

# MECANISMOS DEL DOLOR

---

Mario Salvador Caba Vinagre\*

## Resumen

*El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño actual o potencial de un tejido. Esto es, presenta dos componentes, uno fisiológico que involucra estructuras y mecanismos nerviosos particulares y un componente subjetivo-emocional que se inscribe de manera amplia en el problema mente-cerebro. Se analiza una revisión histórica del concepto de dolor y sus mecanismos fisiológicos, i. e. receptores, mecanismos aferentes, vías ascendentes y estructuras encefálicas. Finalmente se presenta un panorama amplio sobre la forma de combatirlo con énfasis en los opioides endógenos.*

## Abstract

*Pain is a complex process which implicates an activation of discrete structures in the nervous system at both levels, peripheric (receptors, sensory nerves) and central (spinal cord and encephalon). There are two main classes of pain: acute and chronic. Acute pain is a biological signal to avoid severe damage to the individual. Chronic pain is a pathologic condition, difficult to handle, which drives to intense physiological and emotional alterations. That is, besides their physical implications, pain has a subjective-cultural quality. By this reason pain treatment can be physical (drugs, surgery) and psychological. This report describes both components as well as the more common treatments to control it. Finally the role of opioids in pain is described.*

El dolor es una de las experiencias más importantes para el hombre. El médico humanitario Albert Schweitzer dijo una vez que “el dolor es un amo de la humanidad aún más terrible que la muerte misma”. Dentro de la gama de sensaciones de dolor es importante hacer una primera distinción entre el dolor agudo y dolor crónico. El dolor agudo tiene la función de alertar al individuo de que algo biológicamente dañino está ocurriendo en el cuerpo, de esta manera resulta una herramienta valiosa para el diagnóstico médico. La importancia del dolor como un mecanismo biológico de alerta se pone de manifiesto en forma

---

\* Centro de Investigaciones Biológicas, U. V. Biólogo Maestro en Ciencias, CIRA, CINVESTAV-UAT. Estancias de Investigación en las universidades de Rutgers y Columbia, EE. UU. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

dramática en las personas que nacen sin la capacidad de sentir dolor. Desde muy temprana edad estos niños se provocan profundas heridas o mutilaciones, *e.g.*, se cortan la lengua o se arrancan un diente. A medida que crecen exhiben cambios patológicos en las rodillas, cadera y espina dorsal y se inflaman constantemente las articulaciones a consecuencia de una mala posición. Los que logran alcanzar la edad adulta, generalmente presentan una notable deformación corporal (Melzack, 1973). Por otro lado, el dolor crónico patológico puede impedir el sueño y el apetito contribuyendo a un notable deterioro físico, produciendo, además, efectos psicológicos profundos. Destruye el deseo de vivir y conduce en muchas ocasiones al suicidio. Esto nos plantea que el dolor presenta dos componentes: uno físico y otro psicológico. Actualmente es evidente que el conocimiento fisiológico es insuficiente para explicar un fenómeno que cada vez parece ser más complejo. Así por ejemplo, se considera que la sensación de dolor difiere de persona a persona y de una cultura a otra. Esto es, los estímulos que producen dolor intolerable a un individuo, pueden ser tolerados tranquilamente por otro. Esta evidencia condujo a Ronald Melzack (1973) a considerar el dolor como una experiencia perceptual cuya cualidad e intensidad son influenciados por la historia pasada del individuo, por el significado que él da a la situación que produce el dolor y por el "estado de la mente" en ese momento. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Wall, 1987), define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño actual o potencial de un tejido. Enfatiza que siempre es subjetivo y que cada individuo aprende la aplicación del término a través de experiencias relacionadas con algún daño sufrido en las primeras etapas de la vida. Concluye que es una sensación en una parte del cuerpo, pero que siempre es desagradable y, por lo tanto, es también una experiencia emocional. Mucha gente reporta dolor en ausencia de daño al tejido u otra causa patofisiológica, y si atendemos a un reporte subjetivo, no hay forma de distinguir esta experiencia de la ocasionada por un daño al tejido. Esto es, la sensación de dolor no está ligada al estímulo.

Como se puede observar, el dolor difiere radicalmente de experiencias sensorias como la detección de luz, donde la gran mayoría de la población obedece a reglas predecibles; esto es, generalmente estamos de acuerdo en que determinado color es verde. Esto no significa que la relación entre el daño y el dolor sea mística o al azar, sino que significa que se deben considerar otros factores, adicionales al daño físico. Esta dualidad entre eventos fisiológicos y apreciación subjetiva no es una cualidad particular del dolor, en el contexto más amplio se inscribe dentro del llamado problema mente-cerebro.

Estos dos componentes, físico y subjetivo, ya estaban presentes desde las concepciones más antiguas del término. La historia de las teorías del dolor es una constante confrontación de estos dos componentes.

## Panorama histórico del concepto de dolor

Platón consideraba que las fuentes del dolor eran la estimulación periférica y la experiencia emocional. Esta es una de las más antiguas concepciones acerca del dolor y es bastante cercana al concepto actual; sin embargo, el punto de vista que dominó durante mucho tiempo fue el de Aristóteles. Él consideró que el dolor era una cualidad de todas las sensaciones, independientemente de la sensación producida por el estímulo, éste presentaba un componente placentero o doloroso. A lo largo de la historia se propusieron diversos planteamientos sobre el dolor, con un enfoque principalmente filosófico. No fue sino hasta el siglo XVII que comenzaron a surgir las dos grandes corrientes para explicar este fenómeno con un enfoque fisiológico. Estas dos teorías se denominan respectivamente, específica y del patrón.

La teoría específica es la más antigua, básicamente propone que existe un sistema específico, esto es, particular para el dolor; que proyecta a un centro de dolor en el cerebro. Su descripción más difundida fue hecha por Descartes en 1644. Él consideró el sistema de dolor como un canal directo desde la piel hasta el cerebro. Sugirió que el sistema funcionaba de manera similar al mecanismo de hacer sonar una campana (Fig. 1). A pesar de su aparente simplicidad, esta teoría contiene varios conceptos sumamente importantes. Implica la existencia de sitios especializados en la piel (receptores de dolor) que transmiten la información por una ruta específica (vía del dolor) al cerebro (centro del dolor). Este planteamiento evolucionó de manera fructífera a lo largo de 300 años, particularmente en el siglo XIX cuando la fisiología emerge como una ciencia experimental. El análisis fisiológico del dolor está relacionado al problema de la percepción, esto es, de qué manera el organismo es capaz de discriminar los estímulos del medio externo. Ya los primeros estudios anatómicos sugerían que el cerebro recibía información del mundo exterior a través de los nervios. Por lo tanto, las sensaciones involucraban alguna propiedad en los nervios sensoriales.

El anatomista alemán Müller, en 1842, hizo una notable contribución al entendimiento de los procesos sensoriales al postular que el cerebro recibe información acerca de los objetos externos por medio de los nervios sensoriales, los cuales transmitían una energía nerviosa específica. Él reconoció sólo los 5 sentidos considerados "clásicos": vista, oído, gusto, olfato y tacto. En este último consideró todas las llamadas sensaciones somestésicas del organismo, incluyendo frío, calor y dolor. Las ideas de Müller tuvieron gran aceptación y estimularon la búsqueda en el cerebro de los sitios responsables de la percepción de las sensaciones. Se asumía que cada nervio debía tener un centro en el cerebro.

Max von Frey colocó el siguiente pilar de la teoría. Tomando de base la teoría de Müller, expandió el concepto de tacto en 4 modalidades cutáneas: calor, frío, tacto y dolor. Construyó un sencillo artefacto con un alfiler y un resorte, de manera



Figura 1. Ruta del dolor, según Descartes.

que podía graduar la presión sobre el alfiler hasta producir la sensación de dolor. Por otro lado, tomó fragmentos de dos pulgadas de largo de pelos de cola de caballo y los colocó en secciones de madera, como soporte, creando así los llamados "pelos de von Frey", aún ampliamente utilizados. Con estos dos artefactos hizo un mapeo de todo el cuerpo. Así, propuso que la piel presenta un mosaico de 4 tipos de puntos sensitivos: tacto, frío, calor y dolor. En ese tiempo se había alcanzado un gran desarrollo en técnicas químicas para el estudio de las estructuras constituyentes de los tejidos del cuerpo. Con estas técnicas se encontró que en la piel existían ciertas estructuras ahora conocidas como los corpúsculos de Meissner, órgano de Ruffini, bulbos de Krauze y corpúsculos de Paccini, y un gran número de las llamadas terminaciones nerviosas libres. Von Frey correlacionó la información del mosaico de los puntos sensitivos en el organismo, y propuso que el corpúsculo de Meissner era el receptor de tacto, el bulbo de Krauze de frío, y los órganos de Ruffini de calor. Ya que las terminaciones nerviosas libres se encontraban en todo el cuerpo y que cualquier parte de la piel es capaz de sentir dolor, propuso que estas terminaciones eran los receptores de dolor.

Con este planteamiento la teoría específica adquirió gran fuerza. Se creía ahora en la presencia de receptores particulares para el dolor, que transmitían una energía específica por una ruta de dolor hacia un "centro de dolor" en alguna región del encéfalo. Originalmente se pensó que este centro se encontraba en la corteza cerebral, ya que se habían identificado en ella zonas relacionadas con la vista y la audición. Sin embargo, la búsqueda en este sentido no fue exitosa, pero a raíz de ella se acumuló evidencia que señalaba al tálamo como el probable "centro de dolor". Al mismo tiempo, se postularon rutas específicas de dolor en la médula espinal. A pesar de la evidente sofisticación, en el fondo esta teoría es muy similar al concepto de Descartes.

A causa de que una serie de hechos experimentales no podían contestarse en base a la teoría específica, surgieron una serie de teorías que se pueden englobar dentro de un concepto único, la teoría del patrón.

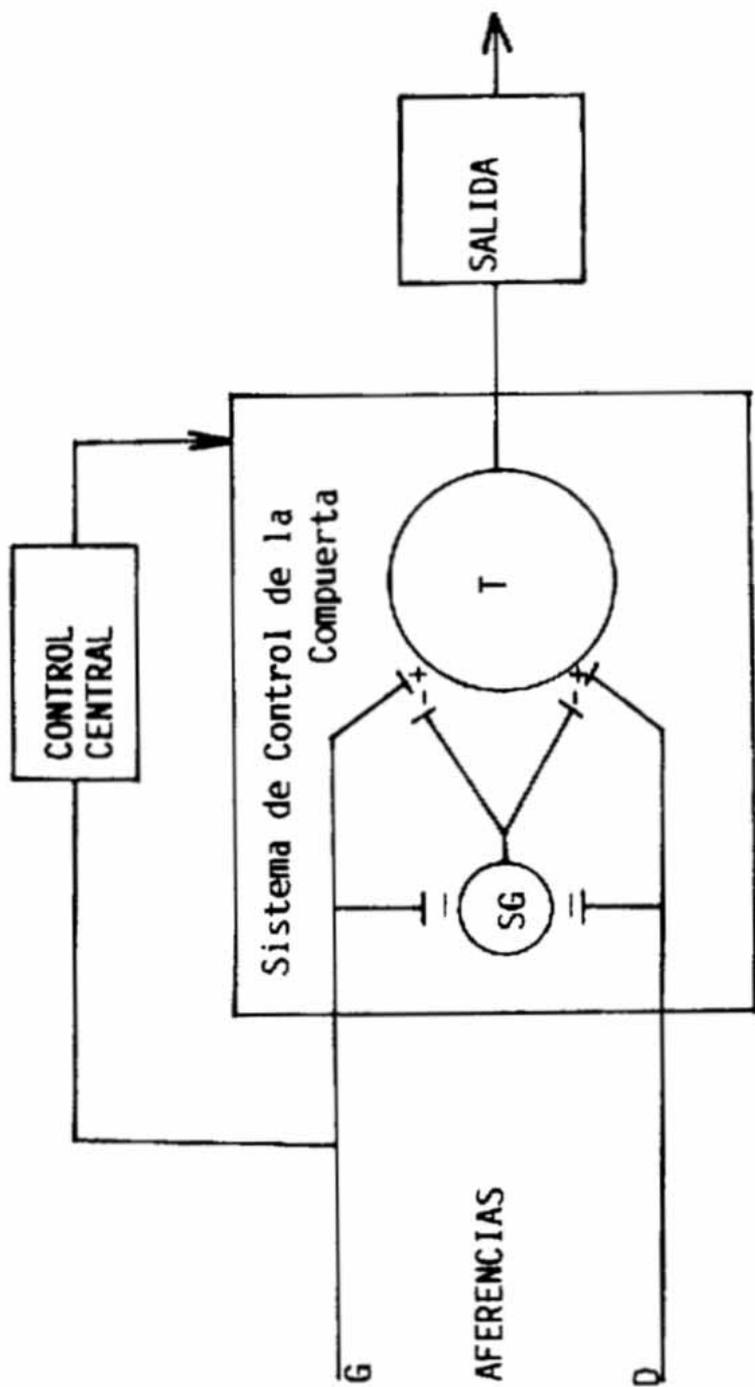
Goldscheider en 1894 fue el primero en proponer que la intensidad del estímulo y la sumación central del mismo, presumiblemente en el asta dorsal de la médula espinal, son determinantes críticos para la percepción del dolor. Basó su teoría en observaciones de pacientes que sufrían *tabes dorsalis*. Este es un padecimiento que se caracteriza por una degeneración de las raíces dorsales y del asta dorsal de la médula espinal de pacientes que sufrían los últimos estados de sífilis. Al colocar un tubo de ensaye caliente a la piel de un individuo con *tabes*, el paciente inicialmente lo sentía como caliente. Pero la sensación de caliente se incrementaba hasta el extremo de que el paciente gritaba de dolor, reportando la sensación de que su piel se quemaba. Esto le sugirió fuertemente a Goldscheider la existencia de un mecanismo de sumación sensorial central a nivel de la médula espinal.

Relacionada al concepto de sumación central está la teoría de que un sistema

especializado que controla la información que entra al individuo, previene normalmente que la sensación ocurra, y que la destrucción de este sistema conduce a estados patológicos de dolor. Básicamente esta teoría propone la existencia de un sistema de fibras de conducción rápida, el cual inhibe la transmisión sináptica en un sistema conductor más lento que acarrea la señal para dolor. Estos dos sistemas son identificados como epicrítico y protopático, que corresponden a los sistemas de fibras mielinizadas de conducción rápida, y las no mielinizadas de conducción lenta. Bajo condiciones patológicas el sistema lento establece una dominancia sobre el rápido y el resultado es la sensación protopática, dolor lento, difuso, quemante.

Con el gran desarrollo de la fisiología del sistema nervioso en el siglo XIX, ambas teorías encontraron evidencia fisiológica que apoyaba sus planteamientos. Aunque a primera vista eran mutuamente excluyentes, ambas contenían conceptos valiosos que se complementaban. La gran aportación de la teoría específica era la observación de Von Frey de que todos los receptores de la piel no son similares, sino que existe especificidad. Por otro lado, los conceptos de sumación de impulsos y la existencia de los dos sistemas: epicrítico y protopático de la teoría del patrón, son conceptos útiles para explicar una variedad de procesos de dolor. Para explicar algunos fenómenos se recurría a una teoría o a otra, y otras veces ambas ofrecían una pobre explicación. Por otro lado, se presentaba el aspecto subjetivo del dolor. Como se mencionó al inicio, el dolor es también una experiencia emocional, con gran variabilidad en el grado de percepción entre los individuos y entre las culturas. Ninguna de las dos teorías ofrecía una explicación de este aspecto.

Este era el panorama hasta la década de los 60's cuando se postuló una teoría que ha estimulado enormemente el análisis del fenómeno del dolor. Ronald Melzack y Patrick D. Wall (1965), tomaron lo mejor de ambas teorías junto con una gran cantidad de experiencia clínica y propusieron la teoría del control de la compuerta para explicar el dolor (Fig. 2). Esta teoría propone básicamente que existe un mecanismo neural en las astas dorsales de la médula espinal que actúa como una compuerta que incrementa o decrece el flujo de los impulsos nerviosos de las fibras periféricas hacia el sistema nervioso central. Esto es, los impulsos somáticos están sujetos a la influencia moduladora de la compuerta antes de que evoquen percepción de dolor y respuesta. El grado por el cual la compuerta incrementa o decrece la transmisión sensorial está determinado por la actividad relativa en las fibras de gran diámetro y pequeño diámetro así como por influencias que descienden del cerebro. La actividad en las fibras grandes tiende a inhibir la transmisión ("cierran la compuerta"), mientras que la actividad en las de pequeño diámetro tienden a facilitar la transmisión ("abren la compuerta"). Proponen que este mecanismo espinal de compuerta está influenciado por impulsos nerviosos que descienden del cerebro y que cuando la transmisión espinal excede un nivel



**Figura 2.** Teoría del control de la Compuerta. G, fibra de gran diámetro; D, fibra de pequeño diámetro; SG, Substancia gelatinosa; T, Primera célula central transmisor. La salida es hacia centros superiores de la médula y del encéfalo.

crítico, unas fibras de conducción rápida activan ciertas áreas cerebrales que desencadenan determinados patrones de conducta y de experiencia característicos de dolor.

Este modelo conceptual integra los conceptos de especificidad del receptor, de sumación de los impulsos y de áreas cerebrales relacionadas con el dolor. En términos generales se propone una interacción activa entre la actividad sensorial y la central, la cual determina la ausencia o presencia de la percepción dolorosa. De esta manera relacionan la experiencia perceptual a la sensación. Con este planteamiento, Melzack y Wall no atan la percepción de dolor únicamente a los estímulos. Sugieren además que los procesos psicológicos tales como experiencia, atención y emoción pueden influenciar la percepción dolorosa actuando sobre el mecanismo espinal de compuerta. Clínicamente la teoría resultó muy útil. Sin embargo, no ha sido fácil encontrar las bases fisiológicas de este mecanismo conceptual, ya que el proceso fisiológico del dolor parece ser cada vez más complejo.

### **Base fisiológica de la percepción dolorosa**

La sensación de dolor depende de la activación de un grupo discreto de vías neurales que consiste de receptores, fibras aferentes, tractos ascendentes en la médula espinal y neuronas en el tallo cerebral, tálamo y corteza cerebral (Willis, 1985).

Perceptualmente se consideran dos tipos de dolor: "punzante" y "quemante". El punzante es una sensación rápida bien localizada que tiene su origen en tejidos cutáneos y se conduce por fibras aferentes A $\delta$ . El quemante es un dolor prolongado, de localización difusa, provocado por una estimulación dañina de la piel y tejidos profundos, músculos y articulaciones o vísceras y es conducido principalmente por fibras aferentes del tipo C. Esta división no es definitiva ya que existe cierto grado de traslape. Cuando se estimula un área del cuerpo el sujeto puede sentir los dos tipos de dolor, llamados también primer dolor ("punzante") y segundo dolor ("quemante"), en una secuencia temporal.

### **Receptores**

Los receptores de dolor, denominados nociceptores, están ampliamente distribuidos en la piel y los tejidos, son terminaciones nerviosas libres asociadas a pequeñas fibras mielinizadas del tipo A $\delta$  y a fibras no mielinizadas tipo C (Fig. 3). Su nombre varía de acuerdo a su velocidad de conducción; las A $\delta$  tienen un rango medio de velocidad de entre 15 y 25 m/s. Mientras que la velocidad de las del tipo C es

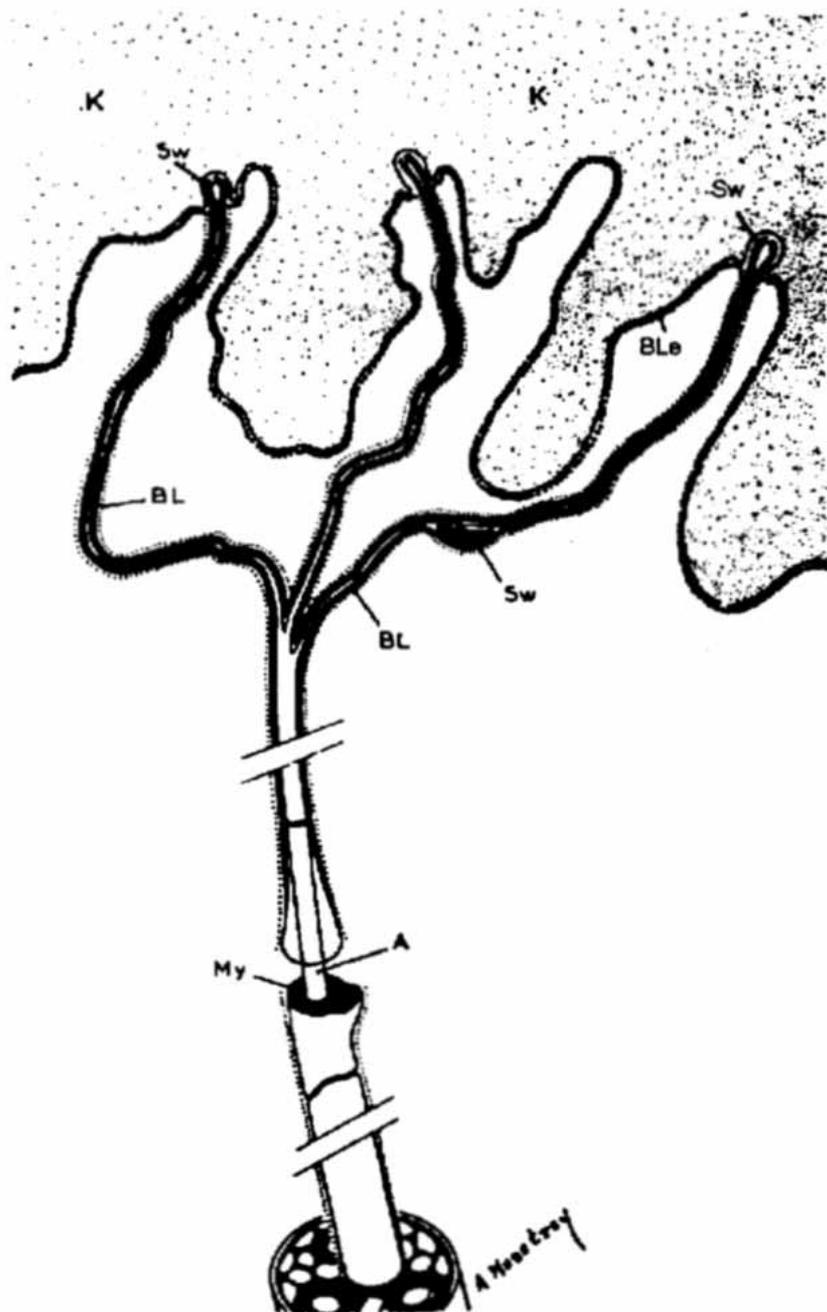


Figura 3. Terminación nerviosa libre en la piel asociada a una fibra A $\alpha$ .

menor a los 2.5 m/s. Los nociceptores A $\delta$  responden a estímulos mecánicos, los nociceptores C se denominan también polimodales y responde a estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Sin embargo, nuevamente la división no es tan tajante, ya que existe cierto grado de traslape entre los dos tipos, y hay una gran variabilidad en el patrón adecuado de estimulación, así como en el umbral, esto es, la cantidad de energía necesaria para provocar una respuesta en la fibra.

En general, se considera que ésta es una división simple de un tema aún altamente controversial ya que parecen existir una gama de receptores de dolor, y tanto el rango de estímulos adecuados para activarlos como el patrón de estimulación, parece ser muy amplio. Sin embargo, se menciona que una característica importante que presentan, es su capacidad de discriminar entre eventos inocuos, estímulos que amenazan daño y estímulos dañinos.

Aquí es importante destacar que las propiedades de la sensación incluyen umbral, intensidad, naturaleza de la modalidad, localización, tiempo de estimulación y área estimulada. Las consecuencias sensoriales son el resultado de un análisis central que toma en cuenta esta información aferente, más la actividad de circuitos centrales. Es decir, las fibras periféricas son específicas en relación al estímulo que evoca actividad en ellas, pero no son específicas en relación a las consecuencias perceptuales que provocan (Wall, 1987).

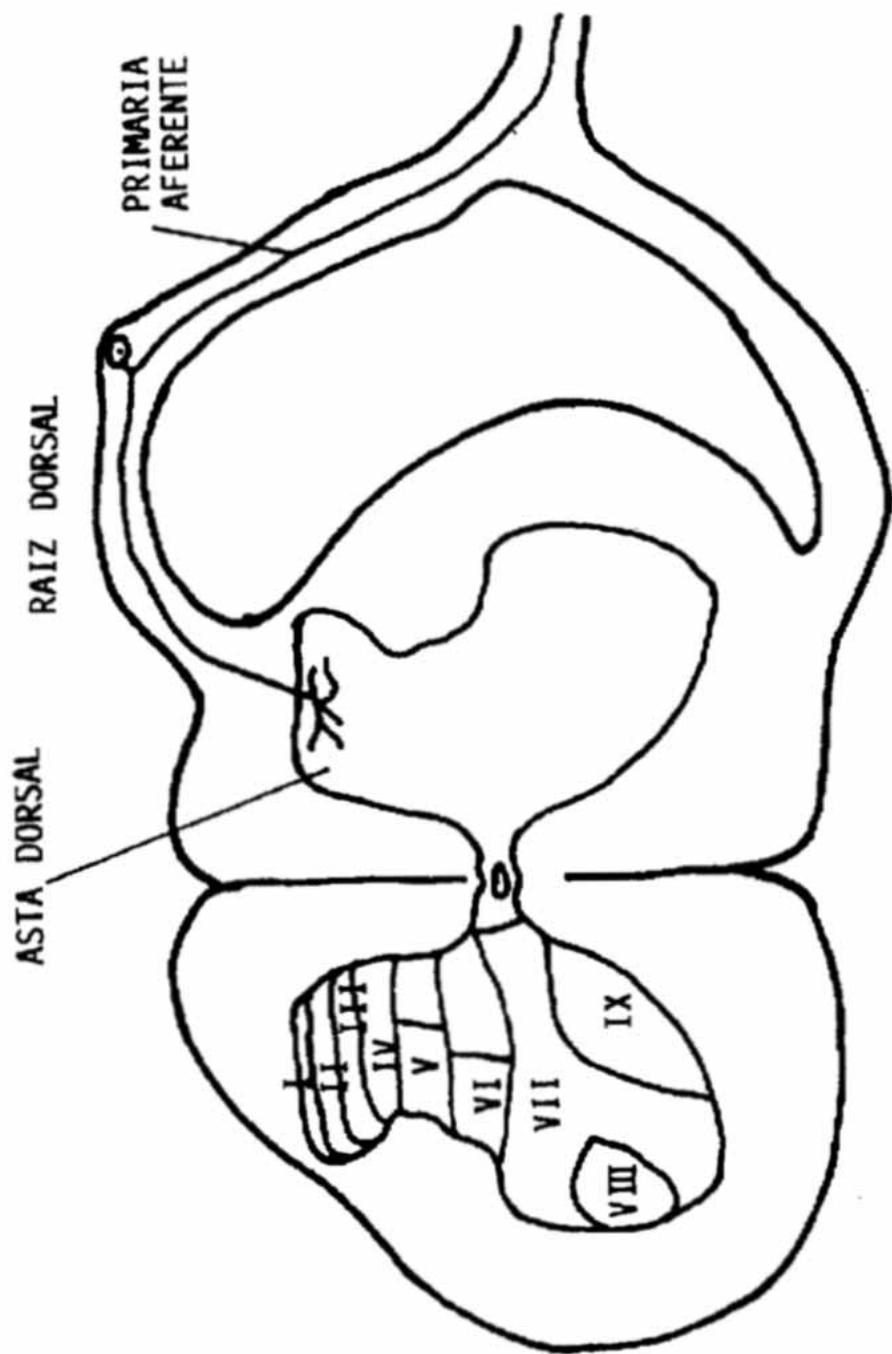
### **Mecanismos aferentes**

Las células que acarrear la información tanto de la piel como de los tejidos, se denominan aferentes primarias. Sus fibras entran a la médula espinal a nivel del asta dorsal, agrupándose en el llamado tracto de Lissauer, para después realizar sinapsis a varios niveles de la porción dorsal de la médula espinal, particularmente en las denominadas láminas I (zona marginal) y II (substancia gelatinosa) (Fig. 4). Sin embargo, la activación de las aferentes nociceptivas induce excitación de algunas neuronas localizadas tanto en las láminas superficiales como en las profundas del asta dorsal, resultantes de conexiones mono y polisinápticas. Además, una gran cantidad de células en el asta dorsal se activan por primarias aferentes que reciben información de otro tipo que no es nociceptiva. Esto es, clásicamente se proponía que la experiencia sensorial de dolor resultaba de la activación de receptores específicos de dolor; la evidencia experimental sugiere que también es importante la actividad registrada por otras células que responden a estímulos inocuos, para que el efecto resultante sea considerado como dolor.

En esta porción dorsal se realiza una intensa integración de la información nociceptiva. Pequeñas interneuronas propias de la médula espinal y largos axones

---

\* No confundir este receptor membranal con los receptores al dolor.



**Figura 4.** Corte de una sección de médula espinal. La porción izquierda muestra las lánminas y la porción derecha la porción terminal de una aferente primaria en las lánminas del asta dorsal.

que acarrean información de estructuras superiores modulan la actividad de las primarias aferentes y de las interneuronas involucradas en el dolor. Esta área, particularmente la sustancia gelatinosa, ha sido estudiada intensamente por técnicas de electrofisiología, inmunocitoquímica, autorradiografía, farmacología, etc.; sin embargo, debido a su complejidad, aún no se entiende bien el funcionamiento de esta zona.

Se han identificado varias sustancias en las primarias aferentes involucradas en procesos de dolor, entre las más abundantes se encuentran: sustancia P, somatostatina, polipéptido intestinal vasoactivo, el péptido relacionado con el gene de la calcitonina y dos aminoácidos excitatorios, glutamato y aspartato (Yaksh, 1986). Se postula que la sustancia P es un putativo neurotransmisor (probable neurotransmisor) y que los demás tienen funciones como neuromoduladores (esto es, que modulan la acción de los neurotransmisores). Por otro lado, se ha encontrado de manera abundante una enzima conocida como fosfatasa ácida resistente al fluoruro, relacionada al metabolismo de los nucleótidos y algunos postulan que las células que lo contienen utilizan un nucleótido como neurotransmisor, probablemente el ATP (trifosfato de adenosina). Ha sido difícil relacionar qué tipo de nociceptor utiliza qué sustancia, por ahora sólo se ha logrado relacionar a las fibras C con las sustancia P.

Por otro lado, se ha encontrado que las células de la sustancia gelatinosa contienen diversos neurotransmisores, putativos neurotransmisores y neuromoduladores que participan en la modulación de la información nociceptiva aferente. Entre los más abundantes están el ácido gama amino butírico (GABA), péptidos opioides, neurotensina, sustancia P somatostatina y glicina (Besson y Chaouch, 1987). Los péptidos opioides han sido ampliamente estudiados, y se sabe que desempeñan un importante papel en la modulación de esta información, concretamente dos familias de ellos: la encefalinas y las dinorfinas (Terenius, 1987).

### Vías ascendentes

Después de esta integración a nivel de la entrada de la información en la médula espinal, la información nociceptiva asciende por varios tractos, aunque también algunas señales ascienden a través de rutas multisinápticas. En humanos y primates no-humanos, el sistema nociceptivo ascendente más importante asciende en la porción anterolateral de la médula espinal, en el lado opuesto a la entrada de la información nociceptiva. Los tres tractos más importantes involucrados en la transmisión de dolor son el espinotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico.

En el encéfalo se han identificado varias estructuras involucradas en el sistema de dolor, como la formación reticular, la sustancia gris periacueductal y varios

núcleos talámicos (Perl, 1984). Otro sistema al que le llega una abundante información nociceptiva es el sistema límbico, involucrado en las emociones. Se cree que por esta razón el dolor presenta un importante componente emocional.

Se ha establecido que existen sistemas tónicos inhibitorios que descienden del tallo cerebral y que participan en la modulación de los mensajes nociceptivos a nivel de la médula espinal. Se han involucrado varias zonas como la sustancia gris periacueductal e inclusive algunas áreas de la corteza, pero la estructura que parece desempeñar un papel determinante en esta inhibición descendente es el núcleo de Rafé magnus, que envía una proyección masiva a la médula espinal (Willis, 1985). Se han encontrado varios péptidos involucrados en la transmisión de este sistema descendente, como la sustancia P, encefalinas y colecistoquinina; sin embargo, la serotonina desempeña un papel preponderante. Otro de los sistemas descendentes importantes involucra al locus ceruleus y es de naturaleza noradrenérgica. Se piensa que los opioides endógenos están involucrados en el control de estos sistemas descendentes, pero aún es controversial la manera en que participan.

Se ha propuesto que el papel fisiológico de estos sistemas descendentes es el de establecer un circuito de retroalimentación negativa en respuesta a la estimulación nociceptiva aferente. Basbaum y Fields (1978) propusieron un modelo de circuitos neuronales cuya función es inhibir la información nociceptiva aferente. Postularon que neuronas en la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA) y el Núcleo de Rafé Magnus (NRM) establecen una ruta desde el mesencéfalo hasta la porción dorsal de la médula espinal cuya función es impedir la sensación de dolor. Los tractos ascendentes envían colaterales a la formación reticular y de aquí parten relevos sinápticos hacia la SGPA y el NRM. De esta manera estas dos zonas están permanentemente monitoreando la información nociceptiva que recibe el organismo.

### **Tratamiento del dolor**

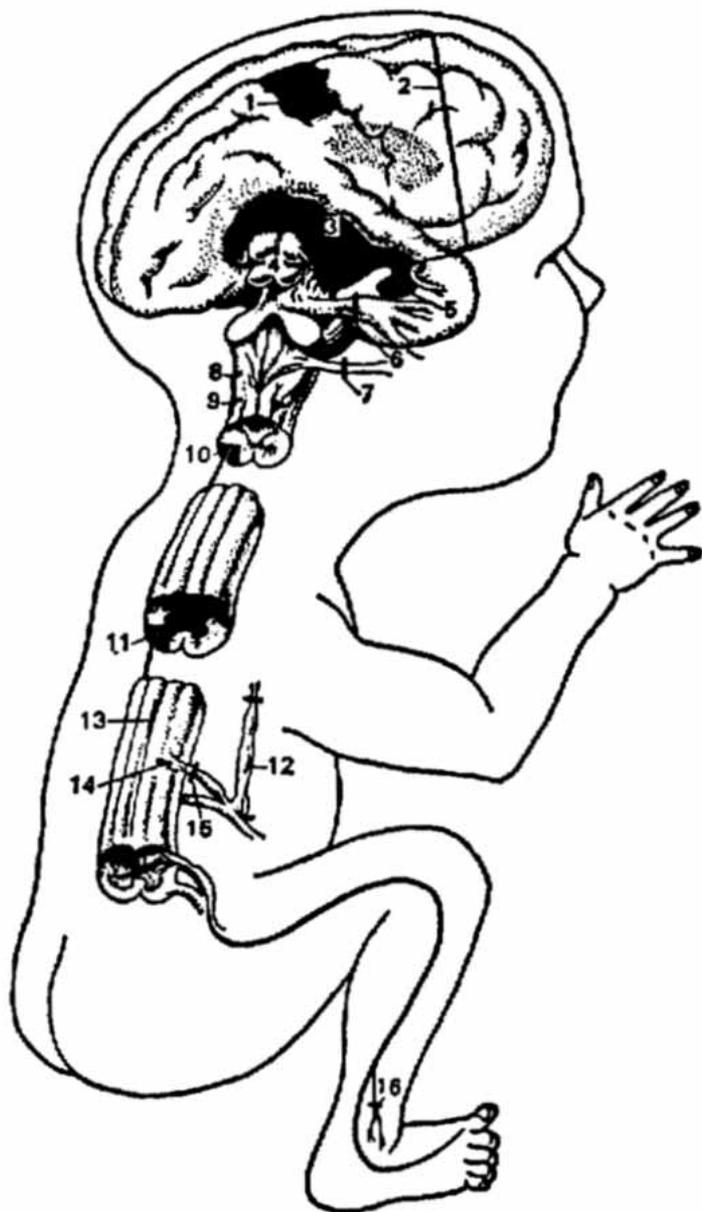
El tratamiento del dolor está ligado a una planta originaria de Asia, la amapola (*Papaver somniferum*), que produce una secreción que durante mucho tiempo se denominó "leche del paraíso", la cual al endurecerse produce el opio. Las secreciones de esta planta fueron consumidas ampliamente por varias civilizaciones de oriente y occidente desde la edad del bronce. Existen papiros egipcios de hace 3,500 años que describen detalladamente las propiedades medicinales del opio. Este producto se utilizó para una serie de males, sin embargo, aparte de su uso medicinal, se utilizaba también con fines "recreativos" ya que produce estados alterados de conciencia. El consumo del opio se introdujo a Europa occidental durante las cruzadas. En el siglo XVI el gran médico y alquimista Paracelso promovió el uso de una bebida que combina opio, vino y especias: el láudano. El consumo de esta bebida se hizo enormemente popular hasta principios del siglo

XX. Lo mismo se consumía para dolor de muelas, cólicos, heridas o como un tónico calmante de niños y adultos. Sin embargo, pronto fue evidente que el opio producía adicción.

En 1803 se aisló un compuesto a partir del opio, la morfina, y a mediados de ese siglo se inventó la jeringa hipodérmica. Estos acontecimientos resultaron en una mayor efectividad en el tratamiento del dolor y un notable aumento en la adicción. Como consecuencia de esto se encaminaron esfuerzos tendientes a encontrar un derivado del opio que presentara sus propiedades terapéuticas pero sin el problema de la adicción. Se creyó encontrar esta sustancia con el desarrollo de la heroína; sin embargo, ésta resultó ser aún más adictiva que la morfina. A fines del siglo pasado y principios de este siglo el panorama acerca del opio y sus derivados cambió radicalmente. De un uso generalizado y prácticamente indiscriminado desde la antigüedad pasó a un consumo restringido controlado por leyes específicas. Su uso se limitó a casos de dolor extremo o como adicción.

Por otro lado, se encontró otro tipo de analgésicos, libres de opiáceos, como la aspirina. Este compuesto a base de ácido acetilsalicílico es efectivo pero solo para dolores ligeros; para casos de dolor intenso se desarrollaron diversas técnicas quirúrgicas. Éstas incluían intervenciones a todos los niveles del sistema nervioso, desde los nervios periféricos hasta lobotomías prefrontales (Fig. 5). Actualmente algunos casos de dolor se tratan con cirugía o combinando la cirugía con otro tipo de tratamiento como la estimulación intracerebral o la administración sistémica de opiáceos directamente a ciertas zonas del sistema nervioso. Los tratamientos quirúrgicos en muchas ocasiones son efectivos, pero la idea que prevalece es encontrar analgésicos tan potentes como los derivados del opio sin sus efectos adversos. Cuando se encontraron los opioides endógenos se pensó que éstos serían las sustancias ideales.

El por qué los opioides causaban adicción hizo pensar que probablemente actuaban sobre algún receptor, esto es, un sitio específico de reconocimiento en la membrana celular.\* La búsqueda de este receptor se convirtió en una carrera que culminó con la demostración de receptores a opioides en el sistema nervioso (Pert y Snyder, 1973). Sin embargo, este acontecimiento planteó que si existían receptores a opioides entonces el organismo debía contener opioides endógenos. Esta búsqueda desató una competencia aún mayor y dos años después del descubrimiento de los receptores a opioides se reportaron los dos primeros opioides endógenos. Son dos péptidos, la leucina-encefalina y la metionina-encefalina (Hughes, *et al.*, 1975). Actualmente se sabe que existen muchos otros péptidos opioides en el organismo. Con estos dos descubrimientos se pensó que finalmente se estaba en la vía de encontrar el analgésico buscado, la denominada "abeja sin aguijón". Sin embargo, hasta ahora esto no se ha logrado, ya que la administración de opioides endógenos con fines de calmar el dolor ha demostrado que, efectivamente producen analgesia, pero además provocan una gran variedad de otros



**Figura 5.** Procedimientos quirúrgicos para aliviar el dolor. 1, girectomía; 2, lobotomía prefrontal; 3, thalamotomía; 4, tractotomía mesencefálica; 5, hipofisectomía; 6, rizotomía del nervio V; 7, neurectomía del nervio IV; 8, tractotomía medular; 9, tractotomía trigeminal; 10, cordotomía cervical; 11, cordotomía torácica; 12, simpatectomía; 13, mielotomía; 14, tractotomía de lissauer; 15, rizotomía posterior; 16, neurectomía.

efectos. Se sabe ahora que estos opioides endógenos participan en una gran variedad de procesos fisiológicos, e.g. conducta sexual y modulación de la percepción del dolor. Además se han correlacionado con muchas actividades como la "adicción por hacer ejercicio", acupuntura y meditación (Levinthal, 1989).

Otras investigaciones se han enfocado en otro sentido, por ejemplo en el análisis de otras sustancias con propiedades analgésicas. Como ya se mencionó, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) está involucrado en la modulación del dolor a nivel de las primarias aferentes en la médula espinal. La administración de este compuesto directamente a la médula espinal produce una analgesia aún mayor que la morfina. El análisis de otras sustancias, aminoácidos y péptidos que participan en la modulación del dolor a nivel de la médula espinal o en el encéfalo, puede resultar en el desarrollo de nuevas terapias. Por ejemplo, se piensa que el neurotransmisor inhibitorio más difundido en el sistema nervioso, el ácido gama amino butírico (GABA) participa activamente en procesos de analgesia. Se cree que la actividad del sistema de GABA es modificado por otra sustancias. Recientemente encontramos que las hormonas sexuales, estradiol y progesterona, son capaces de interaccionar activamente con la actividad GABAérgica modulando la percepción del dolor (Mc Carthy *et al.*, 1990). Esto plantea nuevas perspectivas de análisis para el control del dolor.

Es evidente que el problema del dolor es un fenómeno complejo. Involucra factores culturales, apreciación subjetiva y complejos eventos fisiológicos a varios niveles del sistema nervioso, desde los nervios periféricos hasta el encéfalo. Esta complejidad del fenómeno impide que un solo tratamiento sea adecuado para combatirlo, a consecuencia de ello en algunos casos una terapia psicológica es suficiente y en otras ocasiones se necesita un tratamiento que involucre una manipulación del sistema nervioso. A pesar de todos los esfuerzos aún no se entiende bien el fenómeno ni se vislumbran tratamientos como la búsqueda "abeja sin agujón". Mientras tanto el dolor continuará asolando a la humanidad con su doble apariencia de significado biológico o como una pesadilla.

## Agradecimientos

*Agradezco al Dr. Pablo Pacheco Cabrera y al M. en C. Mario Vázquez T. sus opiniones autorizadas y sugerencias que enriquecieron este manuscrito.*

## Bibliografía

Basbaum, A.I. & H.L. Fields (1978). "Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis." *Ann. Neurol.* 4: 451-562.

- Besson, J.M. & A. Chaouch (1987). "Peripheral and spinal mechanisms of nociception." *Physiological Reviews*. 67(1): 67-186.
- Hughes, J., T.W. Smith, H.W. Kosterlitz, L.A. Fothergill, B.A. Morgan & H.R. Morris (1975). "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonistic activity". *Nature*, London. 258: 577-579.
- Levinthal, Ch. F. *Mensajeros del parafso*. Gedisa, Barcelona (1989).
- McCarthy, M., M. Caba, B.R. Komisaruk & C. Beyer (1990). "Modulation by estrogen and progesterone of the effect of muscimol on nociception in the spinal cord". *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 37: 123-128.
- Melzack, R. (1973). *The puzzle of pain*. Basic Books, New York.
- Melzack, R. & P.D. Wall. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150 (3699): 971-978.
- Perl, E.R. "Pain and nociception". (1984) Darian-Smith (ed.) *Handbook of physiology*, section 1, vol. III: Sensory processes, part 2. American Physiological Society. Bethesda, 915-975.
- Pert, C.B. & S.H. Snyder. (1973). "Opiate receptor: demonstration in nervous tissue". *Science* 179: 1011-1014.
- Terenius, L. Pain. (1987) "Chemical transmitter concepts." G.A. Adelman (ed.). *Encyclopedia of Neuroscience*. Vol. 1: 901-903. Birkhauser. Boston, Basel, Stuttgart. 1987.
- Wall, P.D. "Neurophysiological mechanisms of pain". (1984) G.A. Adelman (ed.). *Encyclopedia of Neuroscience*. Vol. 1: 904-906. Birkhauser. Boston, Basel, Stuttgart.
- Willis, W.D. (1985). *The Pain System. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system*. Pain and headache. Vol. 8. P.L. Karger. Basel.
- Yaksh, T.L. (1986). (ed.) "The central pharmacology of primary afferents with emphasis on the disposition and role of primary afferent substance P." En: Yaksh, T.L. (ed.). *Spinal Afferent Processing*. Plenum Press, New York. 165-195.

