

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE PSICOLOGIA

Umbral al Dolor Térmico Cutáneo en el Hombre
Método para la Valoración de Fármacos Analgésicos

338
psi

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P R E S E N T A
FEGGY OSTROSKY SHEJET



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.

UNAM. 13
1975
ej. 2

75053.08
UNAM. 13
1975
ej. 2

M-161676
tpe 253

A mis padres,

a quienes les debo todo

A mis hermanos,

Paty, Jenny y Dan

A Raúl,

por su cariño, ayuda y apoyo
durante la elaboración de es-
ta tesis.

Feggy

RECONOCIMIENTO.

Quiero hacer patente mi sincero agradecimiento al Dr. Augusto Fernández Guardiola, quien dirigió e hizo posible esta tesis. Asimismo, mi profundo reconocimiento a Miguel Condés, al Ing. Angel Zapata y al Dr. Hugo Solís con quienes colaboré en las investigaciones que fueron pilares para la realización de este trabajo.

Mi agradecimiento a los maestros: Dr. Augusto Fernández-Guardiola, Dr. Alfonso Escobar, Biol. Alfonso Salgado, Dr. Héctor Capello y Dr. Carlos Contreras que tanto han influido en mi preparación académica, así como a todos mis compañeros de la Unidad de Investigaciones Cerebrales, del Instituto Nacional de Neurología y del Departamento de Neurobiología, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional -- Autónoma de México.

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION	1
I. <u>EL DOLOR COMO EXPERIENCIA SENSORIAL</u>	
1. Conceptos sobre el dolor	3
2. Reacciones a la estimulación nociva	3
II. <u>ACTIVIDAD NEUROLOGICA</u>	
1. Procesos de recepción	10
2. Sensibilidad diferencial y diferenciación morfológica	11
3. Relación entre las descargas de los órganos sensoriales y la intensidad de las sensaciones	15
4. Falta de sumación espacial del dolor	17
III. <u>EVOLUCION DE LAS TEORIAS SOBRE LOS MECANISMOS DEL DOLOR.</u>	
1. Teoría de la especificidad	20
2. Teoría de los patrones	24
3. Teoría del control de entrada	27

IV.	<u>MEDICION DEL UMBRAL AL DOLOR</u>	
1.	Método para el estudio del umbral al dolor	37
2.	Hipótesis de trabajo	40
3.	Material y métodos	41
4.	Procedimiento	41
V.	<u>RESULTADOS</u>	47
VI.	<u>PROPOSICION DE UNA FORMULA GENERAL</u>	52
VII.	DISCUSION.	53
	RESUMEN	58
	BIBLIOGRAFIA	60

INTRODUCCION

El dolor es una de las experiencias más comunes del hombre, y la explicación de su naturaleza una de sus más antiguas preocupaciones. Constantemente ha existido la necesidad de alivio inmediato; el científico se interesa en el dolor, en su aparato anatómico, sus mecanismos y los procesos químicos y neurológicos involucrados no sólo en su producción sino también en su alivio. Existe, sin embargo, otra razón para su estudio, como H.K. Beecher (5) ha señalado: "la medición del dolor no sólo es un fin por sí mismo, por valioso que sea, si no un campo en el que se puede aprender cómo tratar otras respuestas subjetivas y en donde es posible obtener puntos de vista y aproximaciones técnicas para discernirlas además de lograr los controles necesarios al respecto. Aquí hay un sector de la farmacología relativamente ignorado en relación con el trabajo cuantitativo realizado. Cuando uno considera la gran cantidad de agentes que en la farmacopea son empleados para alterar las respuestas subjetivas, la necesidad de un trabajo cuantitativo es evidente".

El estudio neurofisiológico de sujetos humanos sanos plantea obviamente, grandes problemas. Es en este campo donde la

medición de los cambios en las respuestas subjetivas inducidos por drogas, ha mostrado su utilidad y resulta promisoria. La relación entre las observaciones hechas en el hombre y las realizadas en los animales plantea un problema. Aunque las respuestas subjetivas no pueden ser estudiadas directamente en los animales, se pueden obtener útiles inferencias de patrones de comportamiento en respuesta a la estimulación. En algunos casos las respuestas subjetivas en el hombre pueden ser tratadas para que se revelen en cambios objetivos.

Por otra parte, los progresos en las ciencias médicas que han ampliado nuestra comprensión de las enfermedades, el rápido desarrollo de la química orgánica así como el de la industria farmacéutica, han resultado en una notable producción de drogas cuyo propósito es influir en los síntomas, de los cuales el dolor es uno de los más importantes. Nos vemos, pues, ante la creciente necesidad de crear métodos objetivos y exactos que permitan la evaluación de drogas útiles.

Esta tesis detalla el estudio de sustancias analgésicas valoradas mediante un método que relaciona el umbral al dolor, medido por la aplicación de calor puntiforme en la frente del sujeto y la respuesta poligráfica al dolor, en que se abarca el electroencefalograma (EEG) y el reflejo psicogalvánico de la piel (GSR).

I. EL DOLOR COMO EXPERIENCIA SENSORIAL

1. Conceptos sobre el dolor.

Hasta principios del siglo XIX el dolor era considerado exclusivamente como la manifestación de una emoción y lo opuesto al placer (21, 16, 32). Este concepto fue refutado por la teoría intensiva del dolor (32) que lo consideraba como el resultado de la estimulación excesiva de otras sensaciones. A su vez, este concepto fue reemplazado por la teoría sensorial que establece que el dolor es una sensación con mecanismos centrales y periféricos distintivos.

Actualmente, como señala J. D. Hardy, (16) "Los datos recientes sustentan el antiguo concepto de que el estado emocional es probablemente, el aspecto más relevante del dolor para aquél que sufre. Sin embargo, apoyan también la conclusión de que el dolor es una sensación específica con propiedades estructurales, funcionales y de percepción. Estos dos conceptos no se oponen sino que representan intentos de definir aspectos distintos pero fundamentales de la experiencia dolorosa".

2. Reacciones a la estimulación nociva.

El dolor es una experiencia sensorial que parece estar restringida al reino animal y se define como una sensación molesta que se acompaña de reacciones (respuestas al dolor), algunas de ellas tendientes a eliminar las causas que lo producen (9).

Estas respuestas pueden dividirse en: a) aquellas que no dependen de la conciencia, en donde se incluyen las respuestas automáticas y b) aquellas que involucran a la conciencia; estas respuestas incluyen, por una parte, la sensación de dolor y por otra, el sentimiento, las actitudes y las reacciones afectivas determinadas, en su mayoría, por la experiencia del individuo relacionada con las respuestas automáticas y la sensación de dolor. Es la interacción de estos conceptos fundamentales en el individuo lo que constituye la experiencia dolorosa.

El patrón de reacción del organismo a la sensación de dolor es generalmente, una consecuencia inmediata de la percepción del mismo. Este patrón comprende muchos componentes incluyendo reacciones emocionales, glandulares, del músculo liso y músculo esquelético. Sin embargo, el patrón de reacción es independiente de la percepción y puede no estar asociado a ella. Incluso puede ser modificado o eliminado (39).

Un patrón de retirada, escape, lucha y ansiedad ha sido

estrechamente relacionado con la percepción del dolor. Sin embargo, la magnitud de las respuestas defensivas inducidas por el dolor está basada, en gran parte, en la forma en que el sujeto afectado lo percibe. La percepción depende de múltiples factores incluyendo, deseos, y necesidades básicas individuales, influencias condicionantes previas y la índole de las presiones culturales. El denominador común, con respecto a la magnitud de las reaccion al dolor, es la interpretación de un hecho como más o menos amenazador.

El "umbral de reacción" a la estimulación nociva, por lo tanto, comprende dos categorías generales: una que es estable, fija y con extremo predecible (por ejemplo, el reflejo de flexión en la estimulación nociva en un vertebrado y otra que es adaptable, dependiente de muchas circunstancias y sólo predecible en grado limitado (por ejemplo, el reflejo condicionado) (16).

La importancia del significado asociado con la situación que produce dolor es particularmente clara en los experimentos sobre condicionamiento llevados a cabo por Pavlov (22). Normalmente los perros reaccionan violentamente cuando se les aplica estímulos eléctricos en la pata. Sin embargo, Pavlov observó que si presentaba comida al perro después de cada esti-

mulación, éste desarrollaba una respuesta completamente nueva. Inmediatamente después del choque eléctrico el perro salivaba, movía la cola y se volvía ansiosamente hacia el plato de comida. El choque eléctrico no suscitaba en el animal respuestas que indicaran dolor y se convertía para él en señal de que la comida era inminente. La conducta condicionada del perro persistió cuando Pavlov aumentó la intensidad del choque eléctrico y aun cuando lo cambió por lesiones y quemaduras en la piel del animal. J. Masserman (22), de la Universidad de Northwestern, llevó el experimento aún más lejos. Después de haber enseñado a gatos a responder a choques eléctricos como señales de comida, los entrenó para que se administraran el choque ellos mismos por medio de un circuito que accionaban.

Existen pruebas considerables de que las personas también atribuyen diferentes significados a la situación que produce dolor, y que este significado influye en gran medida en el grado y la calidad del dolor que sienten. Durante la Segunda Guerra Mundial, H. K. Beecher (4) al observar el comportamiento de los soldados heridos en batalla, encontró que sólo 32 por ciento de 150 heridos sufrían un dolor lo suficientemente intenso para requerir morfina. La mayoría de estos hombres negaban que sus extensas heridas les produjeran dolor o sufrían --

tan poco que no requerían medicamentos para aliviarlo.

Beecher señala que estos heridos no estaban en estado de shock ni eran incapaces de sentir dolor, ya que se quejaban como -- cualquier hombre normal por una punción en la vena mal realizada. Cuando Beecher regresó a la práctica clínica como anes^uestista, preguntó a un grupo de civiles recién operados y que tenían incisiones similares a las heridas recibidas por los soldados, si querían morfina para aliviar su dolor. En contraste con los soldados heridos, 83 por ciento de 150 se quejaron de dolor intenso y pidieron que les administraran morfina.

Beecher concluye que "la creencia común de que las he^uridas están inevitablemente asociadas con dolor, que cuanto, - más extensa es una herida más intenso es el dolor, no fue con^ufirmada por sus observaciones. No existe una relación directa simple entre la herida por sí sola y el dolor experimentado. El dolor está determinado en gran parte por otros factores, ta^ules como el significado de las heridas. En los soldados heridos, su respuesta a la herida fue de relajación e incluso euforia: gracias a ella podían escapar del campo de batalla; en - cambio para los civiles, la cirugía era algo deprimente: una - calamidad".

La influencia que la experiencia previa tiene en la per^u

cepción del dolor fue demostrada por R. Thompson y R. Melzack (22) quienes encontraron que los perros que han sido protegidos desde el nacimiento para que no sufran ninguna estimulación dolorosa (lo mismo que cualquier otra clase de estimulación normal) muestran reacciones relativamente leves a estímulos dolorosos como quemaduras o pinchazos. Los autores concluyen que este comportamiento no puede ser atribuido a una falla general del sistema sensorial, ya que choques eléctricos intensos les provocaban una excitación violenta. Los movimientos reflejos de los perros durante el contacto con el fuego y los pinchazos indican que sí sintieron algo durante la estimulación, pero la falta de reacción emocional observable, aparte de los movimientos reflejos, sugiere que su percepción de daño a la piel era en extremo anormal.

Otros ejemplos de la desasociación de la percepción del dolor del patrón de reacción al mismo se observan en:

1. La falta de reacción al dolor cuando el tejido es dañado bajo la influencia de sugestión o hipnosis.
2. La indiferencia a las heridas sufridas durante juegos emocionantes.
3. La apatía que se observa cuando el tejido es dañado bajo autosugestión o durante prácticas religiosas y místicas.

4. Las sociedades en las que el parto no parece ser una experiencia angustiosa para las mujeres; en donde los hombres son los que presentan todos los síntomas de dolor -- cuando sus esposas dan a luz.

Esta disociación de la percepción del dolor y la reacción al mismo puede ser muy diversa y tener diferentes grados de intensidad. La distinción entre ambos es esencial para poder tratar y comprender el dolor ya que los analgésicos alteran, en mayor o menor grado, el patrón de reacción al dolor lo mismo que la sugestión y la actitud (39).

II. ACTIVIDAD NEUROLOGICA

1. Procesos de recepción.

El receptor es una célula especializada para responder con un proceso excitativo a variaciones minúsculas de su medio ambiente, su excitación provoca la actividad refleja que constituye la respuesta del animal, respuesta que, por lo general, - es útil para éste. También origina sensaciones que informan sobre la naturaleza y localización del estímulo, así como de sus probables consecuencias (3).

Los estímulos físicos pueden adoptar gran variedad de formas, luz, sonido, calor, presión, moléculas solubles, etc., las cuales, a su vez, varían según sus numerosas características físicas. Debido a que es claramente impráctico para el organismo responder a todos los cambios de energía en la misma forma, los receptores se especializaron para ser sensibles a formas específicas de energía; así es posible encontrar en el hombre y en los animales receptores sensibles a energía térmica, mecánica, química y visual (13). Sin embargo, la sensibilidad de los receptores es relativa y se presenta como un umbral relativamente bajo a un tipo de energía, sin excluir la res

puesta a estímulos intensos de otra clase. La forma de energía a la que el receptor es más sensible es llamada estímulo adecuado de receptor. Sherrington (28) postuló que el receptor - sirve para disminuir el umbral de excitabilidad del arco reflejo al estímulo adecuado y para aumentarlo a otros. La característica del receptor especializado es su gran sensibilidad a un tipo determinado de variación energética mientras que muestra umbrales más elevados para todos los demás (3).

Algunos receptores responden sólo a estímulos que son suficientemente intensos para causar daño al tejido y la forma de energía (presión fuerte, quemadura, punción, etc.) empleada para producir daño no es importante. El estímulo adecuado no es una forma particular de energía sino la consecuencia inmediata de una gran estimulación, de peligro de daño a los tejidos. Este tipo de receptores de umbral alto son llamados nociceptores, su excitación da lugar a sensaciones de dolor y provoca reacciones estereotipadas de reflejos defensivos (28).

2. Sensibilidad diferencial y diferenciación morfológica.

La ley enunciada por Johannes Muller en 1826 (16) conocida como "doctrina de las energías nerviosas específicas",

esta estrechamente relacionada con el principio del estímulo - adecuado. Esta ley establece que la cualidad de la sensación depende del nervio que se estimula y no del modo en que es - estimulado.

En 1884 Blix y Goldscheider (16), incitados por la teoría de Muller, descubrieron puntos sensitivos en la piel. Blix demostró que la piel no es uniformemente sensible, encontrando pequeñas zonas que eran sensibles sólo a la presión, el calor, el frío y el dolor. En 1894 Von Frey (16) además de realizar estudios más minuciosos sobre los puntos sensitivos, examinó la piel por debajo de ellos y mediante el análisis histológico identificó órganos terminales específicos responsables de cada sensación. Estableció así las bases del punto de vista clásico que sostenía que las cuatro modalidades fundamentales de sensación cutánea eran suministradas por cuatro tipos específicos de receptores: el dolor por las terminaciones nerviosas finas; el frío por los corpúsculos de Krause; el calor por los órganos de Ruffini; el tacto por los corpúsculos de Pacini y de Meissner. Esta teoría, unida al hecho de que la sensibilidad cutánea es de tipo puntiforme, llevó al rígido concepto de asociar la especificidad morfológica de los órganos terminales con la especificidad funcional. Los estudios de Weddell y col. (34)

han revelado que la piel es, quizá, el órgano menos indicado - para demostrar que los receptores morfológicamente especializados sean factores importantes en la especificidad de las sensaciones. Estos autores observaron que grandes áreas de piel (las regiones pilosas) exentas de receptores especializados (es decir, encapsulados) muestran la misma sensibilidad al frío, calor, tacto y dolor que las zonas en las que abundan estos receptores morfológicamente diferenciados. Pero esto no indica - que todas las terminaciones libres, morfológicamente inespecíficas, que existen en la piel tengan el mismo umbral para un tipo determinado de estímulo (3). La sensibilidad diferencial de los receptores depende probablemente de diferencias estructurales más sutiles que las que revela el análisis microscópico. Dicha sensibilidad sólo puede ser demostrada mediante estudios funcionales en los que se pruebe la respuesta de un receptor aislado a varios tipos de estímulos. Estos estudios han confirmado el principio de la sensibilidad diferencial (7).

La inervación sensitiva de la piel no es sencilla. Cualquier zona, por pequeña que sea, recibe fibras de distintos orígenes. Además, la mayoría de las fibras sensoriales se ramifican e inervan zonas de extensión considerable. Así, cada fibra origina, por lo menos, varias terminaciones; se ha comprobado que las terminaciones libres provenientes de una sola

fibra cubren varios cientos de milímetros cuadrados. Estas fibras se superponen y entrelazan, sin anastomarse, con las terminaciones de otras fibras. En el caso de las terminaciones encapsuladas, pueden penetrar a la cápsula dos o más fibras y también está demostrado que un folículo piloso es inervado por terminaciones provenientes de fibras distintas. De acuerdo con esto, una sola neurona sensitiva puede inervar varios receptores. Tower, en 1940, (29) determinó el campo sensorial en contraste con terminación nerviosa aferente aislada. Tower estableció que una "unidad sensorial" consistía en muchas terminaciones nerviosas, todas las cuales son ramificadas de una sola fibra y están conectadas con una sola neurona en un ganglio de la raíz dorsal. Para investigar su tamaño y distribución topográfica Tower estudió la zona central de la córnea. Los potenciales de acción de las fibras individuales de la córnea, en los nervios ciliares largos, fueron registrados y amplificados, encontrando que las dimensiones del área unitaria para los diferentes axones variaban entre 50 y 200 mm². En este campo, - había regiones no inervadas por la fibra en estudio, pero en una preparación de dos fibras, fue posible comprobar, en ocasiones, que estas regiones eran inervadas por terminaciones de otra - neurona. No todas las ramificaciones periféricas de una fibra determinada manifestaban el mismo umbral y se comprobó que

la adaptación y la fatiga son procesos especialmente restringidos. En preparaciones de muchas fibras, se demostró que los territorios de varias de ellas se superponen y entremezclan de manera intrincada, pero no se logró demostrar que la actividad de una sola unidad influya de alguna manera en la de las otras unidades receptoras algógenas de la piel muestran una disposición similar (3). Maruhashi y col. (29) efectuaron registros desde axones individuales (3 a 11) conectados con una terminación sensible a un pinchazo de alfiler pero no al tacto suave. El área del campo receptivo fue de 9mm² en la superficie plantar del gato y diez veces mayor en áreas con pelo.

El tamaño de la unidad sensorial es un método adicional para clasificar tipos diferentes de entradas sensoriales.

3. Relación entre las descargas de los órganos sensoriales y la intensidad de las sensaciones.

Los experimentos realizados por Adrian (1) con troncos nerviosos aislados demostraron que los mensajes transmitidos desde los receptores hasta el sistema nervioso central, consisten en impulsos propagados discontinuos cuya intensidad no varía según la del estímulo. De esto se deduce, que los mensa-

jes aferentes de un receptor determinado sólo pueden manifestar variaciones en el número y la frecuencia de los impulsos. -- Adrian y Zotterman demostraron que los aumentos en la intensidad de la estimulación determinan mayor frecuencia de los impulsos, no así de la amplitud de los potenciales de acción. Los impulsos son de intensidad uniforme, aunque su frecuencia alcanza un máximo cuando el músculo es estirado y luego declina si se mantiene el estiramiento. Esto pone de manifiesto cómo una fibra nerviosa que sólo puede conducir siguiendo la ley de "todo o nada", puede dar lugar a sensaciones de diferente intensidad, puesto que los estímulos fuertes producirán impulsos con mayor frecuencia que los estímulos débiles. Asimismo, un estímulo intenso excitará un número mayor de receptores. Por consiguiente las variaciones de la intensidad de los estímulos - aplicados a un tipo determinado de receptores provocan variaciones en la intensidad de la sensación o de la actividad refleja resultante, en función de las variaciones del número de impulsos aferentes que llegan al sistema nervioso central, por - unidad de tiempo.

El curso temporal de la descarga de los distintos receptores varía considerablemente. Aunque la frecuencia de los estímulos depende de su intensidad, siempre disminuye al cabo -

de cierto tiempo, aun cuando el estímulo sea mantenido con la misma intensidad. Una fibra nerviosa responde a una corriente eléctrica sólo cuando la intensidad de ésta presenta una variación, por pequeña que sea, pero una corriente constante no produce excitación. Esta característica ha sido llamada adaptación y constituye la base de una clasificación de receptores en dos grupos. Cierta tipo de receptores se adaptan muy poco - después de los escasos segundos iniciales de la respuesta y son capaces de mantener la descarga por minutos u horas; los receptores del dolor son de esta clase. Si los órganos terminales receptores del dolor cesaran de producir impulsos dolorosos ante la remoción del agente estimulante nocivo, el dolor - podría perder gran parte de su función protectora.

4. Falta de sumación espacial del dolor.

El cambio en el umbral de sensación debido a cambios en el tamaño del área estimulada (por ejemplo, número de terminaciones sensoriales) se debe a los efectos acumulados de la estimulación de terminaciones individuales. Esto ha sido llamado "sumación espacial" y es interpretado como una característica fundamental de la integración en el sistema nervioso central. Esto significa que las neuronas que inervan cierta área de la piel

pueden sumar sus efectos a las que inervan otras áreas (16).

Hardy y Wolff (16) demostraron que a medida que se -
aumenta el área de la piel expuesta a la radiación calórica, la
intensidad del estímulo necesario para despertar la sensación
de calor disminuye. La explicación de este fenómeno es que -
los estímulos subumbrales en órganos terminales separados se
acumulan en el sistema nervioso central para producir una sen-
sación. Por lo que el umbral para el calor depende de la in-
tensidad del estímulo y del tamaño del área estimulada.

La sumación espacial ha sido demostrada para el tacto,
el calor, el frío y la presión: sin embargo, en el caso del do-
lor se encontró que el umbral al dolor dependía de la intensi-
dad del estímulo y no del número de terminaciones estimuladas.
La importancia de estas observaciones es doble: primero, dis-
tingue el dolor del sentido de temperatura. Segundo, implica
que la intensidad del dolor depende de la intensidad del estímu-
lo y no del tamaño del área estimulada: sin embargo, la angus-
tia total del individuo depende tanto de la intensidad del estímu-
lo como del tamaño del área adolorida.

Relacionado con esta falta de sumación espacial para -

el dolor, la escala de estimulación para producir dolor hasta el punto de dañar el tejido es pequeña. Varios experimentos (5, 15, 16) han demostrado que un estímulo de un valor doble que el del umbral al dolor causa destrucción tisular. Contrasta con esto la amplia escala entre el umbral al dolor y el umbral al calor. La escala de estimulación del umbral al calor hasta el umbral al dolor es de $10^3:1$. Aquí la sumación espacial es de importancia para la orientación, y permite una gama para acciones distintivas de agresión y defensa. A través de los mecanismos del dolor, el organismo es advertido del más pequeño daño al tejido. No hay necesidad de una amplia gama de experiencia entre el inicio del dolor y el daño al tejido puesto que, con los primeros impulsos dolorosos, el organismo recibe un aviso de que el límite de seguridad ha sido traspasado. Por otra parte, la falta de sumación del dolor consta que el individuo sea abrumado por grados moderados de estimulación nociva aun cuando ésta se encuentre esparcida. Así, si el dolor tuviera la propiedad de sumación espacial, una ligera quemadura de sol en la piel de la espalda y los hombros, probablemente causaría un dolor más intenso que el que se experimenta por la penetración accidental del taladro de un dentista en el bulbo de un diente (16).

III. EVOLUCION DE LAS TEORIAS SOBRE LOS MECANISMOS DEL DOLOR.

Los estudios sobre los mecanismos del dolor han dado lugar a muchas controversias sobre la interpretación de los datos experimentales y clínicos (31). Estos desacuerdos varían desde la especificidad de los receptores y fibras hasta la existencia de fenómenos como el "dolor doble".

Recientemente Melzack y Wall (1970), en su estudio sobre la psicofisiología del dolor, han esquematizado los puntos de vista más importantes señalando las suposiciones psicológicas de cada una de estas posiciones. A continuación consideraré los estudios realizados por estos autores.

Melzack y Wall (23) establecen que existen dos principales conceptos teóricos del dolor: "La teoría de la especificidad" y "La teoría del patrón". Estas dos posiciones son las bases de la gran controversia que ha existido en este siglo sobre los mecanismos del dolor. Pero dichos autores proponen, además una tercera teoría como alternativa de las dos primeras: la "teoría del control de entrada".

1. Teoría de la especificidad.

Esta teoría mantiene que existen receptores específicos del dolor (terminaciones nerviosas libres), fibras de dolor (A-delta y C) y vías específicas (fascículo espinotalámico lateral) que proyectan a centros específicos del cerebro (núcleo talámico). La actividad a lo largo de esta vía desde la periferia al centro resulta en la sensación de dolor: y la respuesta al mismo. Este concepto es correcto en el sentido de que el daño al tejido o la amenaza de sufrirlo efectivamente envían impulsos a lo largo de las vías del "dolor"; sin embargo, es erróneo al suponer que a) esa actividad invariablemente resulta en dolor y que b) el dolor siempre es consecuencia de tal actividad. Como Melzack y Wall (23) señalan, la suposición de "una relación directa e invariable entre el estímulo y la sensación" (medida como respuesta) simplemente no está sustentada por datos clínicos, bien sean del comportamiento o fisiológicos.

No hay duda de que los receptores y fibras del sistema sensorial de la piel muestran un alto grado de especialización en su función. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para afirmar que existe una clase especial de unidad receptor-fibra que abarca exclusivamente el dolor. En la búsqueda de fibras periféricas que respondieran únicamente a una estimulación de gran intensidad, Burgess y Perl (7) encontraron una clase espe

cializada de fibras A-delta (velocidad de conducción más lenta de las fibras mielinizadas, entre 15 y 25 a 30m./seg.) y las fibras amielínicas del grupo C (velocidad de conducción inferior a 2m./seg.) Estas están unidas a verdaderos nociceptores ya que sólo transmiten impulsos cuando la piel es dañada. Es por lo tanto, esta fibras llevan impulsos que contribuyen al proceso del dolor, pero no pueden ser consideradas como una modalidad específica de "fibras de dolor" debido a que : 1) el dolor puede ser producido por estímulos (particularmente en pacientes neurálgicos) que son inadecuados para activar éstas fibras: 2) el calor dañino, el frío y la bradikina (un producto químico nocivo) no las activan y 3) se adaptan rápidamente. Observamos pues que si bien estas fibras pueden, ocasionalmente, contribuir a los impulsos aferentes que desencadenan el dolor, no poseen las propiedades requeridas para explicar todos los dolores cutáneos o las relaciones variables entre el estímulo y la sensación.

Estos datos sugieren que existe un número reducido de fibras especializadas que responden solo a estimulación intensa, pero esto no significa que son "fibras de dolor", es decir, únicamente producen dolor cuando son estimuladas. Es más probable que representen el extremo de una continua distribución de umbrales receptor-fibra en lugar de una categoría especial. - Las propiedades de transducción de unidades receptor-fibra son

una función de muchas variables fisiológicas: 1) umbral a la distorsión mecánica, 2) umbral a cambios positivos y negativos de temperatura, 3) sensibilidad máxima a cambios de temperatura, 4) umbral a cambios químicos, 5) curvas de intensidad-respuestas, 6) tasa de adaptación, y 7) descarga-tardía. Cada unidad receptor-fibra debe ser especificada exactamente - en términos de sus coordenadas con respecto a estas variables en lugar de ser incluida en una clase de modalidad psicológica, preconcebida y excesivamente simplificada (23).

Con respecto a los sistemas de proyección central hay pruebas de que algunas vías del sistema nervioso central tienen funciones especializadas en los mecanismos del dolor. Las lesiones quirúrgicas del fascículo espinalámico lateral o porciones del tálamo pueden ocasionalmente, eliminar el dolor de origen patológico. Pero el hecho de que estas zonas lleven impulsos relacionados con el dolor no significa que abarquen un sistema específico de dolor. Las lesiones en ellas tienen múltiples efectos: reducen el número total de neuronas respondientes: cambian la relación espacial y temporal entre todos los sistemas ascendentes y afectan la retroalimentación descendente que controla la transmisión de las fibras periféricas a las células del asta dorsal. Sin embargo, el dolor frecuentemente aparece después de una cordotomía aparentemente realizada con buen éxito.

Melzack y Wall concluyen que, a pesar de que es posible mantener el concepto de fibras y receptores para estímulos dolorosos, esto puede hacerse sin suponer que la especialización implica, como consecuencia necesaria, una especificidad de respuesta al dolor.

Como resultado de las dificultades que entraña la teoría de la especificidad, se desarrolló un nuevo enfoque que Melzack y Wall designaron con el nombre de "teoría de los patrones".

2. Teoría de los patrones.

En 1894 Goldscheider fue el primero en proponer que la intensidad del estímulo y la sumación central son determinantes críticos del dolor. Propuso que las fibras cutáneas de gran diámetro forman un sistema específico del tacto, mientras que fibras más pequeñas convergen en las células del asta dorsal la cual acumula sus entradas y transmite el patrón al cerebro en donde es percibido como dolor. Se han propuesto otras teorías, dentro del mismo marco de concepción de Goldscheider, que hacen incipiente en los mecanismos de sumación central. En 1943 Livingston (19) fue el primero en sugerir mecanismos neurona-

les específicos para explicar el notable fenómeno de la suma-
ción central en los síndromes clínicos de dolor. Propuso que
la estimulación patológica intensa del cuerpo establece circui-
tos reverberantes en las neuronas internunciales espinales que
pueden ser activados por entradas normales no nocivas y pro-
ducen descargas anormales que son interpretadas centralmente
como dolor.

Relacionada con la teoría de la sumación central hay -
otra, propuesta por Zotterman en 1931 que señala un sistema -
de entrada-control especializado normalmente, el cual evita la
sumación central y que la destrucción de este sistema lleva a
estados patológicos de dolor. Básicamente, esta teoría propo-
ne la existencia de un sistema de fibras de rápida conducción -
que inhiben la transmisión sináptica en un sistema de conduc-
ción más lento que transmite las señales de dolor. Estos dos
sistemas se denominan epicrítico y protopático (Head 1920), rá-
pido y lento (Lewis 1942), filogenéticamente nuevo y viejo (Bis-
hop 1959) y sistema de fibras mielínicas y amielínicas (Noorden-
bos, 1954). En condiciones patológicas, el sistema lento predo-
mina sobre el rápido y el resultado es una sensación protopáti-
ca (Head), de dolor lento (Lewis), dolor difuso quemante (Bis-
hop) o hiperalgesia (Noordenbos). La transición de la teoría de
la especificidad a la del patrón se observa en la teoría de Noor-
denbos quien conserva el concepto de receptores periféricos y -

especificidad de las fibras pero subraya el papel de los mecanismos centrales al controlar la entrada de ciertos patrones de actividad.

Weddell (1962) y Sinclair (1955) proponen que el dolor está determinado por patrones de impulsos espacio-temporales que se transmiten por vías propias de otras modalidades sensoriales. Basándose en que algunos receptores cutáneos son sensibles a más de un tipo de energía, propone que todos los órganos cutáneos podrían ser inespecíficos y al disparar en diferentes frecuencias o patrones temporales y variar combinaciones con las terminaciones de axón interdigitadas, podrían llevar al cerebro información sobre la localización y calidad del estímulo, resultando innecesario el concepto de órganos sensoriales específicos. La modalidad de codificación más simple sería la descarga de los órganos sensoriales a diferentes frecuencias en respuesta a diversas energías. Si estas frecuencias se conservan en su ascenso al cerebro podrían dar diferentes interpretaciones subjetivas. Esto requiere únicamente que el axón haga conexión sináptica con una neurona de segundo orden que pueda responder sólo a frecuencias de descargas bajas. Los datos fisiológicos (7) muestran un alto grado de especialización de receptor-fibra, por lo que la teoría del dolor propuesta por Weddell y Sinclair no es satisfactoria pues pasa por alto el hecho de la especialización fisiológica. Es más razonable suponer que

las propiedades fisiológicas especializadas de cada unidad receptor-fibra, tales como el grado de respuesta, la tasa de adaptación y los umbrales para diferentes intensidades y estímulos, desempeñan un importante papel para determinar las características de los patrones temporales que se producen cuando se aplica un estímulo a la piel (23).

3. Teoría del control de entrada.

Esta teoría, propuesta por Melzack y Wall en 1965 (23) es un intento por integrar los factores de especialización, la sumación central, los patrones y recientes observaciones sobre los mecanismos espinales.

La teoría propone que un sistema de control de entrada modula la entrada sensorial de la piel antes de que ésta suscite la percepción y la respuesta al dolor. La estimulación de la piel suscita impulsos nerviosos que son transmitidos a tres sistemas en la médula espinal: las células de la sustancia gelatinosa de Rolando en el asta dorsal, la columna de fibras dorsales que proyectan hacia el cerebro y las células de transmisión central (T) en el asta dorsal. Propone que: 1) la sustancia gelatinosa funciona como un mecanismo de control de en

trada que modula los patrones de impulsos aferentes antes de que influyan en las células T; 2) los patrones de impulsos aferentes en el sistema de la columna dorsal actúan, en parte al menos, como un disparador de control central que activa procesos selectivos del cerebro que influyen, a través de fibras descendentes; en las propiedades moduladoras del sistema del control de entrada; y 3) las células T activan mecanismos neuronales que abarcan los sistemas de acción responsables de la percepción y la respuesta al dolor. Esta teoría sugiere que el fenómeno del dolor está determinado por la interacción entre estos tres sistemas. El control de la transmisión es afectado por dos factores: los impulsos aferentes que actúan sobre un mecanismo de entrada y los impulsos descendentes del cerebro.

Bases anatómicas de esta teoría.

En común con otras fibras nerviosas aferentes, las fibras A-delta y C tienen sus cuerpos celulares en el ganglio de la raíz dorsal y entran a la médula dentro de las raíces dorsales para ramificarse extensamente entre las neuronas del asta dorsal. Estas últimas reciben, también algunas colaterales de fibras de gran diámetro (A-alfa).

Sobre bases anatómicas y funcionales, la sustancia gris de la médula espinal ha sido dividida en 5 láminas (23, 39). Las que están relacionadas con el dolor son: la lámina 1, es la parte más extensa del asta dorsal y sólo contiene unas cuantas células grandes. Los registros electrofisiológicos muestran que reciben información de receptores de umbral alto. Sin embargo, es improbable que su función sea únicamente nociceptiva ya que también reciben señales de termorreceptores de umbral bajo. Los axones de algunas de estas células cruzan la línea media y ascienden en las partes laterales y ventrales de la médula espinal. Su destino final no se conoce. (Fig. 1).

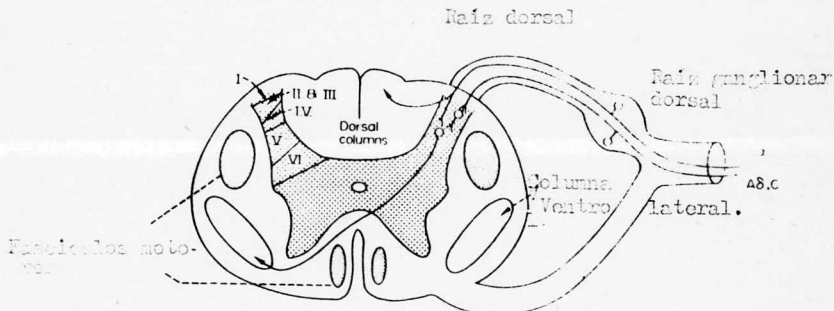


Fig. 1. Corte de la médula espinal. La sustancia gris está punteada. Los números romanos se refieren a las láminas del asta dorsal.

En la teoría de Melzack y Wall las células de la lámina V tienen un papel principal en la "teoría del control de entrada del dolor". El tacto ligero provoca actividad en las afe-

rentes de gran diámetro (A-alfa) que excitan a las células de la lámina V. (Fig. 2). Además se excitan las células de la sustancia gelatinosa cuya función es inhibir la actividad de las células de la lámina V; por lo tanto, la excitación de las células de la lámina V es de corta duración. En contraste, la estimulación nociva causa actividad en aferentes de diámetro pequeño (A-delta y C) que excitan a las células de la lámina V; debido a que las fibras A-delta y C inhiben a las células de la sustancia gelatinosa (láminas II y III) las descargas de las células de la lámina V pueden ser intensas y prolongadas. En otras palabras, las neuronas pequeñas de la sustancia gelatinosa actúan como si abrieran o cerraran una entrada que permite que más o menos impulsos lleguen a las células de la lámina V. Se sugiere que las células de la lámina V tienen la función de "disparo central" y, cuando son excitadas persistentemente, desencadenan las etapas siguientes, ya sean de respuesta refleja o de ascenso al cerebro.

Pomeranz, Wall y Weber (39) demostraron que además de la entrada cutánea, convergen en las células de la lámina V fibras de diámetro pequeño relacionadas con la percepción del dolor en músculos y vísceras. Esto demuestra el papel de las células de la lámina V en la percepción del dolor. Ofrece, -

además, una explicación del dolor referido. Si, por ejemplo, aferentes viscerales del corazón y aferentes somáticos del brazo convergen en las mismas células de la lámina V, no es extraño que el dolor cardíaco sea experimentado como dolor en el brazo.

Melzack y Wall observaron que la actividad de las neuronas de las láminas IV y V puede ser modificada por vías descendentes en la médula. Este concepto de interacción aferente y controles descendentes es muy valioso ya que ha provocado - intentos para aliviar el dolor crónico por estimulación de las fibras de gran diámetro en los nervios periféricos o en la columna dorsal.

La estimulación excitaría a las células de la sustancia gelatinosa y, por lo tanto, disminuiría la descarga de las células de disparo central. La teoría propone que el dolor agudo que se origina en un punto periférico podría ser aliviado durante la estimulación eléctrica del nervio periférico relacionado.

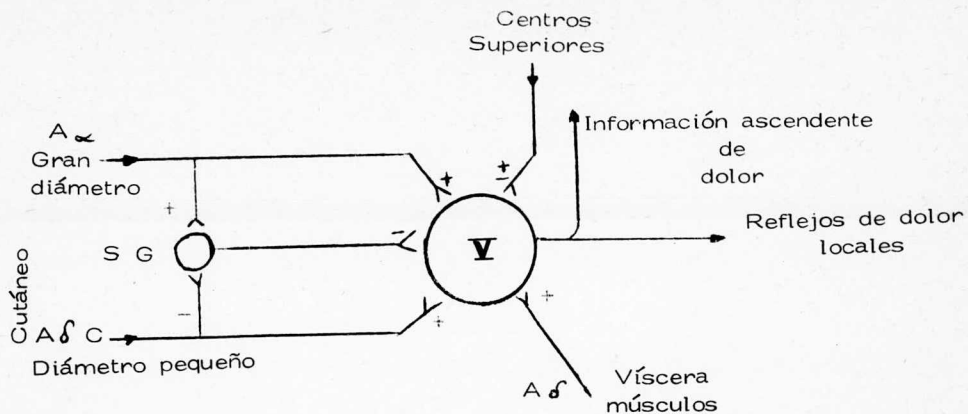


Fig. 2. La "teoría del control de entrada" del dolor en forma esquemática. Modificada de Melzack y Wall (23). SG, célula de la sustancia gelatinosa; V, "disparador central", célula de la lámina V; +, efectos excitativos; - inhibidores (38).

Se ha observado que los anestésicos, la hiperventilación y la Ketamina suprimen la actividad de las células de la lámina V (23, 38); otras láminas, incluyendo la I, son poco afectadas por estos agentes. Esto indica, una vez más, el papel que las células de la lámina V desempeñan en la percepción del dolor.

La salida de los impulsos nerviosos de las células de la lámina V en el asta dorsal se transmite al cerebro a través de las fibras de la médula espinal anterolateral y se proyecta dentro de dos sistemas del tallo cerebral: por la vía de las fibras neoespinalámicas dentro del complejo ventrobasal del tálamo

mo y por la vía de las fibras mediales, que abarcan un sistema paramedial ascendente, dentro de la formación reticular, el tálamo intralaminar medial y el sistema límbico (23).

Se propone que: 1) la selección y modulación de la entrada sensorial a través del sistema de proyección noespino-talámico proporciona, al menos en parte, las bases neurológicas de la dimensión sensorial discriminatoria del dolor; 2) la actividad de las estructuras reticular y límbica a través del sistema paramedial ascendente señala el poderoso impulso motivacional y el efecto desagradable que inducen al organismo a la acción; y 3) los procesos en los sistemas neocorticales, tales como la evaluación de la entrada en términos de la propia experiencia, controlan la actividad de los sistemas motivacional y discriminatorio. Supone que estas tres categorías interaccionan para proveer información con respecto a la localización, magnitud y propiedades espacio-temporales de los estímulos nocivos, tendencia motivacional a atacar, e información cognoscitiva basada en el análisis de información multimodal, la experiencia y la probabilidad de diferentes respuestas. Estas tres formas de actividad podrían influir en los mecanismos motores responsables del complejo patrón de respuestas manifiestas que caracterizan al dolor.

Los experimentos de Lundberg demostraron que la es-

timulación del cerebro activa fibras eferentes descendentes que pueden influir en la conducción aferente en los primeros niveles sinápticos del sistema somestésico. Por lo tanto, es posible - que la actividad del sistema nervioso central relacionada con la atención, la emoción y la memoria de otras experiencias ejerza un control de la entrada sensorial. Wall, Haugen, K. y Melzack demostraron que esta influencia central es transmitida a través del sistema del control de entrada. Si bien algunas actividades centrales, como la excitación o la ansiedad, pueden abrir o cerrar la entrada a todos los impulsos en cualquier lugar del organismo, otros, obviamente, implican una actividad selectiva y localizada de la entrada. Por ejemplo, los hombres heridos en la guerra pueden sentir poco o casi ningún dolor de sus heridas (porque significa que han sobrevivido en la batalla) pero se pueden quejar amargamente de un pinchazo. Así pues las señales deben ser identificadas, evaluadas en términos de la propia experiencia, localizadas e inhibidas antes de que el sistema de acción responsable de la percepción del dolor y de la respuesta al mismo sea activado. Este papel es realizado por el "control central disparador", formado por las vías del sistema del lemnisco, las cuales llevan información precisa acerca de la índole y localización de los estímulos. Estas vías conducen tan rápidamente que podrían establecer la receptividad

de neuronas corticales para subsecuentes descargas aferentes además de actuar sobre el mecanismo de control de entrada a través de las fibras eferentes de control central. Parte de su función, podría ser, por lo menos, activar procesos cerebrales selectivos que influyan en la información que llega a través de fibras de conducción lenta o que es transmitida por vías de conducción lentas.

La "teoría del control de entrada" de Melzack y Wall es un enfoque psicofisiológico del dolor que toma en cuenta los fenómenos de sumación central, facilitación sensorial, inhibición central y los datos sobre especialización fisiológica y localización. Además, señala la importancia de factores psicológicos como la experiencia, la atención y la emoción, los cuales influyen en la percepción del dolor y en la respuesta al mismo actuando sobre el "sistema de control de entrada". Sin embargo, el grado de control central está determinado, en parte al menos, por las propiedades temporales del patrón de impulsos que entran al sistema. La intensidad de algunos dolores insostenibles, como el dolor cardíaco, aumentan tan rápidamente que el paciente es incapaz de controlarlo. Por otro lado, patrones temporales que aumentan lentamente son susceptibles al control de entrada y pueden permitir al paciente "pensar en otra cosa".

o utilizar otras estrategias para controlar el dolor.

El dolor puede ser tratado no sólo eliminando la entrada sensorial con anestésicos, cirugía o analgésicos sino también influyendo en los factores motivacionales-afectivos y cognoscitivos.

IV MEDICIÓN DEL UMBRAL AL DOLOR

1. Método para el estudio del umbral al dolor.

Como se dijo anteriormente, el dolor es una experiencia sensorial que parece estar restringida al reino animal y que se define como una sensación molesta que se acompaña de reacciones (respuesta al dolor), algunas de ellas tendientes a eliminar las causas que lo producen (9). Existen muchos tipos de reacciones a la estimulación nociva que generalmente, pertenecen a una de estas tres clases: respuestas del músculo esquelético, reacciones transmitidas por el sistema nervioso autónomo y el procesamiento de la estimulación original por el sistema nervioso central. (5).

El umbral ha sido definido como la sensación apenas perceptible de dolor que aparece en un sujeto instruido bajo determinadas condiciones de estimulación nociva (15, 16). Su presencia es revelada por una comunicación verbal y se mide en términos de la intensidad más baja que lo provoca. Como el dolor es una sensación, su componente de percepción sólo puede ser estudiado en una persona consciente y cooperadora y su existencia se establece mediante los datos suministrados por sujetos entrenados.

Se han desarrollado gran variedad de métodos para sus citar un umbral de sensación del dolor (5, 16) y averiguar la in tensidad del estímulo que se requiere. Estos métodos incluyen procedimientos mecánicos, químicos, eléctricos y térmicos, - cualquiera de los cuales puede provocar dolor superficial, dolor profundo o ambos. Así vemos que es posible provocar dolor por presión excesiva, por el contacto de sustancias cáusticas, por temperaturas superiores a 45° C, por frío extremado, etc. El umbral a estos estímulos es alto, de manera que, a intensi dades habituales, no son percibidos como dolorosos. Cualquier estímulo bastante intenso, que comprometa la actividad normal de los tejidos y provoque dolor, es llamado nocivo o nociceptivo. Así, la "estimulación nociva" ocupa la posición del "estí- mulo adecuado" para la sensación de dolor.

Para medir el umbral de sensación de dolor, indepen- dientemente del método escogido, el estímulo debe cumplir los siguientes requisitos (16):

a) Los aspectos mensurables del estímulo deben es tar estrechamente asociados con los cambios que causan el do- lor: por ejemplo, con la estimulación nociva.

b) El estímulo debe ser tal que, en las mismas con

diciones, se obtengan mediciones cuantitativamente reproducibles del umbral al dolor.

- c) La intensidad del estímulo debe ser controlable y medible.
- d) El estímulo permitiera el establecimiento de un punto final claramente percibido.
- e) El estímulo debe causar un daño mínimo al tejido en el umbral al dolor y entrañará un riesgo mínimo para el sujeto, aun con las intensidades más altas.
- f) El estímulo debe suscitar, por separado, una de las cualidades del dolor: punzada, el prurito y el dolor agudo.
- g) El estímulo debe poder ser aplicado convenientemente.
- h) El estímulo suscitará una percepción e identificación del dolor claramente marcadas, sin importar que suscite otras sensaciones antes, durante o después del dolor.

De los diversos métodos empleados para medir el um-

bral al dolor, el utilizado por Hardy y cols. (15, 16) y Wolff y cols. (38), con estimulación térmico cutánea, es el que satisface estos requisitos, por lo que se utilizó en esta investigación.

El umbral así medido, aunque bastante estable para un mismo sujeto en condiciones normales, puede modificarse en situciones de sugestión, distracción o fatiga y ha mostrado, además, ser sensible a los placebos utilizados para la valoración de analgésicos, por lo que el empleo de esta técnica como único método para valorar el umbral al dolor y sus variaciones, ha sufrido cierto descrédito en los últimos años (Clutton Brock, 1972).

Teniendo en cuenta lo anterior, se consideró la posibilidad de establecer una relación entre el umbral subjetivo (umbral al dolor térmico cutáneo) y la respuesta al dolor, tomando como tal el reflejo psicogalvánico de la piel (GSR) y el bloqueo o disminución en el patrón del ritmo alfa del electroencefalograma, ya que es bien sabido que los estímulos sensoriales intensos producen el primero (12, 33) y modifican el segundo (37).

2. Hipótesis de trabajo.

La hipótesis de trabajo fue la siguiente: la variabilidad

del umbral que hace difícil la valoración de los analgésicos, podría disminuirse al relacionar los umbrales con la respuesta al dolor; partiendo del supuesto de que existe una relación umbral-respuesta y que ésta se altera en forma significativa cuando se administran diferentes compuestos analgésicos.

3. Material y métodos.

Se utilizaron 16 sujetos voluntarios sanos, de ambos sexos, cuya edad fluctuó entre los 16 y 23 años. La selección se basó en una historia clínica incluyendo, además, un electroencefalograma de rutina. Se descartaron todos aquellos sujetos que sufrían algún proceso patológico o alteraciones electroencefalográficas.

El EEG se registró mediante electrodos percutáneos en las regiones occipital y parietal media de ambos hemisferios. El reflejo psicogalvánico de la piel (GSR) se registró empleando electrodos de plata fijos en el dorso y palma de la mano derecha del sujeto.

4. Procedimiento.

Para producir dolor se utilizó una modificación del ap

rato empleado por Hardy y col. (16). El dispositivo consistió en una lámpara de 750 vatios cuya intensidad luminosa se modificaba por un selector de intensidad de nueve pasos. La luz era sofocada mediante lentes convergentes en la frente del sujeto, con un obturador accionado por un "relay" electrónico que permitía el paso del estímulo calórico con una duración de 3 segundos. Inmediatamente antes de cada estímulo la intensidad se medía, sobre el mismo obturador, con un termistor cuya variación se expresaba en microamperes (figura 3). Se construyeron curvas de calibración que demuestran la relación lineal entre la salida del termistor media en microamperes (A) y la temperatura en $^{\circ}C$ (figura 4).

Los estímulos se aplicaron en la frente del sujeto, teñida con tinta china para uniformar la absorción calórica.

Todos los sujetos fueron sometidos a dos situaciones de habituación, en las mismas condiciones que prevalecieron en los demás estudios experimentales. Posteriormente se tomaron registros de control con duración de dos horas, estableciéndose el umbral cada 30 minutos.

El umbral al dolor fue establecido mediante estimulación calórica de intensidad creciente, con un intervalo de 5 minutos entre los estímulos, siendo determinado el umbral al do-

lor por el informe subjetivo del voluntario. Los sujetos referían un cambio brusco de la sensación calórica a una sensación dolorosa punzante y breve al final del estímulo.

El estudio se efectuó siguiendo un procedimiento doble ciego, "randomizado", empleándose un placebo; aspirina en dosis total y única de 1000 mg. (dos cápsulas de 500 mg. c/u); Un analgésico compuesto por:

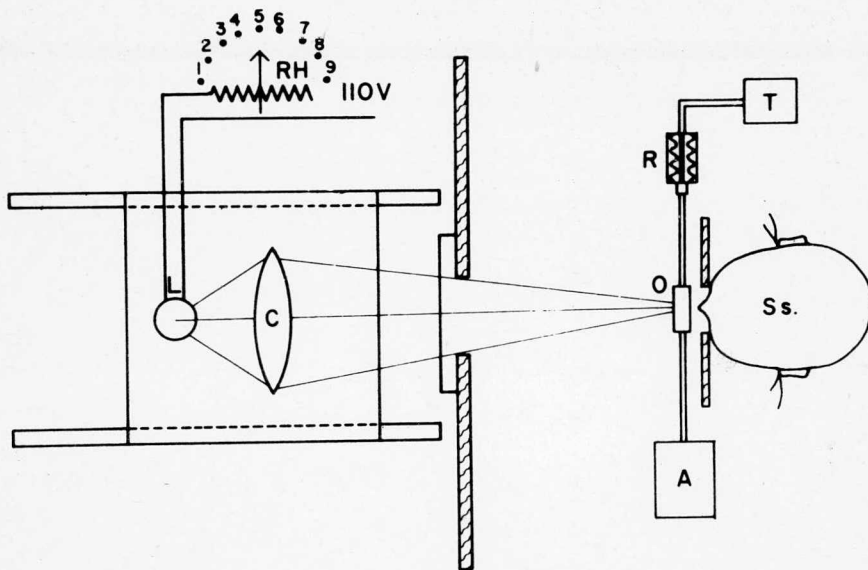
Clorhidrato de propoxifeno	30 mg.
Acetaminofen	300 mg.
Clorhidrato de hidroxizina	5 mg.
Cafeína anhidra	30 mg.

administrado en dosis de 750 mg. una pirazolona (Neomelubrina) en dosis de 500 y 1000 mg. La vía de administración fue oral. Entre la administración de las sustancias se dejaron transcurrir 7 días como período de "lavado".

La prueba consistió en la medición del umbral y respuesta al dolor cada 30 minutos durante las dos horas que siguieron a la administración de las sustancias.

Se valoraron las variaciones en el umbral al dolor ex-

presadas en microamperes para cada sujeto, en cada situación experimental y se obtuvieron los promedios al abrir los códigos de "randomización". Estos datos fueron correlacionados con la respuesta poligráfica al dolor, consistente en las variaciones del patrón del ritmo alfa y del reflejo psicogalvánico de la piel.



APARATO PARA MEDIR EL UMBRAL AL DOLOR.

Fig. 3. Aparato para la medición del umbral al dolor. La lámpara (L), proyecta luz a través de un sistema de lentes de convergencia (C) y un obturador (O) hasta la frente del sujeto (Ss), el reostato (RH) gradúa la intensidad de la luz emitida por la lámpara; un "relay" (R) está conectado a un sistema de tiempo (T) que es el que da la duración del estímulo, en un microamperímetro (A) se observan las variaciones del termistor.

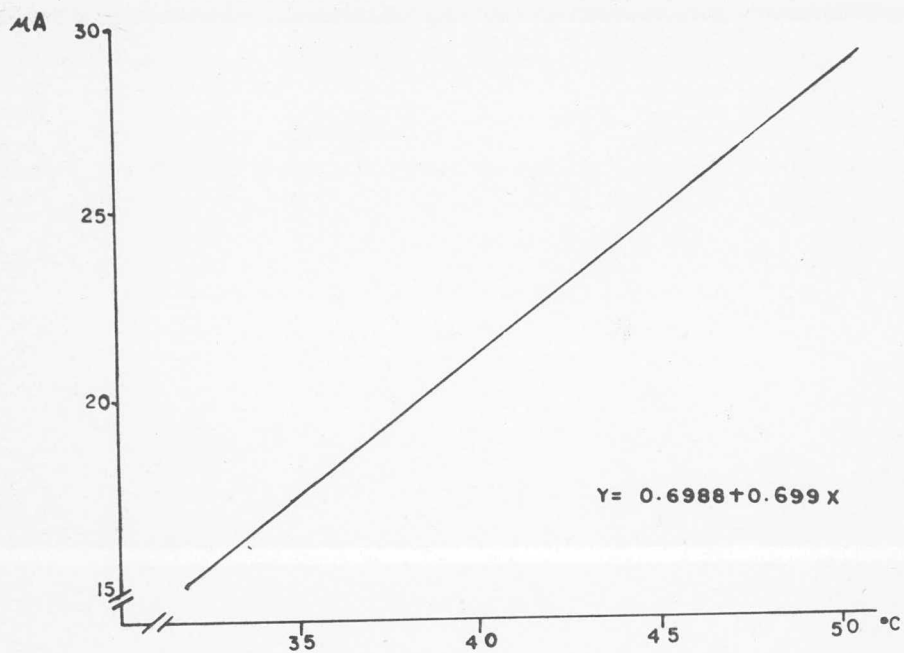


Fig. 4

Curva de calibración.

V. RESULTADOS

Repetidamente, en el momento de la presentación del estímulo, se observó un bloqueo del ritmo alfa así como la aparición del GSR. La figura 5 muestra el registro poligráfico de los parámetros en estudio, en situación umbral. Se observan cuatro canales de registro EEG, el primero corresponde a los electrodos parietales y los tres siguientes a los electrodos occipitales, el quinto canal (ST) representa el artefacto de inicio y final de la estimulación calórica.

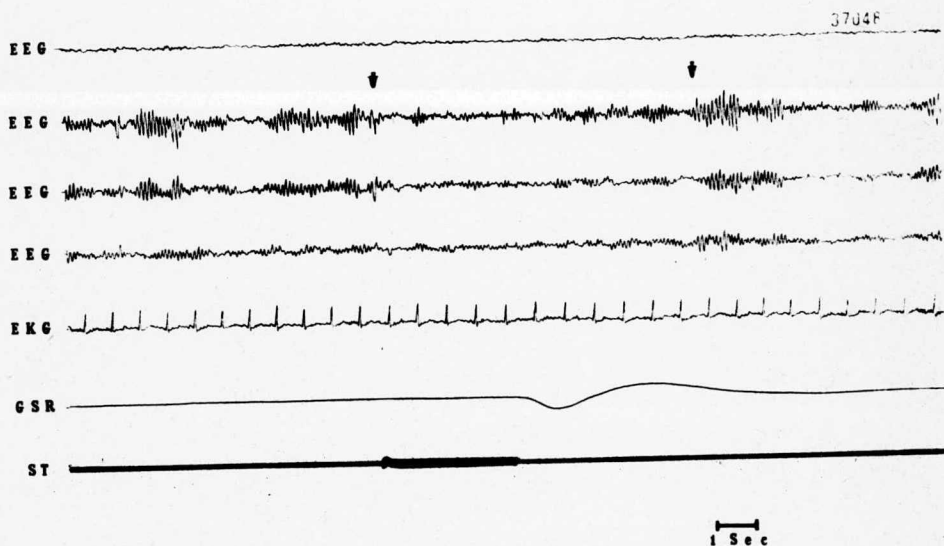


Fig. 5 Registro poligráfico para estudiar la respuesta al dolor.

Se trataron estadísticamente los resultados, observándose una relación causal entre la acción de los analgésicos y las diferentes variables consideradas: microamperes (μA), duración del bloqueo del ritmo alfa (B) y duración del reflejo psicogalvánico de la piel (GSR).

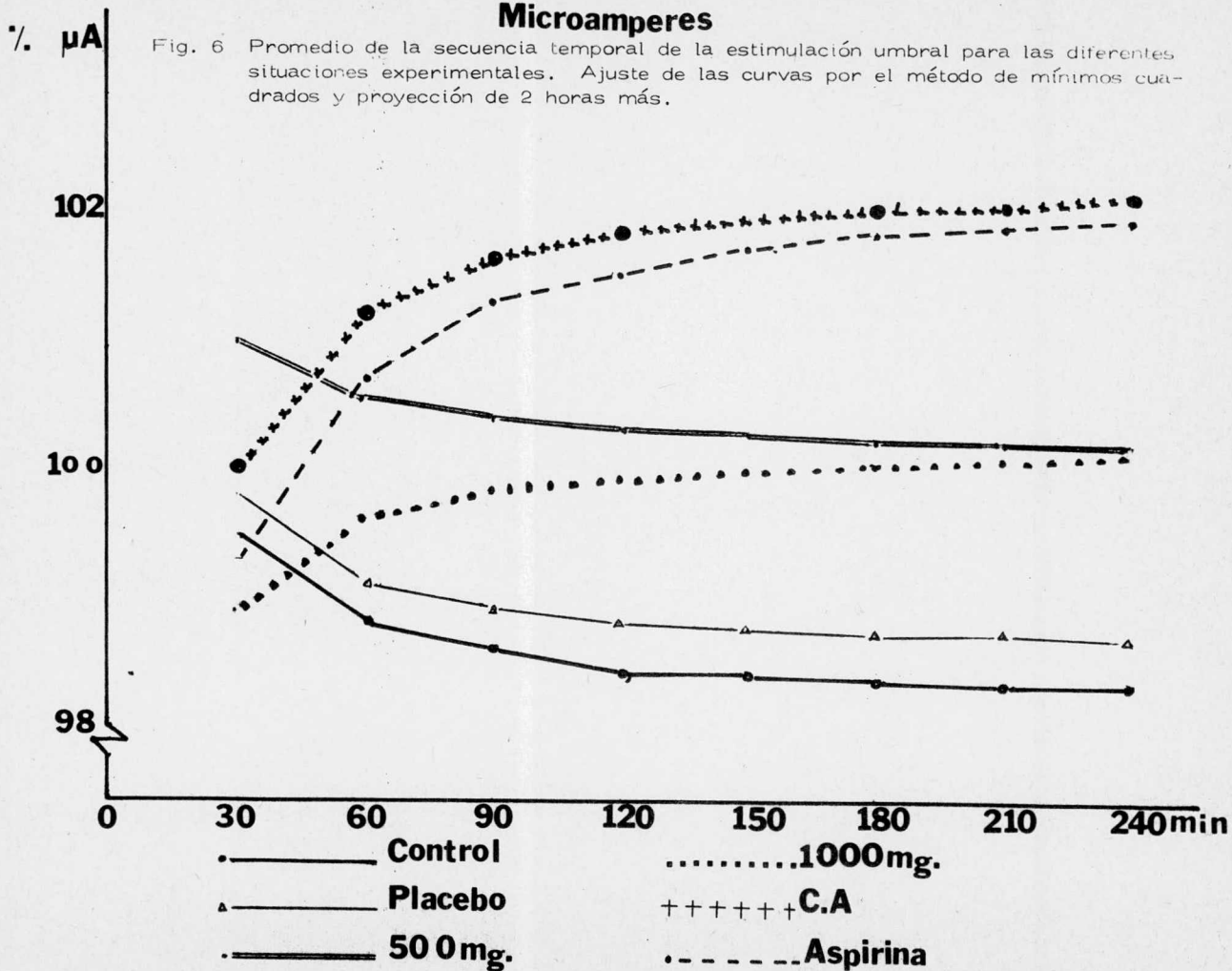
De esta manera, tomando el tiempo de acción del analgésico como variable independiente y sucesivamente, μA , B y GSR como variable dependiente, se obtuvieron las figuras 6, 7 y 8.

Dichos resultados se obtuvieron utilizando técnicas estadísticas de regresión por el método de mínimos cuadrados, ajustando seis curvas (recta, hiperbólica, exponenciales y logarítmicas) según el criterio dado por el coeficiente de correlación (R^2).

Los umbrales determinados en condiciones placebo, 500 y 1000 mg. de pirazolona, compuesto analgésico (C.A.) y aspirina, mostraron una tendencia a aumentar progresivamente en las dos horas que duraba la prueba, siendo el incremento más notable para el compuesto analgésico (C.A.) y la aspirina. La figura 6 muestra este incremento en las 5 situaciones experimenta

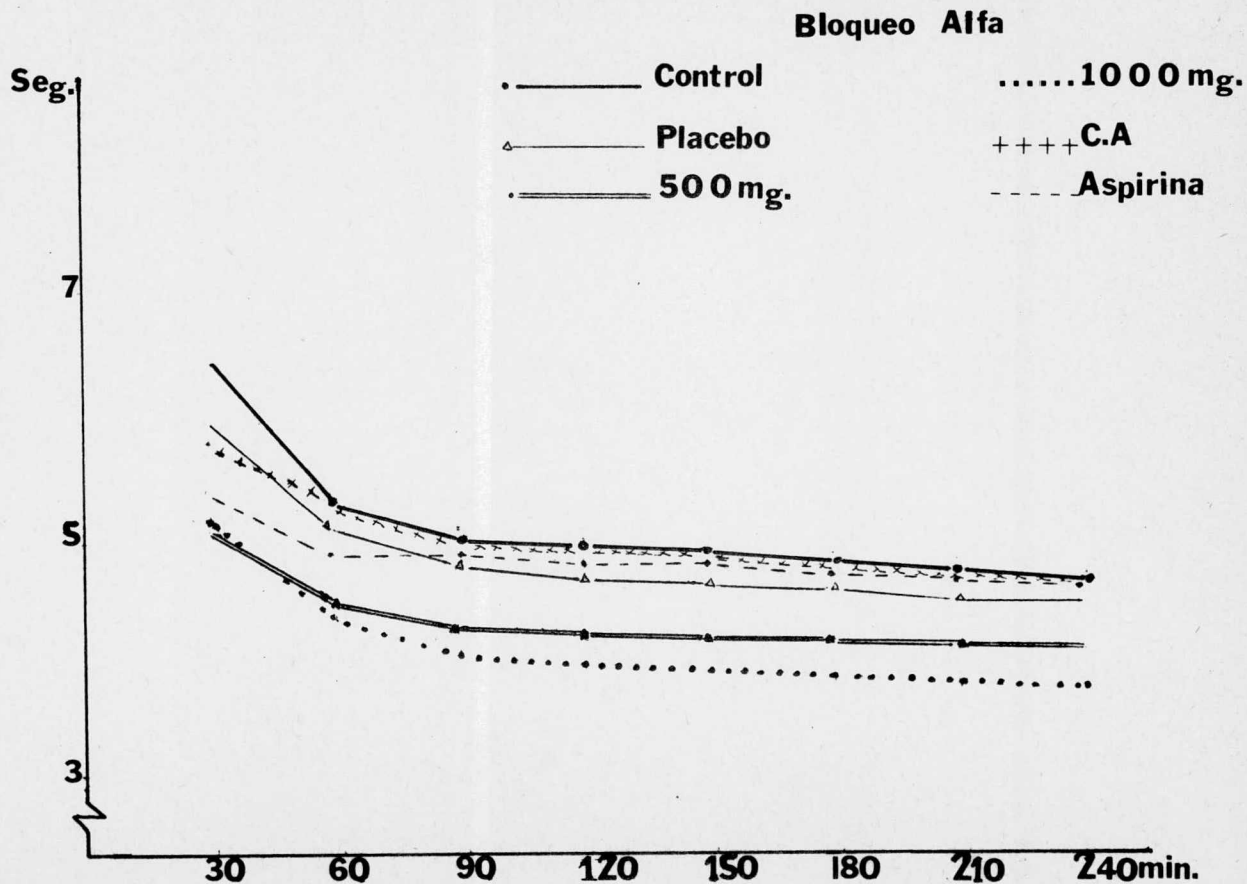
Microamperes

Fig. 6 Promedio de la secuencia temporal de la estimulación umbral para las diferentes situaciones experimentales. Ajuste de las curvas por el método de mínimos cuadrados y proyección de 2 horas más.



tales, (la línea gruesa representa la situación control), durante las dos horas de duración de la prueba más la proyección de 2 horas para cada situación, mediante las curvas antes mencionadas.

Fig. 7 Promedio de la secuencia temporal de la duración del bloqueo alfa en las situaciones: control, placebo, pirazolona (500 y 1000 mg), compuesto analgésico y aspirina. Ajuste de las curvas por el método de mínimos cuadrados y proyección de 2 horas.



Se encontró un incremento estadísticamente significativo ($p < .05$) en el umbral al dolor expresado en μA , bajo el efecto de 500 mg de pirazolona, el compuesto analgésico y la aspirina, y un incremento no significativo para la situación placebo y 1000 mg de pirazolona. La figura 9 muestra estos resultados en forma de histogramas promedio.

El fenómeno del bloqueo del ritmo alfa producido por los estímulos dolorosos (umbrales) mostró un decremento progresivo, es decir, se reduce la duración del bloqueo alfa electroencefalográfico en el transcurso del tiempo.

La figura 7 muestra la evolución temporal del fenómeno estando en las ordenadas la duración del bloqueo alfa en segundos y en las abscisas los minutos que duró la prueba (120 minutos) más una proyección de 2 horas. En este caso la sustancia más eficaz para bloquear el ritmo alfa fue la pirazolona (500 y 1000 mg).

El promedio de la duración del reflejo psicogalvánico de la piel (GSR), al igual que el bloqueo del ritmo alfa, mostró un decremento progresivo en el transcurso del tiempo. Obsérvese en la figura 8, que todas las sustancias se encuentran por debajo del control (línea continua), pero en este caso las sustancias más eficaces para disminuir la duración del reflejo galvánico de la piel fueron el compuesto analgésico y la aspirina.

Fig. 8 Promedio de la secuencia temporal de la duración del reflejo galvánico de la piel en las diferentes situaciones experimentales. Ajuste de las curvas por el método de mínimos cuadrados y proyección de 2 horas más.

G.S.R

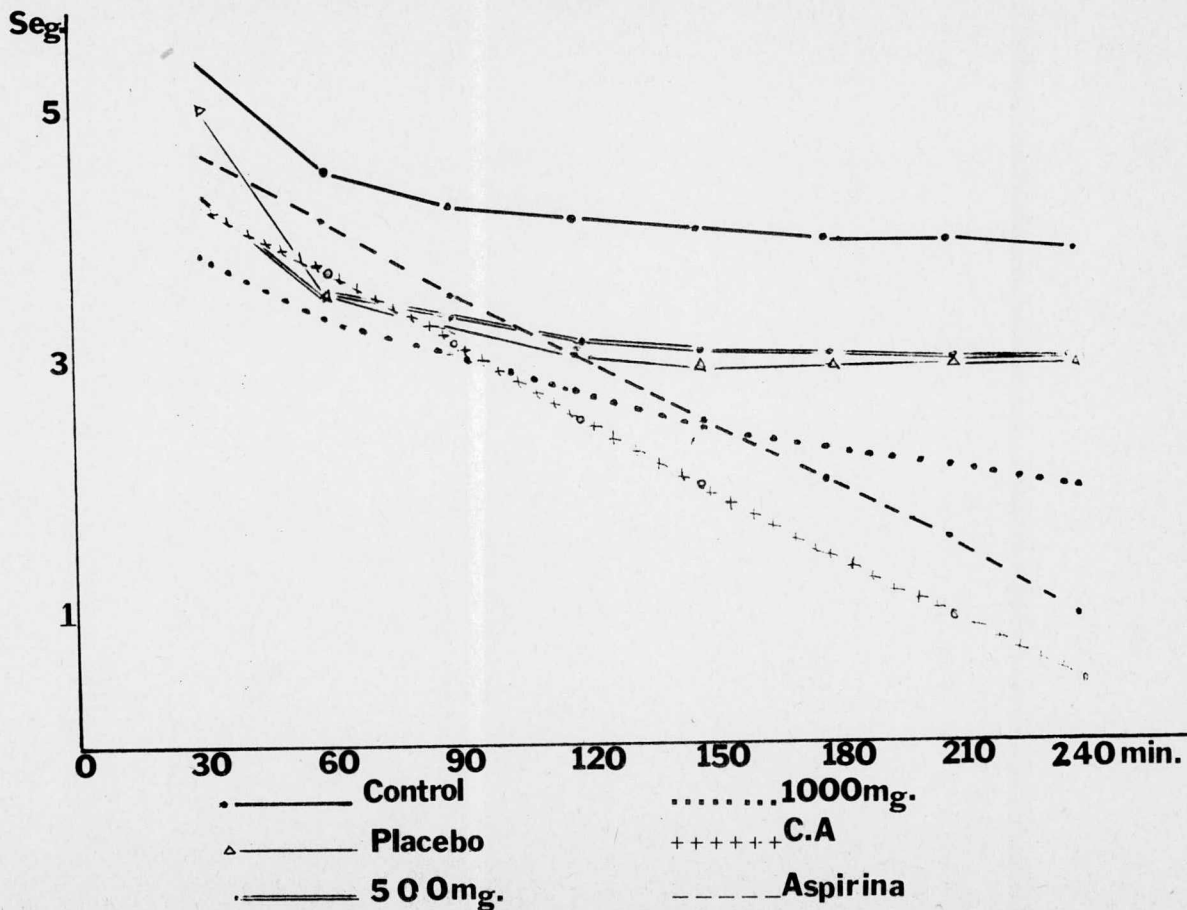
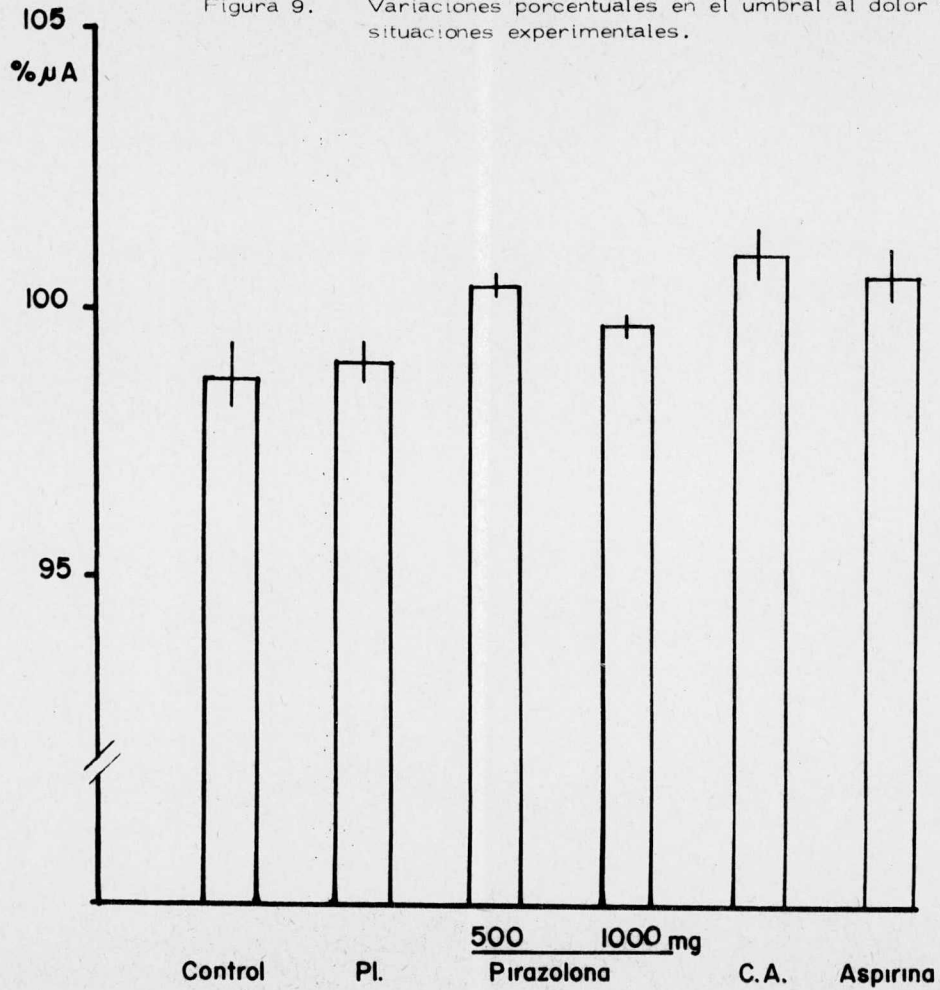


Figura 9. Variaciones porcentuales en el umbral al dolor en las diferentes situaciones experimentales.



VI. PROPOSICION DE UNA FORMULA GENERAL

Como hemos visto hasta ahora, los resultados muestran efectos analgésicos bajo la administración de aspirina, pirazolona (500 y 1000 mg) y compuesto analgésico, observándose estos efectos tanto en el umbral al dolor como en la respuesta al dolor mismo.

Con el fin de conocer la relación entre el umbral al dolor (μA) y la respuesta al dolor ($B \times GSR$)*, se establecieron los coeficientes de correlación para las diferentes situaciones experimentales, obteniéndose:

En la situación control, $r_c = .76$

En la situación placebo, $r_p = .88$

En la situación analgésicos $r_a = -.91$

Para la situación control y la situación placebo se encontró una correlación positiva (.76) y (.88) y para los analgésicos valorados la correlación fue negativa (-.91), lo que sugiere que los efectos de los fármacos aumentan el umbral al dolor y disminuyen la respuesta.

* Nótese que el umbral al dolor está indicado únicamente por los microamperes (μA), pero la respuesta es el producto del bloqueo alfa y el reflejo galvánico de la piel, ya que estos dos indicadores evolucionan en el mismo sentido.

Dado que los tres factores anteriormente estudiados están estrechamente relacionados y se observó que, bajo el efecto de los analgésicos, los μA aumentan en el tiempo y la respuesta ($B\alpha$ y GSR) disminuye, se obtuvo una fórmula general para la valoración de los efectos analgésicos.

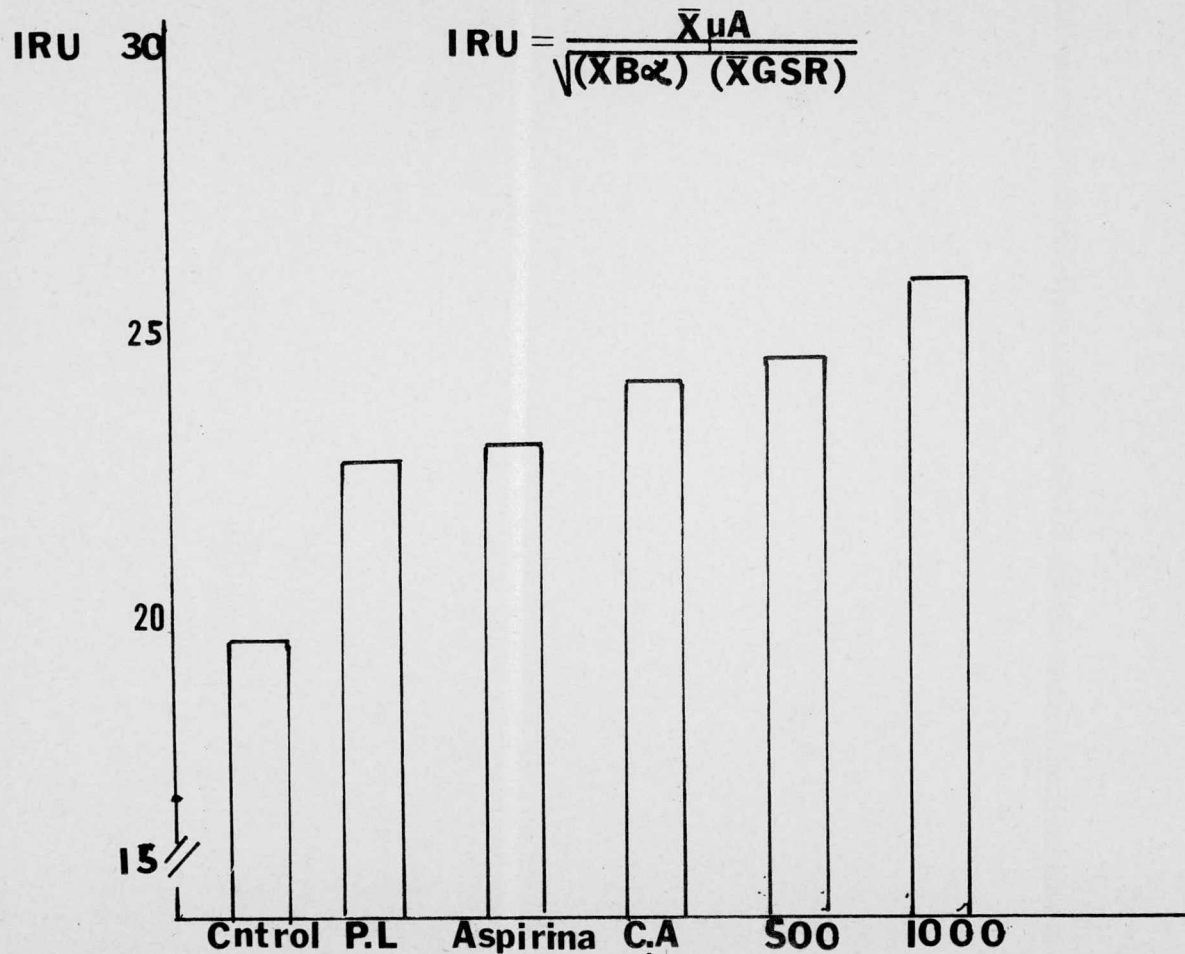
$$IRU = \frac{U}{\sqrt{R}} = \frac{\% \text{ microamperes}}{\sqrt{(\bar{X} \text{ bloqueo } \alpha \text{ seg.}) (\bar{X} \text{ GSR seg.})}}$$

En la cual se dividen las variaciones porcentuales del umbral al dolor sobre la raíz cuadrada del promedio de la duración del bloqueo alfa por el promedio de la duración del reflejo psicogalvánico de la piel. Se obtiene así un índice de respuesta/umbral ($\mu A/\text{seg.}$):

$$IRU = \frac{\% \mu A}{\sqrt{(\bar{X} B\alpha \text{ seg.}) (\bar{X} \text{ GSR seg.})}} \cdot \frac{\mu A}{\sqrt{\text{seg.}^2}} = \frac{\mu A}{\text{seg.}}$$

La figura 10, muestra los valores de este índice en forma de histogramas promedio para cada situación experimental, siendo el valor más bajo para la situación control y el más alto para los 1000 mg de pirazolona que fue la sustancia que redujo la respuesta ($B\alpha$ y GSR) de manera, más significativa.

Fig. 10 Valores de IRU para cada situación experimental.



VII DISCUSION

En nuestros experimentos, los datos más significativos fueron la disminución del promedio de la duración del bloqueo del ritmo alfa así como la disminución del reflejo psicogalvánico de la piel, debido a la acción de analgésicos.

Al estudiar la neurofisiología del dolor y valorar los efectos de sustancias analgésicas, es evidente la importancia de considerar factores centrales como el bloqueo del ritmo alfa, probablemente de integración córtico-tálmica (Jasper y Ajmone-Marsan, 1950) y el reflejo psicogalvánico de la piel (GSR) de integración mesencefálico-bulbar (Foa y Peserico, 1923).

La formación reticular y los núcleos intralaminares del tálamo han sido implicados tanto en los mecanismos del dolor (18, 23, 38) como en la actividad electroencefalográfica (33). Moruzzi y Magoun (1949) (33), demostraron que la actividad rápida eléctrica de la formación reticular mesencefálica producía el despertar EEG, en un animal que previamente mostraba ondas alfa. Lindsley, Bowden y Magoun, mostraron también, que las lesiones de la formación reticular mesencefálica suprimen el despertar EEG (bloqueo alfa) producido por los estímulos pe

riféricos. En una serie de estudios semejantes Jasper y colaboradores demostraron que la destrucción de los núcleos de la línea media e intralaminares del tálamo bloquea la actividad alfa (33).

Con respecto a la función de estos núcleos en la neurofisiología del dolor, como mencionamos anteriormente, Melzack y Wall (23) demostraron que la salida de los impulsos nocivos que activan a las células de la lámina V en el asta dorsal de la médula espinal es transmitida hacia el cerebro por fibras en la médula espinal anterolateral y es proyectada dentro de dos sistemas del tallo cerebral: vía las fibras noespinalámicas dentro del complejo ventrobasal del tálamo y la corteza somatosensorial, y vía fibras mediales que abarcan un sistema paramedial ascendente, dentro de la formación reticular, tálamo intralaminar medial y el sistema límbico. La estimulación eléctrica del diente a intensidades nocivas suscitó actividad en los dos sistemas de proyección y la lesión discreta en cada uno de ellos disminuyó en forma impresionante la percepción y la respuesta al dolor (23).

La administración de dosis analgésicas de óxido nítrico disminuye la amplitud de los potenciales suscitados por la estimulación del diente en los dos sistemas. Los barbitúricos y el

éter también reducen los potenciales en la formación reticular (10). Como menciona Melzack (23), parte de estos efectos sobre el dolor puede ser el impedir la sumación de la entrada - sensorial para no exceder el nivel crítico necesario para desencadenar la reacción al dolor.

El sistema nervioso autónomo también desempeña un papel importante en los mecanismos del dolor, ya que síndromes de dolor severo como la causalgia y la enfermedad de Raynaud pueden ser suprimidos con la simpatectomía (17, 23). La actividad de las glándulas sudoríparas de la piel, especialmente de las que están situadas en la palma de las manos, puede aumentar o disminuir como efecto de diferentes estímulos y bajo diversos estados emocionales. Cuando se activan estas glándulas se produce sudor, disminuye la resistencia de la piel y sobrevienen cambios concomitantes de voltaje (33).

Los estímulos dolorosos son seguidos por cambios en la resistencia de la piel (2, 5, 16, 36) y esos cambios son indicadores de la actividad del sistema nervioso autónomo.

En nuestros experimentos se encontró una disminución de la duración del reflejo galvánico de la piel debida a la acción de

las sustancias analgésicas, sin embargo, esta disminución fue mas pronunciada con la aspirina y el compuesto analgésico, que con la pirazolona.

El hecho de que el compuesto analgésico y la aspirina - eleven el umbral al dolor y disminuyen la duración del reflejo psicogalvánico de la piel, mientras que la pirazolona disminuye en forma significativa la duración del bloqueo del ritmo alfa - modificando en forma menos pronunciada la duración del reflejo psicogalvánico de la piel, sugiere diferentes sitios de acción de estas sustancias. La pirazolona a través del sistema nervioso central y la aspirina y el compuesto analgésico a través del sistema nervioso autónomo.

Diversas investigaciones, como las realizadas por A. Wikler (36). H. Andrews (2), y Hardy y cols. (16) han demostrado que los analgésicos reducen tanto la amplitud como la duración de la respuesta galvánica de la piel. En nuestros experimentos comprobamos estos resultados y, además, observamos que la pirazolona reduce la duración del bloqueo del ritmo alfa, por lo que podemos concluir que la reducción de la duración de ambos fenómenos esta asociada con la disminución de la apreciación del dolor.

Para confirmar la validez de la fórmula desarrollada para la evaluación de analgésicos es necesario aplicarla en futuras investigaciones con fármacos de efectos analgésicos reconocidos así como con otro tipo de sustancias que no tengan efectos analgésicos y observar su efecto sobre nuestras variables. Sólo la aplicación sistemática del IRU en un mayor número de investigaciones controladas permitirá establecer su plena confiabilidad.

RESUMEN

Se realizó una revisión de los conceptos sobre el dolor así como de los mecanismos psicofisiológicos implicados en la percepción del dolor y la reacción al mismo.

Se presentó un método para medir el umbral y la respuesta al dolor en seres humanos. El umbral se determinó por técnicas de aplicación de calor a la piel. Las respuestas analizadas fueron el bloqueo del ritmo alfa y la respuesta galvánica de la piel que acompañan al estímulo térmico considerado como umbral.

Se utilizaron 16 sujetos voluntarios sanos, de ambos sexos, cuya edad fluctuó entre 16 y 23 años. Todos ellos fueron sometidos, después de varias pruebas de habituación, a un registro control con duración de 2 horas, estableciéndose los umbrales térmico cutáneos cada 30 minutos. En pruebas posteriores se administraron: un compuesto analgésico, pirazolona en dosis de 500 y 1000 mg, aspirina y un placebo. Se siguió un procedimiento doble ciego "randomizado".

Los resultados fueron analizados estudiando en forma independiente cada variable. Se propone una fórmula general

que relaciona el umbral al dolor con la respuesta al mismo.

Las sustancias más eficaces para reducir la duración de la respuesta galvánica de la piel fueron la aspirina y el compuesto analgésico, mientras que en la reducción de la duración del bloqueo del ritmo alfa la pirazolona (1000 mg) fué la más eficaz. Se sugieren diferentes sitios de acción de las sustancias. Ambas sustancias elevaron el umbral al dolor térmico cutáneo.

Se discute la aplicabilidad del método descrito así como de la formula general desarrollada.

BIBLIOGRAFIA.

1. Adrian, E.D.: The basis of sensation. The action of the sense organs. Christophers, London, 1949.
2. Andrews, H.L.: Skin resistance changes and measurements of pain threshold. J. Clin. Invest. 22: 517-20, 1943.
3. Bard, P.: Medical Physiology. 11 edición. St. Louis, C.V. Mosby Co. Cap. 57: 1031-1046, 1961.
4. Beecher, H.K.: Relationship of significance of wound to the pain experienced. J. Amer. med. Ass. 161: 1609-12, 1956.
5. Beecher, H.K.: Measurement of subjective responses. Oxford University Press, 1959.
6. Burgess, P.R., Perl, E.R.: Myelinated afferent fibers responding specifically to noxious stimulation of the skin. J. Physiol. (Lond.) 190: 541-562, 1967.
7. Burgess, P.R., Perl, E.R.: Cutaneous Mechanoreceptors and Nociceptors Handbook of Physiology. Vol. II. Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. New York, Cap. 2: 30-78, 1973.
8. Fernández-Guardiola, A.: Simposio: "Dolor". Academia Nacional de Medicina, 1971.
9. Fernández-Guardiola, A., Ostrosky, F., Condés M., Zapata, A., Solís, H., Contreras, C.M.: Umbral al dolor térmico cutáneo en el hombre: modificaciones producidas por la pirazolona. Medicina. Revista Mexicana 54: 367-374, 1974.
10. French, J.D., Verzeano, M., Magoun, W.H.: Neural basis on anesthetic state. A.M.A. Neurol. Psychiat. 69: 519, 1953
11. Goldberg, L., Hultdt, S. Objective Determination and Subjective Estimates of Analgesic on Evoked Dental Pain in Man. Pain, Basic Principles. Pharmacology-Therapy. Ed. Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C. George Thieme Publ. Stuttgart, 1972.
12. Gordon, G., y Whitteridge, D.: Conduction-time for human pain sensation. Lancet 2: 700-701, 1943.

13. Grossman, P.S.: Textbook of Physiological Psychology. John Wiley and Sons, Inc. New York, 1967,
14. Hochberg, J. E.: La Percepción. Union Tipográfica Ed. Hispano Americana. 1968.
15. Hardy, J.D., Harold, G.W., Wolff H. G., y Goodell, H.B S.: The pain threshold in man. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 23: 1-15, 1943.
16. Hardy, J.D., Wolff, H.G., y Goodell.: Pain sensations and reactions. Williams & Wilkins, Baltimore, 1952.
17. Lefferent, R.D.: Neurophysiology of Pain. Orthopedic-Anesthesiology Symposium. 199-202, 1969.
18. Lim, R.K.S.: Neuropharmacology of Pain and Analgesia. En R.K.S. Lim. D. Armstrong y E.G. Pardo (Eds.), Pharmacology of Pain. London: Pergamon, 1968.
19. Livingston, W.K.: Pain Mechanisms. New York, Macmillan, 1943.
20. Livingston, W.K.: What is Pain?. Scientific American, Marzo: 3-9, 1953.
21. Medvei, V.C.: The mental and Physical Effects of Pain. E & S. Livingstone Ltd. 1949.
22. Melzack, R.: The Perception of Pain. Psychobiology. The Biological Bases of Behavior, Scientific American.: 209-307. 1961.
23. Melzack, R., y Wall. P.D.: Psychophysiology of Pain. Int. Anesthesiology Clinics. 8: 3-34, Spring 1970.
24. Mueller, C.G.: Psicología Sensorial UTEHA. 1966.
25. Noordenbos, W.: Pain. Elsevier, Amsterdam. 1959.
26. Oyama, T., Maeda, A., Kimura, H.: Effect of methoxyflurane Analgesia by "Analgizer" on pain threshold, blood levels, electroencephalogram, and blood gas. Anesthesia and Analgesia. 50: 43-46, 1971.

27. Pardo, E.G., Pouyou, G.A., Ondarza, R. y Laguna, J.: Influence of Sodium Phenyl-Dimethyl-Pyrazolone-Methyl-Aminomethane Sulphonate (Novalgin, Neomelubrin) on the chick embryo. *Acta Physiol. Lat. amer.* 5: 211-214, 1955.
28. Patton, H.D.: Receptor Mechanism. En *Physiology and Biophysics*. Ruch, T.C. y Patton, H.D. Cap.4: 95-112. 19th ed. Philadelphia. Saunders, 1965.
29. Ruch, T.C.: Somatic sensation. En *Physiology and Biophysics*. Ruch, T.C. y Patton, H.D. Cap. 14 y 15: 302-344. 19th ed. Philadelphia, Saunders, 1965.
30. Spiegel, M.R.: *Schaum's Theory and Problems of Statistics*. Mc. Graw-Hill Co., 1961.
31. Sternbach, R.A.: *Pain. A. Psychophysiological Analysis*. Academic Press. Nueva York, 1968.
32. Sweet, W.H.: Pain En *Handbook of Physiology*. Sec. 1, Vol. 1. Cap. 19: 459-506. Compils. J. Field, H. W. Magoun, y V.E. Hall, Washington, D.C.: American Physiological Society, 1959.
33. Thompson, R.F.: *Foundations of Physiologology*. Harper & Row Publ. Nueva York, 1967.
34. Weddell, G., Lele, P.P., y Williams, C.: The relation ship between heat transfer, skin temperature and cutaneous sensibility, *J. Physiol.* 126: 206, 1954.
35. Weddell, G.: Somesthesia and the chemical senses. *Ann. Rev. Psychol.* 6: 119-1955.
36. Wikler, A.: Recent experimental studies on pain and analgesia *Neurology* 3: 656-60, 1953.
37. Wikler, A.: Clinical and electroencephalographic studies on the effects of mescaline, N-allylnormorphine and morphine in man. A. pharmacology analysis of the functions of the spontaneous - electrical activity of the cerebral cortex, *J. Nerv. ment. dis.* 120: 157-75. 1954.

38. Wilson, M.E.: The neurological mechanisms of pain. *Anaesthesia*. 29: 407-421, 1974.
39. Wolff, H.G. y Goodell B.S.: The relation of attitude and suggestion to the perception of and reaction to pain. *Res. Publ. Ass. Nerv. ment. dis.* 23: 434-448, 1943.

Esta Tesis se imprimió en Marzo de 1975
empleando el sistema de reproducción Foto-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G. S. A., Av.
Colonia del Valle No. 531 (Esq. Adolfo Prieto),
Tels. 523-21-05 y 523-03-33 México 12. D. F