

SISTEMA ENDOGENO DE ANALGESIA

Recientemente se ha postulado la existencia de un sistema endógeno que modula la percepción de dolor.¹⁻³ La analgesia producida por la activación de este sistema ha recibido diferentes nombres: analgesia inducida ambientalmente,⁴ analgesia inducida por estrés,⁵ autoanalgesia,⁶ por citar los más comunes.

El estudio de este tipo de analgesia constituye una aproximación al conocimiento de los sistemas endógenos de control del dolor, tanto de sus mecanismos activadores como de su sustrato anatómico y bioquímico.

Es un conocimiento empírico que la intensidad del estímulo no se relaciona directamente con la magnitud del dolor percibido; aunque éste es considerado como una señal de daño al organismo, existen circunstancias en las que la insensibilidad al dolor resulta adaptativa, ya que si el sujeto lo percibiera podría limitar su repertorio de conductas para enfrentar la causa del mismo.

En un intento por explicar la falta de relación estímulo-dolor, Melzack y Wall propusieron en 1965 la Teoría de la doble compuerta,⁷ señalando que la percepción del dolor se modulaba en dos niveles: la médula espinal y el encéfalo. Aunque su proposición fue teórica, hallazgos posteriores han demostrado la existencia de un sistema endógeno, que en determinadas circunstancias, es capaz de activarse produciendo un aumento del umbral y de la tolerancia al dolor.

Las primeras evidencias de un sistema capaz de modular la percepción del dolor fueron proporcionadas por la estimulación eléctrica del cerebro, tanto en animales como en seres humanos. En 1969, Reynolds publicó que la estimulación del cerebro de ratas producía una analgesia tan importante que éstas podían ser sometidas a cirugía.⁸ Posteriormente, Mayer reprodujo estas observaciones y propuso que la estimulación cerebral inhibía el dolor al activar el sustrato neural que funcionaba cuando se suprimía el dolor con morfina u otro analgésico.⁹ Otros autores han observado que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal en seres humanos, produce analgesia que se revierte con naloxona.¹⁰

El estudio de los mecanismos de analgesia por opioides y por estimulación cerebral ha revelado algunas similitudes entre ambas: 1) los sitios efectivos para ambos tipos de analgesia se encuentran en la materia gris periacueductal y periventricular del tallo cerebral,^{10, 11} 2) ambos tipos de analgesia son mediados, por lo menos en parte, por la activación de un sistema centrifugo que se dirige del cerebro a la médula espinal, a través del funículo dorsolateral¹ y 3) la inhibición última de la transmisión de información dolorosa ocurre en la etapa inicial, en el asta dorsal de la médula espinal y en el núcleo caudal del trigémino, por inhibición selectiva de las neuronas nociceptivas.¹¹ Las similitudes no se limitan a un sustrato anatómico común; estas dos formas de analgesia son comparables en otros aspectos: 1) las dosis subanalgésicas de morfina se sinergizan con niveles subanalgésicos de estimulación cerebral para producir analgesia; 2) la tolerancia, que es un fenómeno asociado con la administración repetida de opioides, se observa con los efectos analgésicos de la estimulación cerebral; 3) se desarrolla tolerancia cruzada entre los efectos analgésicos de la estimulación cerebral y los de los opioides, y 4) la analgesia producida por estimulación cerebral puede antagonizarse, por lo menos parcialmente, con naloxona.^{1, 2, 3, 10, 12, 13} Estos hallazgos se explican si se postula que la estimulación eléctrica y la

administración de opiáceos producen la liberación de un factor endógeno semejante a éstos.

Al mismo tiempo que se reportaban estos estudios de analgesia producida por estimulación cerebral, varios laboratorios reportaron la existencia de sitios de unión específicos a opiáceos en el sistema nervioso central;¹⁴ estos receptores se localizan principalmente en las áreas involucradas con la percepción del dolor.^{15, 16}

En 1975, Hughes y Kosterlitz¹⁷ aislaron ligandos endógenos para los receptores opiáceos reportados previamente: las encefalinas, y éstas también se localizan en los sitios que procesan las sensaciones de dolor.¹⁸ Además, la administración exógena de estas sustancias tienen efectos analgésicos potentes.^{19, 21}

Las estructuras involucradas en este sistema endógeno de control del dolor han sido determinadas mediante estudios de estimulación eléctrica, lesiones, métodos inmunohistoquímicos y farmacológicos. Actualmente, este sistema incluye: 1) la sustancia gris periacueductal mesencefálica (PAG por sus siglas en inglés);²²⁻²⁴ los núcleos del raquí, especialmente el núcleo magno y otros núcleos reticulares adyacentes,²⁵ y 3) el asta dorsal de la médula espinal.^{26, 27} La acción analgésica de los opiáceos, administrados sistémicamente o por inyección intracerebral en la PAG²⁸ y la acción analgésica de la estimulación eléctrica, resultan de la activación de conexiones entre la PAG y los núcleos del raquí. Las neuronas de éste, a su vez, a través de una vía en la parte dorsal del funículo lateral de la médula espinal, inhiben selectivamente a las neuronas del asta dorsal, incluyendo interneuronas y una población de neuronas que proyectan a los haces espinotalámicos y espinoreticulares.¹¹

La PAG mesencefálica tiene las siguientes características que apoyan su participación en los mecanismos de analgesia: recibe aferencias somatosensoriales; contiene neuronas que proyectan eferencias al raquí, que funciona como relevo en los circuitos neurales analgésicos descendentes,²⁹ y contiene sitios de unión de alta afinidad para opiáceos además de niveles significativos de péptidos opioides endógenos.³⁰⁻³² Más aún, se ha observado que la inyección de naloxona en esta región revierte la acción analgésica de los opiáceos sistémicos y también que la analgesia generada por la microinyección de éstos en esta región se revierte por lesiones del funículo espinal dorsolateral.¹

Un segundo componente endorfinérgico de este sistema se localiza en el asta dorsal de la médula espinal, particularmente en la sustancia gelatinosa, que corresponde a la lámina II de Rexed, donde hacen su primer relevo las fibras aferentes que llevan los impulsos originados por estímulos nociceptivos. Esta región, al igual que la PAG, tiene niveles elevados de inmunorreactividad encefalinérgica y sitios de unión a opiáceos.²⁶

Algunos estudios electrofisiológicos y de transporte axonal retrógrado^{33, 34} han establecido que la PAG recibe aferencias de la corteza frontal e insular, la amígdala y el hipotálamo. Como la analgesia mediada por endorfinas puede condicionarse,³⁵ es posible que estas conexiones corticales sean la ruta de activación.

Las neuronas del raquí contienen principalmente serotonina,³⁵ aunque también se han encontrado en estos núcleos: encefalinas, sustancia P, somatostatina y TRH;^{37, 38} además, se han observado neuronas que contienen dos tipos de neurotransmisores: serotonina y sustancia P, serotonina y encefalinas.

Si bien, tanto la estimulación cerebral como la inyección sistémica de opiáceos y la microinyección de morfina en la PAG activan el sistema descrito, éstas son situaciones artificiales. Así, se iniciaron las especulaciones sobre la existencia de otras condiciones que activasen este sistema. La atención de los investigadores se ha enfocado principalmente a situaciones definidas como estresantes, ya que se ha visto que el estrés disminuye la percepción al dolor y sinergiza la analgesia inducida por morfina.³⁹

Entre 1976 y 1978, Hayes estudió sistemáticamente algunos estímulos ambientales que activaban el sistema inhibitorio de dolor: choque eléctrico en las patas, rotación centrífuga, e inyección salina intraperitoneal; estos estímulos producían analgesia potente que no se bloqueaba con naloxona.⁴⁰ Estos estímulos generadores de analgesia son considerados condiciones estresantes, pero los estresores clásicos (vapores de éter y oscilación horizontal) no producían inhibición del dolor, implicando que el estrés no era la variable crítica.

Posteriormente, Akil y colaboradores¹² encontraron que el choque eléctrico en las patas producía analgesia que sí se bloqueaba con naloxona. Esta indicación de que había opioides in-

volucrados, llevó a estos investigadores a buscar la evidencia bioquímica de que el choque eléctrico liberaba opioides. Se observaron cambios en los niveles cerebrales de opioides endógenos que eran paralelos al desarrollo de la analgesia inducida por el choque eléctrico. Cuando las ratas desarrollaban tolerancia al efecto analgésico del choque, las concentraciones cerebrales de opioides regresaban a valores normales.³

Se ha postulado que la analgesia por estrés resulta de la activación del mismo sistema que media la analgesia por estimulación cerebral y por morfina¹³ y a partir de 1980 se han identificado dos componentes de dicho sistema: uno opioide y otro no opioide.³ La distinción se ha hecho en base a estudios de las características de los estímulos generadores de analgesia, del antagonismo producido por naloxona y de la tolerancia cruzada con morfina.^{2, 13, 41} Las variables más importantes que determinan la activación de uno u otro sistema son: 1) la duración del choque (el choque continuo, durante tres minutos, produce analgesia que no se revierte con naloxona; el choque intermitente, prolongado, genera analgesia que se revierte con naloxona^{2, 13} y 2) el sitio del choque (el sistema opioide se activa con choque en patas delanteras y el no opioide con choque en patas traseras).³

Aunque el choque eléctrico en las patas ha sido el estímulo empleado con más frecuencia, no es la única forma de activar este sistema de analgesia. La inmovilización de los animales puede producir analgesia, dependiendo de la forma en que ésto se realice; se ha observado que animales sometidos a inmovilización en cilindros de plexiglas presentan una respuesta analgésica a diferencia de animales inmovilizados manualmente, "con gentileza".^{29, 42} Otro estímulo que produce analgesia son los choques electroconvulsivos en ratas.⁴³ También se ha observado que las ratas expuestas a un conflicto social, de lucha con otras ratas, presentan analgesia y curiosamente, a mayor sometimiento, mayor grado de analgesia.^{44, 45}

Usando un paradigma de condicionamiento pavloviano, se ha observado que las ratas asocian rápidamente estímulos ambientales con el choque, de tal forma que aprenden a activar su sistema endógeno inhibitorio de dolor cuando se presentan estos estímulos clave. La cámara sin electrificar sirve como estímulo condicionado (EC), el choque eléctrico a las patas constituye el estímulo no condicionado (ENC) y la inhibición de la retirada de la cola ante el estímulo nocivo (analgesia) es la respuesta no condicionada (RNC). Después de apareamientos repetidos EC-ENC, la exposición a la reja no electrificada induce analgesia (inhibición de la retirada de la cola). Esta analgesia condicionada se antagoniza con naloxona sistémica, naloxona espinal y presenta tolerancia cruzada con morfina, lo que sugiere que los animales de experimentación aprenden a activar un sistema opioide endógeno.³⁵ Actualmente se sabe que la analgesia condicionada (aprendida) parece involucrar siempre vías opioides, independientemente de que durante el adiestramiento se activen sistemas opioides o no opioides.³⁵

Algunos factores que influyen en el sistema de analgesia endógena son: 1) la edad, 2) la glándula pineal, 3) los campos magnéticos y 4) las radiaciones ionizantes.

Se han observado cambios dependientes de la edad que incluyen efectos fisiológicos y conductuales mediados por opioides. El sistema opioide modulador de dolor, que se activa con choque en las patas delanteras, declina funcionalmente con el aumento de edad, los animales más viejos presentan una menor respuesta analgésica que los animales jóvenes.⁴ Además, el ritmo de reactividad al dolor se altera con la edad, ya que los ratones viejos no presentan la analgesia nocturna que se observa en los ratones jóvenes, ni tampoco el incremento en la respuesta a morfina que se observa cuando ésta se administra en la noche.⁴¹

Se ha reportado que algunos parámetros fisiológicos y bioquímicos en el roedor varían en forma circadiana. Entre éstos se incluyen: la sensibilidad y la respuesta al dolor, la sensibilidad a morfina, y la síntesis de melatonina. En las especies de roedores estudiados, la síntesis de melatonina en la glándula pineal y la melatonina plasmática son mayores durante la oscuridad, que es cuando estos animales son menos sensibles al dolor y más sensibles al efecto analgésico de la morfina.⁴⁷ La administración de naloxona a estos animales durante la noche, provoca que su respuesta a estímulos nocivos sea similar a la que presentan durante el día. La pinealectomía disminuye el efecto analgésico de la morfina cuando se administra durante la noche. Como la melatonina aumenta durante la oscuridad, pareciera que es a través de ésta que la pineal influye en los ritmos circadianos de analgesia. La administración de melatonina exógena produce

una respuesta analgésica dependiente de la dosis. La analgesia inducida por melatonina es de duración más prolongada pero de aparición más lenta que dosis equianalgésicas de morfina. La analgesia inducida por melatonina también se bloquea con naloxona.⁴⁷

Estos estudios, además de la evidencia de fluctuación circadiana de receptores a opiáceos en el sistema nervioso central,²⁸ indican, que el ritmo circadiano de analgesia inducida por morfina en las especies estudiadas, parece ser el resultado de la interacción entre la fluctuación endógena de sensibilidad al dolor y la morfina administrada exógenamente.

Los campos magnéticos pueden alterar la ritmicidad circadiana de una variedad de conductas (crecimiento, alimentación, ingesta de líquidos, etc.)²⁷ En ausencia de campos magnéticos, los ratones presentan diferencias día/noche en la analgesia inducida por morfina; ésta tiene un efecto mayor en la oscuridad que en el día (analgesia nocturna). La exposición a campos magnéticos durante el día no modifica la respuesta analgésica. En la oscuridad, ésta se reduce significativamente con la exposición a campos magnéticos. Se propone que la influencia de los campos magnéticos se ejerza a través de la glándula pineal.²⁷

Se ha observado que la exposición a radiaciones ionizantes produce conductas locomotoras estereotipadas que se revierten con naloxona y presentan tolerancia cruzada con morfina; ésto sugiere que las alteraciones conductuales inducidas por la exposición a radiaciones ionizantes son mediadas por opioides endógenos. Estudios recientes indican que el umbral al dolor aumenta después de la exposición a este tipo de radiaciones y este aumento se bloquea con naloxona. Las dosis más elevadas de radiaciones producen una aparición rápida de analgesia, en tanto que las dosis bajas producen un aumento gradual de la analgesia.⁴⁸

ESTUDIOS EN SERES HUMANOS

Es posible que todas las maniobras empleadas para producir analgesia y las circunstancias en que ésta se produce tengan un sustrato común: la activación del sistema de analgesia endógena.

La metodología empleada en el estudio de este sistema en seres humanos incluye: la medición de endorfinas, la administración de naloxona y la modificación del umbral al dolor por métodos no convencionales.

En un estudio pionero, Dostrovsky y Wall⁴⁹ evaluaron el efecto de la naloxona en el umbral al dolor y la tolerancia al mismo en voluntarios sanos; la naloxona no tuvo ningún efecto. La conclusión parecía ser que los opioides endógenos no tenían un efecto continuo sino que probablemente se liberaban en circunstancias especiales y en éstas aumentaba el umbral al dolor. El estudio del efecto de la naloxona en el umbral al dolor arroja resultados contradictorios. El ritmo circadiano de sensibilidad al dolor en seres humanos, semejante al descrito en roedores, se modifica con la administración de naloxona.⁵¹ Además, en sujetos con umbrales al dolor particularmente elevados, éstos pueden disminuirse con naloxona.⁵¹ Es interesante mencionar el efecto benéfico que ha tenido la naloxona en pacientes con automutilación, ya que reduce estas conductas.⁵²

Se ha planteado la posibilidad de que este sistema se active como respuesta al dolor o a otras condiciones consideradas estresantes.

En 1979, Levine y colaboradores⁵³ reportaron hiperalgesia producida por naloxona en pacientes con dolor postoperatorio (extracción dental); este efecto era dependiente de la dosis y los autores postularon que probablemente el dolor y el estrés de la cirugía activaban un sistema de analgesia endógena, ya que una observación colateral fue que los pacientes con más dolor inicial tenían una reducción subsecuente mayor del dolor. Estos resultados se han reproducido⁵⁴ y se considera que el efecto hiperalgésico de la naloxona se debe al antagonismo de los opioides endógenos liberados por el estrés quirúrgico.

Además de este efecto de la naloxona, se ha observado aumento en la inmunorreactividad plasmática de beta endorfina, tanto en el estrés quirúrgico como en el estrés preoperatorio.^{55, 56}

La participación del estrés en la activación de este sistema se ha estudiado experimentalmente en los seres humanos. La anticipación de un choque eléctrico (situación de estrés), produce en los sujetos una disminución en la respuesta refleja a estímulos dolorosos. El umbral de este reflejo aumenta progresivamente con la repetición del estrés y se revierte con naloxona.⁵⁷

En neonatos sometidos a estrés (por alguna enfermedad entre las que se incluían membrana hialina, encefalopatías, insuficiencia renal, etc.) se han detectado niveles de endorfinas plasmáticas superiores a los neonatos controles, aunque en este caso no es posible establecer una correlación con una posible actividad analgésica.⁵⁸

Como se mencionó antes, las endorfinas plasmáticas se encuentran elevadas en sujetos sometidos a cirugía, sin embargo, posiblemente ésto no refleja la actividad endorfinérgica a nivel central. Se ha postulado que la medición de los niveles de endorfinas en LCR reflejaría la actividad de éstas a nivel central, permitiendo inferencias sobre su actividad en algunas circunstancias y en algunos sujetos.

Tamsen y col.⁵⁹ hipotetizaron que la demanda de analgésicos en el postoperatorio reflejaba la tolerancia individual al dolor, y que ésta se modulaba mediante la actividad de neuronas endorfinérgicas en el SNC. Para comprobar esta hipótesis midieron el nivel de endorfinas en LCR antes y después de la cirugía; con la administración del analgésico (meperidina) controlada por el paciente, hicieron algunas observaciones interesantes: 1) había variaciones interindividuales en la demanda de analgésicos; 2) la demanda individual era constante y 3) las concentraciones de meperidina en LCR estaban inversa y significativamente relacionadas a las de endorfinas preoperatorias. Se concluye que los pacientes con niveles menores de endorfinas necesitaron más opiáceos exógenos para obtener alivio adecuado del dolor.

El dolor crónico es un estado patológico que despierta considerable interés por las dificultades inherentes a su tratamiento. Almay y col.⁶⁰ midieron los niveles de endorfinas en pacientes con dolor crónico, a quienes dividieron en pacientes con dolor orgánico y psicógeno; encontraron que estos últimos tenían niveles de endorfinas significativamente mayores que además, se correlacionaban positivamente con la sintomatología depresiva; estos hallazgos sugieren que una disfunción endorfinérgica podría ser el sustrato común a manifestaciones depresivas y de dolor crónico que se observan asociadas con frecuencia. Sin embargo, esta relación aún es poco clara. El mismo grupo de investigadores encontraron que la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea, como tratamiento para el dolor crónico, produce cambios en las mediciones de dolor que se correlacionan con el aumento en el nivel de endorfinas en LCR.⁶¹

También se ha observado que la implantación crónica de electrodos en la sustancia gris periacueductal en humanos, produce analgesia potente que se asocia con la producción local de inmunorreactividad de beta endorfinas.

Aunque se ha observado que durante el embarazo y el trabajo de parto aumentan las endorfinas plasmáticas, los resultados han sido contradictorios al evaluar su papel en la percepción del dolor en estas circunstancias; se ha encontrado que no existe correlación entre el nivel de endorfinas y la percepción al dolor y también que aumentan el umbral al dolor.^{62, 63} Sin embargo, un hallazgo consistente es que la estimulación vaginal eleva el umbral al dolor en diferentes especies,⁴² incluyendo los seres humanos.⁶⁴ Esta modificación del umbral al dolor es diferencial, ya que no se modifica el umbral sensorial. Se propone que la estimulación vaginal constituye un procedimiento analgésico que activa la liberación de neurotransmisores que modifican la percepción del dolor.⁶⁴

Existen tres condiciones que modifican el umbral al dolor y que han merecido especial atención por parte de los investigadores de los mecanismos de analgesia: 1) el placebo, 2) la acupuntura y 3) el ejercicio físico.

ANALGESIA POR PLACEBO

Se sabe que en una experiencia de dolor, una proporción constante (un tercio) de pacientes, responden a placebo.⁶⁵ El efecto analgésico del placebo y la analgesia por opiáceos parecen tener mecanismos similares. Con el uso repetido, el placebo se vuelve menos efectivo en la producción de analgesia (tolerancia); existe compulsión a continuar ingiriendo placebo con tendencia al aumento de la dosis y existe un síndrome de abstinencia con la supresión súbita.⁶⁵

Postulando que la analgesia por placebo se mediaba por opioides, Levine y col.⁶⁵ administraron placebo y naloxona a un grupo de pacientes con dolor postoperatorio (extracción dental); observaron que la respuesta de aquellos pacientes que habían obtenido un efecto analgésico del placebo, se revertía con naloxona. Estos hallazgos parecían apoyar la hipótesis de la

participación endorfinérgica en la analgesia por placebo.

En un intento por profundizar en el mecanismo de esta analgesia, los mismos autores realizaron otro estudio⁶⁶ variando el método de administración de los medicamentos (administración obvia para el paciente, oculta para éste y mediante una máquina). Observaron que la potencia del placebo para producir analgesia era similar a 8 mg. de morfina. Además, la infusión oculta de vehículo podía producir disminución en la percepción del dolor; esto los llevó a proponer que la inducción de analgesia puede realizarse mediante señales sutiles de las que son inconscientes tanto el investigador como el paciente y que promueven una respuesta de placebo. Este estudio demuestra que la analgesia inducida por placebo en el dolor postextracción dental es potente y se antagoniza con naloxona, evidenciando nuevamente, la participación opioide.

Sin embargo, algunos autores han encontrado que si bien la naloxona disminuye notablemente la analgesia por placebo, en algunas circunstancias ésta no desaparece totalmente, implicando la participación de un sistema no opioide en esta forma de analgesia.⁵³

ANALGESIA POR ACUPUNTURA

Desde hace tiempo se ha observado que la acupuntura requiere algún tiempo para alcanzar su efecto máximo, así como para disiparse; esto sugiere la posibilidad de un mecanismo de acción neurohumoral. Este factor no se liberaría en el sitio de la acupuntura, sino en el SNC. Para probar directamente la posibilidad de que la analgesia por acupuntura involucrara la activación de este sistema central, con la consecuente liberación de un factor semejante a la morfina, se examinó el efecto de la naloxona en la analgesia por acupuntura, encontrándose que era antagonizada por naloxona.⁶⁷ Aunque esta sustancia "semejante a la morfina" se desconocía en la época en que fué postulada, actualmente puede identificarse.

Mayer y col.⁶⁷ han encontrado que la acupuntura aumenta el umbral al dolor experimental (estimulación dental), y que con la administración de naloxona, el umbral se reduce al nivel del grupo con placebo. En este último grupo no existe modificación del umbral al dolor, señalándose que no es infrecuente que las manipulaciones placebo sean inefectivas en la modificación del dolor experimental. En el grupo control, al que no se aplicó acupuntura, la naloxona no tuvo efecto en el umbral al dolor.

Otro hallazgo que apoya la liberación de opioides endógenos durante la acupuntura es el aumento de la inmunorreactividad beta endorfinérgica en LCR que se produce después de aplicar electroacupuntura.⁵⁹

ANALGESIA POR ESFUERZO FISICO

Como se ha mencionado, algunas observaciones empíricas sugieren que la percepción del dolor disminuye durante periodos de estrés o de gran alteración emocional: los sujetos lastimados en una pelea, accidente o evento atlético, pueden ser incapaces de darse cuenta del dolor hasta tiempo después del evento.

La probable analgesia que se produce cuando el sujeto realiza un ejercicio físico extenuante ha recibido particular atención en los últimos años.⁶⁸

Anecdóticamente se sabe que el ser humano es capaz de realizar un ejercicio físico que puede llegar a costarle la vida (carrera de Marathón). En 1979⁶⁹ se reportó el caso de una corredora con fracturas de estrés; durante el tiempo que permaneció en reposo se observó agitada, irritable y ansiosa. Cuando volvió a correr, estos síntomas desaparecieron. En 1980⁷⁰ se reportaron dos casos de infarto al miocardio en maratonistas, quienes se habían negado a dejar de correr a pesar de síntomas prodrómicos.

En este reporte se habla de una "adicción positiva" a correr; cuando los sujetos no pueden realizar este tipo de ejercicio físico presentan un síndrome de supresión que desaparece cuando se reinicia el ejercicio. Se ha llegado a proponer que este tipo de actividad podría tener algunos efectos antidepresivos.⁷¹

La adicción, el efecto antidepresivo y la tolerancia al dolor (potencialmente fatal), inducidos aparentemente por correr, podrían relacionarse con cambios producidos por alguna sustancia liberada durante esta actividad. Se ha observado que el ejercicio físico estimula la libera-

ción de beta endorfina, beta lipotropina y ACTH; las tres se sintetizan juntas en la hipófisis a partir de un precursor común.⁶⁸

La liberación de beta endorfina por la carrera parece relacionarse a la intensidad del esfuerzo de los corredores. Después de una carrera leve, las beta endorfinas aumentan en 45% de los corredores, después de un ejercicio extenuante aumentan en 80% de ellos.⁷²

Estudios recientes⁷³ indican que el intenso estrés de la carrera produce un efecto analgésico equivalente en magnitud el producido por 10 mg. de morfina. El ejercicio intenso disminuye la percepción del dolor, tanto de estímulos térmicos (superficiales), como en la prueba de isquemia (profundo). Como los opioides endógenos modulan la respuesta al dolor profundo y no al dolor superficial, se sugiere que sistemas opioides y no opioides se activan con la carrera.⁷³

El estudio de los mecanismos que activan el sistema de analgesia endógeno en el ser humano, son tan importantes como el estudio de su sustrato (anatómico, bioquímico, etc.) Estos conocimientos permitirán el desarrollo de nuevas alternativas en el manejo de este problema tan antiguo como el hombre: el dolor.⁷⁴⁻⁷⁷

REFERENCIAS

1. BASBAUM A, FIELDS H L: *Endogenous pain control systems*. Ann Rev Neurosci 1984; 7:309-338.
2. TERMAN G W, SHAVIT Y, LEWIS J W, CANNON J T, LIEBESKIND J C: *Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress*. Science 1984; 226:1270-1277.
3. WATKINS L R, MAYER D J: *Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems*. Science 1982; 216:1185-1192.
4. HAMM R J, KNISELY J S: *Environmentally induced analgesia: an age-related decline in an endogenous opioid system*. J Gerontology 1985; 40:268-274.
5. CODERRE T J, ROLLAMN: *Naloxone hyperalgesia and stress-induced analgesia in rats*. Life Sci 1983; 32:2139-2146.
6. CHANCE W T: *Clonidine analgesia: tolerance and cross-tolerance to autoanalgesia*. Life Sci 1983; 33:2241-2246.
7. MELZACK R, WALL P D: *Pain mechanisms: a new theory*. Science 1965; 150:971-979.
8. REYNOLDS D V: *Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation*. Science 1969; 164:444-445.
9. MAYER D J, WOLFE T, AKIL H, CARDER B, LIEBESKIND J C: *Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat*. Science 1971; 174:1351-1354.
10. HOSOBUCHI Y, ADAMS J E, LINCHITZ R: *Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone*. Science 1977; 197:183-186.
11. BENNETT G J, MAYER D J: *Inhibition of spinal cord interneurons by narcotic microinjection and focal electrical stimulation in the periaqueductal central gray matter*. Brain Res 1979; 172:243-257.
12. AKIL H, MAYER D J, LIEBESKIND J C: *Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist*. Science 1976; 191:961-962.
13. LEWIS J W, CANNON J T, LIEBESKIND J C: *Opioid and non-opioid mechanisms of stress analgesia*. Science 1980; 208:623-625.
14. PERT C B, SNYDER S H: *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue*. Science 1973; 179:1011-1014.
15. KHACHATURIAN H, LEWIS M E, SCHAFER M K-H, WATSON S J: *Anatomy of the CNS opoid systems*. Trends in Neurosci 1985; 8:111-119.
16. KUBEK M J, WILBER J F: *Regional distribution of leucine-enkephalin in hypothalamic and extrahypothalamic loci of the human nervous system*. Neurosci Lett 1980; 18:155-161.
17. HUGHES J, SMITH T W, KOSTERLITZ H W: *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity*. Nature 1975; 258:577-579.
18. SNYDER S H, CHILDERS: *Opiate receptors and opiod peptides*. Ann Rev Neurosci 1979; 2:35-64.
19. FELDBERG W, SMYTH D G: *C-fragment of lipotropin and endogenous potent analgesic peptide*. Br J Pharmac 1977; 60:445-453.
20. ALI C H, CHUNG D: *Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from a camel pituitary glands*. Proc Nat Acad Sci 1976; 73:1145-1148.
21. GSENG L, LOH H H, LI C H: *Beta endorphin as a potent analgesic by intravenous injection*. Nature 1975; 263:239-240.
22. FARDIN V, OLIVERAS J L, BESSON J M: *A reinvestigation of the analgesic effects induced by stimulation of the periaqueductal gray matter in the rat. I. The production of behavioral side effects together with analgesia*. Brain Res 1979; 306:105-123.
23. OSSIPOV M H, GOLDSTEIN F J, MALSEED R T: *Feline analgesia following central administration of opioids*. Neuropharmacol 1984; 23:925-929.
24. RHODES D L: *Periventricular system lesions and stimulation-produced analgesia*. 1979; 7:51-63.
25. BARNES CH D, FUNG S J, ADAMS W L: *Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors*. Pain 1979; 6:207-215.

26. HOFKELT T, LJUNGAHL A, TERENIUS L, ELDE R, NILSSON G: *Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: enkephalin and substance P*. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1977; 74:3081-3085.
27. KAVALIERS M, OSSENKOPP K, HIRST M: *Magnetic fields abolish the enhanced nocturnal analgesia response to morphine in mice*. Physiol Behav 1984; 32:261-264.
28. NABER D, WIRZ-JUSTICE A, KAFKA M: *Circadian rhythm in rat brain opiate receptor*. Neurosci Lett 1981; 21:45-50.
29. APPELBAUM B D, HOLTZMAN S G: *Restraint stress enhances morphine-induced analgesia in the rat without changing apparent affinity of receptor*. Life Sci 1985; 36:1069-1074.
30. BONNET K A, GROTH J, GIOANNINI T, CORTÉS M, SIMON E J: *Opiate receptor heterogeneity in human brain regions*. Brain Res 1981; 22:437-440.
31. CUELLO A C: *Endogenous opioid peptides in neurons of the human brain*. Lancet 1978; 2:291-293.
32. KOSTERLITZ H W: *Endogenous opioid peptides and the control of pain*. Psychol Med 1979; 9:1-4.
33. HARDY S G P, HAIGLER H J: *Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route for pain modulation*. Brain Res 1985; 339:285-293.
34. HARDY S G P: *Analgesia elicited by prefrontal stimulation*. Brain Res 1985; 339:281-284.
35. SHERMAN J E, STRUB H, LEWIS J W: *Morphine analgesia: enhancement by shock-associated cues*. Behav Neuroscience 1984; 98:293-309.
36. BERGE O G: *Effects of 5-HT receptor agonists on a reflex response to radiant heat in normal and spinally transected rats*. Pain 1982; 13:253-266.
37. KURAISHI Y, HIROTA N, SATO Y, HINO Y, SATOH M, TAKAGI H: *Evidence that substance P and somatostatin transmit separate information related to pain in the spinal dorsal horn*. Brain Res 1985; 325:294-298.
38. MARX J L: *Brain peptides: Is substance P a transmitter of pain signals?* Science 1979; 205:886-889.
39. KELLY S, FRANKLIN K B: *Evidence that stress augments morphine analgesia by increasing brain tryptophan*. Neurosci Lett 1984; 44:305-310.
40. HAYES R L, BENNETT G J, NEWLON P G, MAYER D J: *Behavioral and physiological studies of non-narcotic analgesia in the rat elicited by certain environmental stimuli*. Brain Res 1978; 155:69-90.
41. KELLY S, FRANKLIN K B: *Electrolytic raphe magnus lesions block analgesia induced by a stress morphine interaction but not analgesia induced by morphine alone*. Neurosci Lett 1984; 52:147-152.
42. CARLI G, FARABOLLINI F, FONTANI G, GRAZZI F: *Physiological characteristics of pressure immobility. Effects of morphine, naloxone and pain*. Behav Brain Res 1984; 12:55-63.
43. URCA G, NOF A, WEISSMAN B, SARNE Y: *Analgesia induced by electroconvulsive shock: brain enkephalins may mediate tolerance but not the induction of analgesia*. Brain Res 1983; 260:271-277.
44. MICZEK K A, THOMPSON M L, SHUSTER L: *Naloxone injections into the periaqueductal grey area and arcuate nucleus block analgesia in defeated mice*. Psychopharmacol 1985; 87:39-42.
45. TESKEY G C, KAVALIERS M, HIRS M: *Social conflict activates opioid analgesic and ingestive behaviors in male mice*. Life Sci 1984; 35:303-315.
46. KAVALIERS M, HIRST M, TESKEY G C: *Ageing, opioid analgesia and the pineal gland*. Life Sci 1983; 32:2279-2287.
47. LAKIN M L, MILLER C H, STOTL M L, WINTERS W D: *Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia*. Life Sci 1981; 29:2543-2551.
48. TESKEY G C, KAVALIERS M: *Ionizing radiation induces opioid-mediated analgesia in male mice*. Life Sci 1984; 35:1547-1552.
49. DOSTROVSKY J I, WALL P D: *Lack of effect of naloxone on pain perception in humans*. Nature 1976; 263:783-784.
50. DAVIS G C, BUCHSBAUM M S, BUNNEY W E: *Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials*. Life Sci 1978; 23:1449-1460.
51. BUCHSBAUM M S, DAVIS G C, BUNNEY W E: *Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects*. Nature 1977; 270:620-622.
52. RICHARDSON J S, ZALESKI W A: *Naloxone and self-mutilation*. Biol Psychiat 1983; 18:99-101.
53. LEVINE J D, GORDON N C, FIELDS H L: *Naloxone dose dependently produces analgesia and hyperalgesia in postoperative pain*. Nature 1979; 278:740-741.
54. GRACELY R H, DUBNER R, WOLSKEE P J, DEETER W R: *Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms*. Nature 1983; 306:264-265.
55. COHEN M, PICKAR D, DUBOIS M, ROTH Y F, NABER D, BUNNEY W E: *Surgical stress and endorphins*. Letter to the editor. 1981; 1:213-214.
56. LAORDEN M, LL MIRALLES F, FUENTES T, LÓPEZ F, CANTERAS M: *Effects of stress and stress therapy on plasma beta-endorphin-like immunoreactivity*. Meth Find Exptl Clin Pharmacol 1984; 6:671-674.
57. WILLER J C, DEHEN H, CAMBIER J: *Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes*. Science 1981; 212:689-690.
58. HINDMARSH K W, SANKARAN K, WATSON V: *Plasma beta-endorphin concentrations in neonates associated with acute stress*. Dev Pharmacol Ther 1984; 7:198-204.
59. SJOLUND B, TERENIUS L, ERIKSSON M: *Increases cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture*. Acta Physiol Scand 1977; 100:382-384.
60. ALMAY B, JOHANSSON F, VON KNORRING L, TERENIUS L, WAHLSTROM A: *Endorphins in chronic pain. I. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes*. Pain 1978; 5:153-162.
61. ALMAY B, JOHANSSON F, VON KNORRING L, SAKURADA F, TERENIUS L: *Long-term high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (hi-TNS) in chronic pain. Clinical response and effects on CSF-endorphins, monoamine*

- metabolites, substance P-like immunoreactivity (SOLI) and pain measures. *J Psychosom Res* 1985; 29:247-257.
62. CSONTOS K, RUST M, HOLLT V, KROMER R, TESCHEMACHER H J: *Elevated plasma b-endorphin levels in pregnant women and their neonates*. *Life Sci* 1979; 25:835-844.
 63. GINTZELER A R: *Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy*. *Science* 1980; 210:193-195.
 64. WHIPPLE B, KOMISARUK B R: *Elevation of pain threshold by vaginal stimulation in women*. *Pain* 1985; 21:357-367.
 65. BEECHER H K: *The powerful placebo*. *J Am Med Ass* 1955; 159:1602-1606.
 66. LEVINE J D, GORDON N C, FIELDS H LL: *The mechanism of placebo analgesia*. *Lancet* 1978; 2:654-657.
 67. MAYER D J, PRICE D D, RAFII A: *Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone*. *Brain Res* 1977; 121:368-372.
 68. PERTOVAARA A, HUOPANIEMI F, VIRTANEN A, JOHANSSON G: *The influence of exercise on dental pain thresholds and the release of stress hormones*. *Physiol Behav* 1984; 33:923-926.
 69. COLDT E W, SPYROPOULOS E: *Running and stress fractures*. *Br Med J* 1979; 2:706.
 70. COLT E W: *Coronary-artery disease in marathon runners*. Letter to the editor. *New Engl J Med* 1980; 302:57.
 71. GREIST J H, KLEIN M H, EISCHENS R R, FARIS J, GURMAN A S, MORGAN W P: *Running as treatment for depression*. *Compr Psychiatry* 1979; 20:41-54.
 72. COLDT E W, WARDLAW S L, FRANTZ A G: *The effect of running on plasma b-endorphin*. *Life Sci* 1981; 28:1637-1640.
 73. JANAL M N, COLET E W, CLARK W C, GLUSMAN M: *Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone*. *Pain* 1984; 19:13-25.
 74. KOMISARUK B R, CIOFALO V, LATRANYI M B: *Stimulation of the vaginal cervix is more effective than morphine in suppressing a nociceptive response in rats*. En: J J Bonica and D Abbe-Fessard (eds.) *Advances in pain research and therapy*. Raven Press New York 1976.
 75. LEVINE J D, GORDON N C: *Influences of the method of drug administration on analgesic response*. *Nature* 1984; 312:755-756.
 76. TAMSEN A, SAKURADA T, WAHLSTROM A, TERENIUS L, HARTVIG P: *Postoperative demand for analgesics in relation to individual levels of endorphins and substance P in cerebrospinal fluid*. *Pain* 1982; 13:171-183.
 77. YALSH T L, RUDY T A: *Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques*. *Pain* 1978; 4:299-359.

*MARÍA DEL CARMEN LARA-MUÑOZ

División de Investigaciones clínicas.
Instituto Mexicano de Psiquiatría.

RICARDO PLANCARTE-SANCHEZ

Clinica del Dolor
Instituto Nacional de Cancerología.