horas, de tal manera que se administra la mínima dosis efectiva posible y se reduzca el potencial de acumulación del fármaco. Instrucciones especiales de dosificación: Compatibilidad con soluciones para infusión: La solución inyectable puede ser diluida en soluciones de cloruro de sodio al 0.9%, dextrosa al 5% y 10% y solución Hartmann, en una relación de mezcla de 15 mg de midazolam por 100 a 1000 ml de solución para infusión.

Estas soluciones permanecen estables física y químicamente durante 24 horas a temperatura ambiente o 3 días a 5°C.

Manifestaciones y Manejo de la Sobre dosificación o Ingesta Accidental:

Síntomas: Los síntomas de sobredosis consisten principalmente en la intensificación de los efectos farmacológicos; somnolencia, confusión mental, letargia y relajación muscular o excitación paradójica.

Al igual que con otras benzodiacepinas, la sobredosis no representa una amenaza para la vida, a menos que se combine con otros depresores del S.N.C., incluyendo el alcohol. Los síntomas más graves pueden ser arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea y raramente coma.

Tratamiento: En la mayoría de los casos únicamente se requiere observación de las funciones vitales.

En el manejo de la sobredosis se debe tener especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Los efectos de la sobredosis pueden ser controlados con el antagonista de las benzodiacepinas (flumazenil).

Se debe tener precaución en el uso de flumazenil en casos de sobredosis por fármacos múltiples, así como en pacientes con epilepsia tratados con benzodiacepinas.

USO DE MIDAZOLAM VÍA PERIDURAL E INTRATECAL.

Estudios con animales en modelos de dolor provocado por lesiones térmicas o inflamación aguda, el midazolam podría incrementar los efectos analgésicos de la bupivacaína sinérgicamente en la administración intratecal, a la vez de disminuir los efectos adversos comparados como drogas únicas.

El sistema gabaérgico juega un importante papel en la inhibición presináptica de aferencias primarias. Los receptores agonistas de las benzodiazepinas incrementan la eficacia intrínseca del GABA en el receptor GABA_A, con respecto del receptor para benzodiazepinas en la médula espinal por un incremento de la conductancia del ión cloro, con lo que disminuye la liberación del glutamato en la médula espinal. Administrado intratecalmente el midazolam actúa sobre los receptores GABA e induce una antinocicepción segmental reversible.

Los agonistas del receptor GABA_A inhiben los efectos del funcionamiento del glutamato como el *N*-methyl-d-aspartato, ácido quisquálico y el ácido kainico. Así los receptores GABA_A pudieron también exhibir un acoplamiento funcional con los receptores del glutamato en sitios postsinápticos en la médula espinal con respecto a la transmisión nociceptiva. En estudios animales, la administración intratecal de midazolam de manera sinérgica aumento la potencia analgesia del *N*-methyl-d-aspartato o receptores antagonistas del ácido [alpha]-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionico. Sin embargo, la analgesia inducida por el midazolam, también se ha ligado a un mecanismo opioide no μ , posiblemente vía de los receptores [kappa] en la médula espinal. La facilitación que liga a la morfina con los receptores opioides espinales también fue observada con pequeñas concentraciones de midazolam.

El efecto analgésico de la administración intratecal de bupivacaína fue potencializado con la administración intratecal de midazolam. En humanos la adición de 1 o 2 mg vía intratecal de midazolam prolongo el efecto de la analgesia postoperatoria de la bupivacaína en aproximadamente 2 y 4.5 horas respectivamente. La bupivacaína bloquea las corrientes de sodio y rápidamente inactiva las corrientes de potasio en las neuronas del asta dorsal. Aunque la administración intratecal del midazolam y la bupivacaína fueron sinérgicos en la antinocicepción en este estudio, aún no se ha reportado una interacción anatómica entre los receptores GABA_A y los canales de sodio y potasio. La bupivacaína intratecal potencio significativamente la antinocicepción producida por la morfina vía intratecal. Esta facilitación de la antinocicepción de la morfina inducida por la bupivacaína, se pensó que podría estar asociada con cambios conformacionales en los receptores opioides espinales inducidos por la bupivacaína. Este cambio permite que la morfina se enlace más fácilmente con los receptores opioides espinales. El mismo mecanismo podría ocurrir con el enlace de las benzodiazepinas a los sitios de los receptores GABA_A en la médula espinal por la bupivacaína, aunque son necesarios otros estudios para confirmar esto. En vista de los efectos secundarios observados en estos estudios, tales como, agitación alodinia o pérdida del reflejo del pabellón auricular, el midazolam y la bupivacaína administrados intratecalmente podrían separarse en el cerebro y por lo tanto no se puede negar que algunas partes de los efectos analgésicos podrían ser mediadas en el cerebro.

Para aplicar los resultados de estos estudios a la práctica clínica, debe ser determinada la neurotoxicidad de estos medicamentos. Ya que han ocurrido serias secuelas neurológicas después de la administración espinal de anestésicos locales, aunque el mecanismo exacto aún no se conoce. La administración de bupivacaína se reporta como no neurotóxica cuando es administrada a una concentración menor 0.75% o con soluciones hipobáricas. Dosis de midazolam intratecal tan grandes como (100 μ g/d por 20 días o 300 μ g) son relacionadas con daño en la médula espinal según lo referido en dichos estudios. Sin embargo la administración directa de 10mg de midazolam en la médula espinal de gatos, no indujo ningún cambio histológico y en otros estudios con midazolam intratecal tampoco se mostró neurotoxicidad. De estos reportes se concluye que la neurotoxicidad por bupivacaína y midazolam parece ocurrir principalmente con grandes dosis y es posible que pequeñas dosis sean menos tóxicas. Por lo tanto la interacción sinérgica de estos dos medicamentos disminuye su neurotoxicidad. Y en suma la disminución de los efectos adversos a estos fármacos es preferible.

En conclusión la administración intratecal de midazolam y bupivacaína tienen efectos analgésicos sinérgicos en el dolor producido por lesiones térmicas o inflamación aguda, según los experimentos en animales.

MIDAZOLAM Y MODULACIÓN DEL DOLOR.

En trabajos experimentales previos en animales demostraron que el midazolam por vía intratecal provoca analgesia, y su efecto por esta vía es a los 10 minutos durante 3.4 hrs.; al igual que en los opioides este efecto es selectivo y no altera la coordinación motora; los efectos de sedación son dependientes de la dosis, observándose que en la frecuencia respiratoria no se presentaron cambios significativos y entre los efectos adversos predominantes se encuentran el mareo y sedación no significativa. Otros estudios experimentales en animales reportaron disminución significativa en el nivel de catecolaminas ante estímulo nocivo, en ratas se logro analgesia para aliviar el dolor somático inducido por la prueba de corriente eléctrica. El GABA es un neuromodulador que ejerce un control tónico inhibitorio de la actividad de la sustancia gris periacueductal y por lo tanto esta involucrado en las funciones de analgesia y nocicepción.

Aunque no existen estudios sobre la farmacocinética del midazolam por vía epidural, es posible hipotetizar sobre su mecanismo de acción. Su molécula sufre un cambio conformacional a pH fisiológico al cerrarse el anillo de su molécula, de tal manera que este cambio lo hace altamente liposoluble, duración intermedia del efecto analgésico y un nivel segmentario, éste último ya demostrado en estudios experimentales. Estos resultados son alentadores, sin embargo habrá que esperar otros estudios que confirmen estos hallazgos y se realicen estudio de la farmacocinética epidural.

Por los resultados observados en este estudio concluimos que la analgesia peridural en infusión continua, combinando anestésicos locales (bupivacaína, ropivacaína), opioides y midazolam los cuales actúan a nivel de medula espinal es un procedimiento seguro y confiable con efectos adversos controlables y mínimos. Siendo una buena expectativa para la asociación de fármacos.

CONCLUSIONES.

En la práctica clínica diaria, los anestesiólogos nos vamos a encontrar numerosas ocasiones en las que deberemos decidir qué fármaco o fármacos perimedulares administrar, en qué dosis y por qué vía, intradural o epidural, si hacerlo en forma de bolo único o en perfusión continua, si asociar anestésicos locales, opioides o benzodiazepinas e incluso si debemos pautar otro fármaco vía sistémica.

Todo ello nos puede ocurrir en el curso de una anestesia quirúrgica, en el control y manejo del dolor agudo (postoperatorio o no), en la analgesia del trabajo del parto o el ámbito de una Unidad de Dolor Crónico.

Esta decisión conlleva un acto de reflexión médica, que debemos fundamentar sobre unas bases fisiológicas y farmacológicas, que contribuyan a esclarecer las dudas que se nos planteen en el desarrollo de nuestra profesión.

Debemos consensuar la técnica con el paciente y explicarle los posibles riesgos y complicaciones. Así mismo, es nuestra obligación detallar al personal sanitario el procedimiento a seguir sobre las órdenes médicas, los cuidados y la vigilancia necesaria en el curso de un tratamiento, así como determinar un médico responsable en caso de ser necesaria una consulta de urgencia.

La farmacocinética espinal es muy compleja y deberemos esperar nuevos estudios para definir el comportamiento de las benzodiazepinas (midazolam) tras ser administrados vía perimedular, comprobar su lugar específico de acción y sus vías de aclaramiento, su posible efecto sinérgico tras su doble administración (espinal / i.v.), así como el mecanismo de producción de efectos adversos, su prevención y tratamiento.

A pesar de todo ello nos atreveremos a formular unos consejos prácticos que pueden ser útiles:

La biodisponibilidad espinal, entendida como la cantidad de fármaco que se une a los receptores medulares específicos, es mayor para los fármacos hidrofílicos, que para los lipofílicos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Jorgensen H. Effect of peri and postoperative epidural anesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *BrJAnaesth*2001; 87:577-83.
2. Yuen PM. Metabolic and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy *A.J. Obstetric and Gyencology*.1998:1
3. Kehlet H. Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anesth* 2001; 87:62-72
4. Mark G. Perspectives in pain management. *Critical care clinics* 1999; 15:106-18.
5. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*2001; 87:36-46.
6. Sugantha GN. Amendola A. Elastomeric pumps for ambulatory patient controlled regional. *Analgesia*. 2001; 47:897-902.
7. Britt M. Person J. Systemic absorption and block after epidural injection of Ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesiology*1997; 87:1309-17.
8. Fischer C, Blanie P. Ropivacaine 0.1% plus Fentanil 0.5mcg/ml versus Bupivacaína 0.1%, plus Fentanil 0.5mcg/ml, using patient-controlled epidural analgesia for labor. *Anesthesiology* 2000; 93-98.
9. Ruban P, Chong JL. The effect of adding Fentanil to Ropivacaine 0.125% on patient controlled epidural analgesia during labour. *Anaesth. Intensive Care*.2000; 28: 517-521.
- 10.- Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management Vol 16, 2000*; IASP Press, Seattle, 371-386.
- 11.- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288:1769-1772.
12. Cervero F. Laird J. Visceral pain. *Lancet* 1999; 353:2145-2148.
13. Cono T. Eichi K. Actions of Midazolam on GABAergic transmission in substantial gelatinous neurons of adult rat spinal cord slices. *Anesthesiology*. 2000; 92: 507-15.
14. Ramírez AG. Salado M. Plancarte RS Efecto analgésico del Midazolam Peridural .*Rev. Méx. Anest* 1992; 15:156-159.
15. Ramírez GA. Burkle BJ. Dolor agudo postoperatorio, su frecuencia y manejo. *Rev. Méx. Anest*. 1992; 15: 14-17.
16. Debon R. Chassard D. Chronobiology of epidural Ropivacaine. Variation in the duration of action related to the hour of administration. *Anesthesiology* 2002; 96.
17. Scott DA. Britt ME. Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural Ropivacaine infusion for postoperative analgesia. *Anesth Analg*1997; 85: 1322-30.
18. Finucane BT. Ganaphaty S. Prolonged epidural infusions of Ropivacaine (2 mg/ml) after colonic surgery: the impact of adding Fentanil. *Anesth Analg* 2001; May; 95(5) 276-85.

19. Burmester MA, Gottschalk A. Ropivacaine 0,2 %versus Bupivacaine 0.125%pluss Fentanil for continuous peridural analgesia following Extended abdominal operations. *Anesthes.Intensivemed.*2000; Apr. 36:219-223.
20. Bertini L, Macini S. Postoperative analgesia by combined continuous infusion and patient controlled epidural analgesia. Ropivacaine versus Bupivacaine. *Acta Aneth Scand* 2001; jul 45: 782-785.
21. Hodgson PS, Liu A comparison of Ropivacaine with Fentanil to Bupivacaine with Fentanil for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 2001 Apr;92(4): 1024-8.
22. Scott DA, Blake D. A comparison of epidural Ropivacaine infusion alone and in combination with 1,2,and 4 mcg/ml Fentanil for 72 hours of postoperative analgesia after mayor abdominal surgery. *Anesth Analg* 1999Apr; 88 (4) 857-64.
23. Nishiyama T, Gyermek L. Synergistic analgesic effects of intrathecal Midazolam and NMDA or AMPA receptor antagonist in rats. *CanadianJAnesth*2001;48: 288-294.
24. Naguib M, Gammal M E. Midazolam for caudal analgesia in children: Comparison with caudal Bupivacaine. *Can J Anaesth* 1995;9:758-64.
25. Goodchild CS, Serrao JM: Intrathecal midazolam in the rat: Evidence for spinally-mediated analgesia. *Br J Anaesth* 1987; 59:1563–70
26. Serrao JM, Stubbs SC, Goodchild CS, Gent JP: Intrathecal midazolam and fentanyl in the rat: Evidence for different spinal antinociceptive effects [published erratum appears in *Anesthesiology* 1989; 71:482]. *Anesthesiology* 1989; 70:780–6
27. Edwards M, Serrao JM, Gent JP, Goodchild CS: On the mechanism by which midazolam causes spinally mediated analgesia. *Anesthesiology* 1990; 73:273–7
28. Bahar M, Cohen ML, Grinshpon Y, Chanimov M: Spinal anaesthesia with midazolam in the rat. *Can J Anaesth* 1997; 44:208–15
29. Goodchild CS, Noble J: The effects of intrathecal midazolam on sympathetic nervous system reflexes in man: A pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:279–85
30. Serrao JM, Marks RL, Morley SJ, Goodchild CS: Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: A controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. *Pain* 1992; 48:5–12
31. Macdonald RL, Olsen RW: GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17:569–602
32. Smith GB, Olsen RW: Functional domains of GABAA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16:162–8
33. Malcangio M, Bowery NG: GABA and its receptors in the spinal cord. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17:457–62
34. Haefely WE: Central actions of benzodiazepines: General introduction. *Br J Psychiatry* 1978; 133:231–8

35. Kohno T, Kumamoto E, Baba H, Ataka T, Okamoto M, Shimoji K, Yoshimura M: Actions of midazolam on GABAergic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *Anesthesiology* 2000; 92:507–15
36. Bohlhalter S, Weinmann O, Mohler H, Fritschy JM: Laminar compartmentalization of GABAA-receptor subtypes in the spinal cord: an immunohistochemical study. *J Neurosci* 1996; 16:283–97
37. Coggeshall RE, Carlton SM: Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 24:28–66
38. Faull RL, Villiger JW: Benzodiazepine receptors in the human spinal cord: A detailed anatomical and pharmacological study. *Neuroscience* 1986; 17:791–802
39. Waldvogel HJ, Faull RL, Jansen KL, Dragunow M, Richards JG, Mohler H, Streit P: GABA, GABA receptors and benzodiazepine receptors in the human spinal cord: An autoradiographic and immunohistochemical study at the light and electron microscopic levels. *Neuroscience* 1990; 39:361–85
40. Singer E, Placheta P: Reduction of [3H]muscimol binding sites in rat dorsal spinal cord after neonatal capsaicin treatment. *Brain Res* 1980; 202:484–7
41. Todd AJ, Spike RC: The localization of classical transmitters and neuropeptides within neurons in laminae I-III of the mammalian spinal dorsal horn. *Prog Neurobiol* 1993; 41:609–45
42. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ: Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22:6724–31
43. Baba H, Ji RR, Kohno T, Moore KA, Ataka T, Wakai A, Okamoto M, Woolf CJ: Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24:818–30
44. Kumazawa T, Perl ER: Excitation of marginal and substantia gelatinosa neurons in the primate spinal cord: Indications of their place in dorsal horn functional organization. *J Comp Neurol* 1978; 177:417–34
45. Yoshimura M, Jessell TM: Primary afferent-evoked synaptic responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1989; 62:96–108
46. Kohno T, Moore KA, Baba H, Woolf CJ: Peripheral nerve injury alters excitatory synaptic transmission in lamina II of the rat dorsal horn. *J Physiol* 2003; 548:131–8
47. Baba H, Doubell TP, Woolf CJ: Peripheral inflammation facilitates A-beta fiber-mediated synaptic input to the substantia gelatinosa of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19:859–867
48. Kohno T, Kumamoto E, Higashi H, Shimoji K, Yoshimura M: Actions of opioids on excitatory and inhibitory transmission in substantia gelatinosa of adult rat spinal cord. *J Physiol* 1999; 518:803–13
49. Ataka T, Kumamoto E, Shimoji K, Yoshimura M: Baclofen inhibits more effectively C-afferent than A-delta-afferent glutamatergic transmission in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *Pain* 2000; 86:273–82

50. Nakatsuka T, Ataka T, Kumamoto E, Tamaki T, Yoshimura M: Alteration in synaptic inputs through C-afferent fibers to substantia gelatinosa neurons of the rat spinal dorsal horn during postnatal development. *Neuroscience* 2000; 99:549–56
51. Nistri A, Berti C: Potentiating action of midazolam on GABA-mediated responses and its antagonism by Ro 14-7437 in the frog spinal cord. *Neurosci Lett* 1983; 39:199–204
52. Yoshimura M, Nishi S: Blind patch-clamp recordings from substantia gelatinosa neurons in adult rat spinal cord slices: Pharmacological properties of synaptic currents. *Neuroscience* 1993; 53:519–26
53. Rudomin P: Primary afferent depolarization produced in Adelta and C fibres by glutamate spillover? New ways to look at old things. *J Physiol* 2000; 528:1
54. Yoshimura M, Nishi S: Primary afferent-evoked glycine- and GABA-mediated IPSPs in substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord in vitro. *J Physiol* 1995; 482:29–38
- 55.- Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:329-337.
- 56.- Cervero F. Laird J. Visceral pain. *Lancet* 1999; 353:2145-2148.