

# **I. INTRODUCCIÓN**

La finalidad de la anestesia quirúrgica es proporcionar las condiciones adecuadas al paciente y al cirujano, para que se pueda realizar el acto quirúrgico. De esta forma, la *anestesia general* tiene diversos objetivos tales como: eliminar el dolor y el movimiento, la pérdida de conciencia y la amnesia, y el control de la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico. Como objetivo principal podría considerarse la eliminación o ausencia de dolor y de las respuestas fisiológicas del organismo frente al mismo. En los inicios de la anestesia, se utilizaron dosis altas de anestésicos inhalatorios para conseguir todos los objetivos de la anestesia, lo que inducía gran cantidad de efectos indeseables, a veces incompatibles con la vida. En la actualidad disponemos de fármacos que individualmente son capaces de producir cada uno de los objetivos de la anestesia. De esta forma se utilizan opioides para eliminar el dolor, anestésicos inhalatorios, hipnóticos y ansiolíticos para producir pérdida de conciencia y amnesia, y relajantes musculares para impedir el movimiento. La administración conjunta de estos fármacos permite obtener un adecuado plano o nivel de anestesia de acuerdo con la intensidad del estímulo quirúrgico, con escasos efectos indeseables.

La anestesia quirúrgica puede obtenerse también mediante técnicas locales y regionales y su utilización depende del tipo y lugar anatómico donde se realiza la cirugía. La *anestesia regional* bloquea o impide la transmisión de la información nociceptiva (dolor) desde la herida quirúrgica a los centros superiores, impidiendo de esta forma la percepción del dolor. Existen diferentes tipos de anestesia regional; entre los más utilizados se encuentran el bloqueo central o espinal, en sus dos modalidades, la anestesia epidural y la subaracnoidea. Se utilizan en estos casos anestésicos locales (AL) asociados (o no) a otros analgésicos tales como opioides, agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos (clonidina) u otros agentes que de momento están en fase de experimentación (neostigmina, ketamina, etc). Los bloqueos espinales o centrales producen analgesia y bloqueo motor (inmovilidad), con los que se obtienen los principales objetivos de la anestesia quirúrgica.

Durante la anestesia combinada espinal/general (ACEP), se utilizan simultáneamente ambas técnicas anestésicas, lo que permite una disminución de las dosis de los fármacos administrados y como consecuencia de los efectos indeseables que estos inducen.

En la presente introducción revisaremos por su relevancia los aspectos más importantes de la transmisión del dolor, en especial a nivel espinal, y los fármacos analgésicos utilizados por esta vía. Se introducirá también el concepto de la anestesia combinada, porque esta técnica ha sido utilizada en nuestro trabajo de investigación. Por otra parte, desarrollaremos el tema de la profundidad anestésica puesto que la ausencia de dolor y una hipnosis adecuada impide la aparición de la memoria explícita e implícita en el postoperatorio, objetivos fundamentales de la labor del anestesiólogo. Los sistemas actuales de monitorización, permiten evaluar cada vez mejor el estado hemodinámico y el efecto de los fármacos sobre el sistema nervioso central (SNC) en los pacientes bajo anestesia o sedación.

## **1. TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN DEL DOLOR**

### **1.1. VÍAS DEL DOLOR**

La transmisión del dolor se inicia a nivel *periférico* por activación de nociceptores. La información se transmite mediante fibras aferentes primarias al *asta dorsal de la médula espinal (ADME)*, alcanzando niveles *supraespinales* mediante haces o *fibras ascendentes*. Debido a la complejidad de este sistema, revisaremos por separado los distintos niveles de transmisión.

#### **1.1.1. Nociceptores periféricos**

Los nociceptores son receptores nerviosos sensibles a estímulos nocivos o a estímulos que podrían convertirse en nocivos si se prolongan. La mayor parte de los órganos y sistemas del organismo poseen este tipo de receptores sensoriales denominados nociceptores (abreviación del término noci-receptor). La característica esencial de un nociceptor es su capacidad

para diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos. Existen múltiples formas para clasificar a los nociceptores, pero por su sencillez los revisaremos agrupados en base a su localización anatómica:

i) Nociceptores *cutáneos*, que poseen un umbral alto de estimulación, codifican la intensidad de los estímulos en el rango nocivo y sólo se activan en presencia de estímulos dolorosos. Existen dos tipos de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de las fibras aferentes; así los nociceptores A $\delta$  son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de diámetro pequeño, cuya velocidad de conducción oscila entre 5 y 30 m/seg. El umbral de estos nociceptores es más alto que el de los mecanorreceptores y responden al pinchazo, pellizco y objetos punzantes. Los nociceptores C son terminaciones de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1,5 m/seg. Son simples terminaciones nerviosas en la piel y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos y químicos. De esta forma se activan en presencia de sustancias como la bradicinina, histamina, acetilcolina, iones, etc, que se liberan tras el daño tisular. Debido a su capacidad de respuesta frente a una gran variedad de estímulos nocivos, se denominan también, nociceptores polimodales (Cerveró y Laird, 1995).

ii) Nociceptores *musculares y articulares*, son terminaciones de fibras A $\delta$  y de fibras C. Las primeras responden a contracciones sostenidas del músculo y a sustancias como la bradicinina, serotonina e iones de potasio. Las fibras C se activan en presencia de estímulos tales como la presión, el calor y la isquemia muscular.

iii) Nociceptores *viscerales*: Situados en las vísceras abdominales y torácicas, las fibras aferentes viajan en asociación con fibras simpáticas y una elevada proporción de fibras pequeñas como las A $\delta$ . Los estímulos que habitualmente dañan la piel y las estructuras somáticas no causan dolor en las vísceras. En cambio, la inflamación o la isquemia de una víscera, produce dolor.

### **1.1.2. Nervios periféricos**

Están constituidos en su mayor parte por fibras motoras, vegetativas y sensoriales, por lo que se denominan "nervios mixtos". Las fibras motoras tienen el cuerpo celular en el asta anterior de la médula espinal o en el núcleo motor de los nervios craneales. Las neuronas preganglionares autonómicas o vegetativas, se localizan en el tronco del encéfalo o en el asta intermediolateral de la médula espinal; los axones de estas células forman parte de los nervios craneales o de la raíz anterior de los nervios espinales, pasan a través de los ramos comunicantes blancos y alcanzan la cadena simpática paravertebral, para hacer sinapsis.

### **1.1.3. Neuronas de primer orden**

Las fibras sensoriales aferentes primarias tienen el cuerpo neuronal (neurona de primer orden) en el ganglio de la raíz dorsal; desde el cuerpo celular emergen dos procesos, uno se dirige hacia la periferia, y el otro proyecta al ADME. Los axones de estas neuronas pueden estar mielinizados o no. En la periferia, los axones de las neuronas aferentes primarias terminan ramificándose profusamente en la piel y otras estructuras. Las fibras mielinizadas gruesas terminan en estructuras encapsuladas especializadas que les permiten actuar como transductores de estímulos mecánicos de baja frecuencia. Por el contrario, la mayor parte de las fibras A $\delta$  y todas las fibras C presentan terminaciones nerviosas libres (nociceptores).

*La raíz dorsal.* Los procesos centrales de las neuronas aferentes primarias constituyen la raíz dorsal y penetran en la médula espinal para hacer sinapsis con la segunda neurona localizada en el asta dorsal de la médula espinal.

### **1.1.4. Asta dorsal de la médula espinal (ADME)**

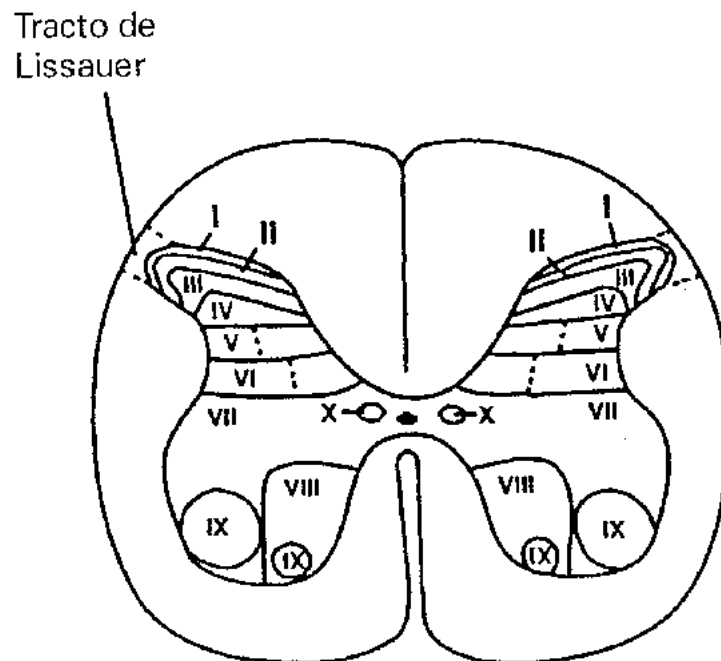
La sinapsis entre las fibras aferentes primarias y las neuronas situadas en el asta dorsal (neuronas de segundo orden) es un lugar clave donde se procesa e integra el dolor. A este nivel la información nociceptiva es modificada

---

o modulada por sistemas inhibitorios (intrínsecos espinales y descendentes de centros superiores) y posteriormente transmitida a centros supraespinales por distintas vías (o haces), hasta alcanzar la corteza cerebral.

La sustancia gris de la médula espinal se halla dividida en láminas, de acuerdo a la organización histológica de sus cuerpos celulares y dendritas. Las láminas I-VI forman el asta posterior y están involucradas en la transmisión nociceptiva. La lámina I se denomina también zona marginal y la lámina II constituye la sustancia gelatinosa. En las láminas III, IV, V y VI se encuentra el núcleo propio que integra información sensorial que desciende del cerebro con la que procede de las neuronas situadas en la base del asta dorsal. La lámina X rodea al canal central y alguna de sus células participan también en la transmisión nociceptiva.

Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre ( $A\beta$ ) vinculadas a mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV, V y en la parte dorsal de la lámina VI. Por otra parte, la mayor parte de las fibras C terminan en la lámina II y sólo algunas alcanzan la zona ventral de la lámina I y la región dorsal de la lámina III. Las fibras de nociceptores musculares y articulares terminan en las láminas I, V y VI y las fibras de los nociceptores viscerales lo hacen en las láminas I, V y X (Figura 1).



**FIGURA 1.** Asta dorsal de la médula espinal (Modificado de Bonica JJ, The Management of Pain [Vol I]. Philadelphia,1980, p.108)

De forma resumida, en el asta posterior existen dos tipos de neuronas que responden a estímulos nociceptivos y proyectan hacia centros superiores:

- a) Las neuronas de clase II, que se activan por fibras aferentes de bajo umbral así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se denominan multirreceptoras o de amplio rango dinámico. Aunque se distribuyen en las capas profundas del asta posterior, predominan en la lámina V. Carecen de la capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos porque poseen un campo receptivo amplio.
- b) Las neuronas de clase III: se activan exclusivamente por aferencias nociceptivas y también se denominan noci-receptoras. Se localizan con preferencia en la lámina I y tienen un campo de recepción pequeño por lo

que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

#### **1.1.5. Mediadores químicos en el asta dorsal de la médula espinal**

En el asta posterior de la médula, la transmisión de información inter-neuronal se realiza mediante la liberación de sustancias químicas, denominadas neurotransmisores y neuromoduladores. Estas sustancias proceden de las fibras aferentes primarias, de las interneuronas y de los sistemas de fibras descendentes, y se liberan de forma simultánea o secuencial, según el tipo y duración del estímulo periférico. Por lo general, los neurotransmisores actúan de forma inmediata y sus efectos son de corta duración, mientras que las acciones de los neuromoduladores se inician lentamente y pueden ser prolongadas (Feria, 1995). Las sustancias químicas que transmiten la sensación nociceptiva (dolor) se denominan transmisores *excitatorios*, entre los que se encuentran aminoácidos (glutamato, aspartato) y péptidos (péptido relacionado con el gen de la calcitonina, CGRP; Sustancia P, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo, etc). Por otra parte, los moduladores de la transmisión del dolor se denominan transmisores o sistemas *inhibitorios*. La relevancia de los sistemas inhibitorios endógenos de la transmisión nociceptiva estriba, en la posibilidad de su activación mediante la administración de fármacos, modulando de esta forma la transmisión del dolor (analgesia). Entre estos sistemas se encuentran el opioide, el  $\alpha_2$ -adrenérgico, el colinérgico, serotoninérgico, GABA, etc (Tabla 1).

**TABLA 1.- TRANSMISIÓN / MODULACIÓN NOCICEPTIVA**

| SUSTRATOS         | TRANSMISIÓN EXCITATORIA<br>(NOCICEPCIÓN) | TRANSMISIÓN INHIBITORIA<br>(ANTI-NOCICEPCIÓN)                             |
|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| NEURONAS          | Aferentes primarias                      | Interneuronas,<br>Otras fibras aferentes                                  |
| NEUROTRANSMISORES | Glutamato, SP, CGRP, VIP,<br>CCK, otros  | Opioides, NE, GABA, adenosina,<br>acetilcolina, otros                     |
| RECEPTORES        | NMDA, AMPA, NK-1, otros                  | $\mu$ , $\delta$ , $\kappa$ -opioides, $\alpha$ -2,<br>GABA-B, A-1, otros |

**1.1.6. Vías ascendentes de la transmisión nociceptiva**

Los tractos espinotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico constituyen las vías principales de transmisión de la información nociceptiva desde la médula espinal hacia el cerebro. El haz espinotalámico es la vía más relevante y asciende por el cuadrante anterolateral de la médula espinal. La mayor parte de los axones que se originan en el asta dorsal, cruzan a nivel de la comisura blanca anterior para ascender por el cuadrante anterolateral opuesto formando el haz espinotalámico lateral. Los axones de las neuronas de las láminas I y V alcanzan el núcleo ventroposterolateral del tálamo y la región medial del tálamo posterior; y desde allí proyectan hacia la corteza somatosensorial. Este haz también se denomina neoespinotalámico. Por otra parte, las neuronas situadas en láminas más profundas proyectan hacia núcleos de la formación reticular, la protuberancia, el cerebro medio, la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo y los núcleos medial e intralaminar del tálamo. En estas estructuras, los axones hacen sinapsis con neuronas que conectan con el sistema límbico y otras partes del cerebro. Este haz también se denomina paleoespinotalámico (Figura 2).

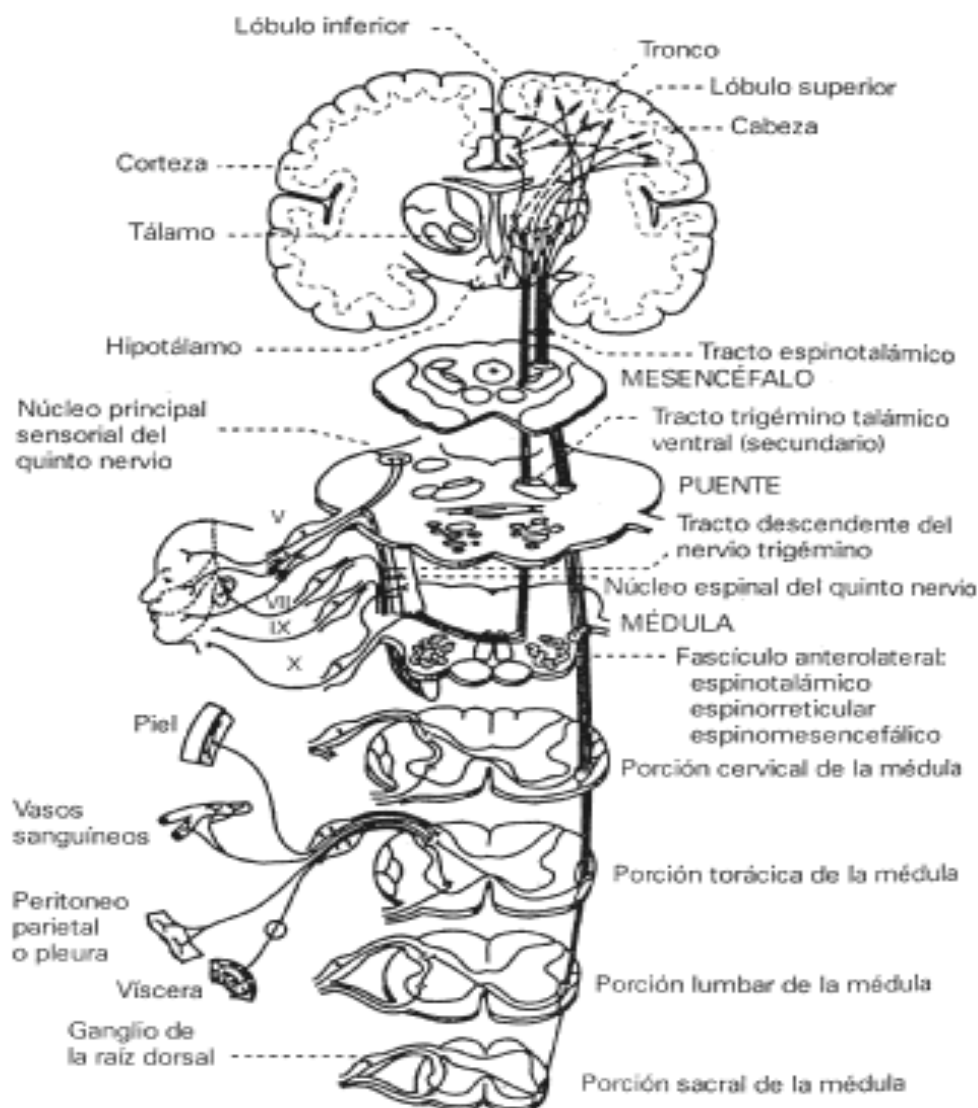


Fig. 2-2. Vías dolorosas ascendentes. (Reproducido con autorización de Bonica JJ *The Management of Pain* [Vol. II, Philadelphia: Lea & Febiger, 1990, P. 29].)

**FIGURA 2.** Vías del dolor (Modificado de Bonica JJ, *The Management of Pain* [ Vol. I ]. Philadelphia. Lea & Febiger,1990, P.29).

### **1.1.7. Sistemas supraespinales**

El procesamiento o integración de la sensación nociceptiva a nivel supraespinal no está completamente establecido debido a la gran complejidad que presenta. En un principio se pensaba que estructuras subcorticales como el tálamo y los núcleos diencefálicos eran las encargadas de procesar los componentes discriminativo, sensorial y afectivo del dolor. Sin embargo recientemente se ha podido demostrar que los centros corticales también participan en esta integración final. De este modo parece ser que la información nociceptiva procedente de la periferia, es modulada por neuronas de tercer orden en el tálamo y desde allí se transmite hacia la corteza cerebral (Dickenson, 1996). La sensación de dolor tiene dos componentes: el discriminativo-sensorial y el afectivo. En el primero participa el complejo ventro-basal del tálamo y la corteza somatosensorial; estas zonas poseen neuronas cuyas características son similares a las de la médula espinal, con propiedades que permiten clasificarlas dentro de las clases II y III (multirreceptoras y nociceptoras). El componente afectivo del dolor está mediado por los núcleos talámicos mediales además de la corteza prefrontal y supraorbital.

### **1.1.8. Integración de la información nociceptiva en la médula espinal**

Resumimos a continuación el proceso de transmisión y modulación del dolor desde la periferia hasta alcanzar el ADME. Los estímulos nociceptivos periféricos activan las fibras sensoriales A $\delta$  y C que conducen la información sensorial al ADME. Sobre esta estructura compleja, las terminaciones de las fibras aferentes primarias, interneuronas locales (excitatorias e inhibitorias) y fibras descendentes inhibitorias interaccionan con el fin de procesar o integrar la información nociceptiva. A este nivel la transmisión/modulación del dolor se produce por la liberación de múltiples transmisores excitatorios e inhibitorios, cuyos receptores están situados a nivel pre y post-sináptico (Yaksh y Malmerg, 1994). Las terminaciones centrales de las fibras aferentes liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, otros) que activan receptores post-sinápticos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden; como

consecuencia, la información nociceptiva se transmite a centros superiores del tronco del encéfalo y del cerebro. En la actualidad desconocemos si los transmisores excitatorios se liberan simultánea o secuencialmente como respuesta a una modalidad determinada de estímulo periférico (etiología, duración, intensidad). Los sistemas inhibitorios situados en el ADME disminuyen la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal, modulando la transmisión nociceptiva.

Entre ellos el sistema opioide endógeno, el  $\alpha_2$ -adrenérgico, además de los aminoácidos inhibitorios GABA y glicina, desempeñan un papel importante en la modulación inhibitoria del dolor. Probablemente, los sistemas antinociceptivos endógenos se activan de forma simultánea y actúan sinérgicamente, hecho que podría servir de fundamento para la utilización clínica de asociaciones de analgésicos que actúan por distintos mecanismos. En base a los conocimientos actuales sobre la transmisión del dolor, el bloqueo de los sistemas excitatorios y/o la activación de los inhibitorios, debería producir analgesia efectiva. Sin embargo, hasta el momento la inhibición de los sistemas excitatorios no ha resultado efectiva desde un punto de vista terapéutico. En la actualidad la administración de fármacos capaces de estimular los sistemas inhibitorios endógenos, constituye la mejor alternativa para el tratamiento del dolor en el hombre (Dickenson, 1999).

## **1.2. EL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO (SOE)**

Revisaremos a continuación las principales funciones y características del SOE, puesto que es el principal sistema que fisiológicamente modula, la transmisión nociceptiva. Por otra parte, los analgésicos opioides (morfina, fentanilo, etc) actúan uniéndose a los receptores opioides (RO) que forman parte del SOE. De esta forma el SOE está constituido por transmisores (péptidos opioides endógenos) y receptores (Tabla 2).

TABLA 2.- EL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO

| FAMILIA      | TRANSMISORES         | RECEPTORES               | ANALGESIA                                 |
|--------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------------------|
| ENCEFALINAS  | met, leu-encefalinas | $\delta > \mu$           | espinal, supraesp,<br>periférica          |
| ENDORFINAS   | $\beta$ -endorfina   | $\mu, \delta \gg \kappa$ | Supraespinal<br>periférica (?)            |
| DINORFINAS   | Dinorfina A, B       | $\kappa \gg \mu$         | Espinal<br>Supraespinal                   |
| ENDOMORFINAS | Endomorfina 1, 2     | $\mu \gg \kappa$         | Espinal<br>Supraespinal                   |
| ORFANINA FQ  | Nociceptina          | ORL 1                    | analgesia espinal<br>supra: hiperalgnesia |

### 1.2.1. Péptidos opioides endógenos (POE)

Los transmisores caracterizados hasta el momento, son de naturaleza peptídica y pertenecen a varias *familias* genéticamente independientes (Akil y cols, 1998), que incluyen más de veinte péptidos con actividad opioide. Todos ellos se originan a partir de moléculas precursoras inactivas, que por escisión enzimática se convierten en péptidos de menor tamaño, algunos de ellos con actividad opioide. Los factores fisiológicos que inducen la activación de los enzimas necesarios para la formación de POE no se conocen de momento, aunque podrían representar en el futuro una herramienta útil en el tratamiento del dolor. Inicialmente fueron caracterizados tres familias de POE (encefalinas,

endorfinas, dinorfinas) y recientemente se ha aislado en el cerebro, una nueva familia de POE (endomorfina) que presenta una gran afinidad y especificidad por el receptor opioide  $\mu$  (Zadina y cols, 1997; Bihm y cols, 1998). Otros péptidos endógenos que poseen acción sobre el receptor  $\mu$  derivan de la leche ( $\beta$ -casomorfina) y de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina (hemomorfina). Debido a su naturaleza peptídica, los POE se inactivan rápidamente en el espacio extracelular por la acción de peptidasas inespecíficas, convirtiéndose en fragmentos inactivos. La inhibición de ciertos enzimas que participan en la degradación de las encefalinas (endopeptidasa neutra, NEP, y aminopeptidasa-N, APN) induce un aumento en la concentración de estos péptidos a nivel de los receptores opioides y como consecuencia inducen analgesia. Estos inhibidores producen un menor grado de tolerancia y algunos son activos por vía oral (Noble y cols, 1997), por lo que podrían tener ventajas sobre los opioides convencionales.

### **1.2.2. Receptores opioides (RO)**

La caracterización de la secuencia de aminoácidos que constituye el RO  $\delta$ , condujo a la clonación de tres RO homólogos, denominados  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  (Akil y cols, 1996) y a la caracterización molecular del ORL1 ("opioid receptor like 1", u "orphan OR"). El ligando endógeno para este nuevo receptor, es un péptido de 17 aminoácidos denominado nociceptina FQ/orfana (N/OFQ) que posee un cierto parecido a la dinorfina. Este nuevo opioide endógeno y su receptor, comparten ciertas características moleculares y sistemas de transducción con los opioides convencionales, pero sus funciones fisiológicas y sus efectos *in vivo* son aparentemente distintos (Darland y cols, 1998). Quizás la principal diferencia estriba en que su activación induce analgesia espinal, mientras que presenta acciones "anti-opioides" (hiperalgesia) a nivel supraespinal. El descubrimiento de la N/OFQ ha despertado gran interés por sus posibilidades futuras como analgésico, en especial en el tratamiento del dolor neuropático, donde los efectos de los opioides  $\mu$  están claramente disminuidos (Abdulla y Smith, 1998).

Los RO convencionales ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) difieren en su configuración, distribución anatómica y afinidad por los diferentes ligandos. Sin embargo, cuando se activan individualmente, todos ellos inducen antinocicepción aunque fisiológicamente, podrían modular distintos tipos de dolor. Las características moleculares de los RO fueron establecidas mediante la clonación de sus genes y la determinación de las secuencias del ADN. Los receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  clonados, presentan las mismas características farmacológicas (estereoespecificidad, afinidad por ligandos específicos) y median efectos análogos (inhibición de la adenilato ciclasa, aumento de la conductancia al  $K^+$ , inhibición de la actividad de los canales de  $Ca^{++}$ ) que los RO expresados de forma endógena en el sistema nervioso.

Los RO pertenecen a una familia de receptores que poseen siete dominios transmembrana, y están acoplados a proteínas G sensibles a la toxina pertussis.

La mayor parte de los efectos mediados por los RO se producen por inhibición de la adenilato ciclasa y la regulación de canales iónicos de membranas ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ), disminuyendo de esta forma la excitabilidad neuronal. La señal se propaga (transducción) por la interacción secuencial del lugar de reconocimiento (receptor), una proteína G y el sistema efector (adenilato ciclasa, fosfolipasa C, canal iónico, otros) (Puig y Montes, 1998). Cambios en los niveles intracelulares de segundos mensajeros, alteran la fosforilación de proteínas intracelulares y como consecuencia se producen respuestas celulares inmediatas; estos cambios explicarían los efectos agudos de los opioides sobre la permeabilidad neuronal. Las modificaciones en la fosforilación pueden alterar la expresión de proteínas del núcleo (factores de transcripción tipo CREB y FOS) que se unen a secuencias específicas de ADN en las regiones promotoras de los genes y como consecuencia, producen cambios en su expresión. Estos cambios en ciertas neuronas *diana* podrían explicar los fenómenos de tolerancia/dependencia a los opioides y otras sustancias de abuso.

La caracterización molecular de los RO ha permitido estudiar los mecanismos que regulan su síntesis, estudiar con precisión sus propiedades bioquímicas y farmacológicas y establecer su localización anatómica. Respecto a su localización en el SNC, existen concentraciones elevadas de RO en las láminas superficiales del ADME y en el cerebro, en especial en las estructuras límbicas, los núcleos del tálamo y las áreas de control de las funciones viscerales. Inicialmente se pensó que la expresión de los genes que codifican los RO se encontraban exclusivamente en el SNC. Sin embargo, en la actualidad se ha demostrado que la expresión de estos genes ocurre también en la periferia, como por ejemplo en los ganglios de las raíces dorsales, en células endocrinas e inmunológicas. De esta forma, podemos afirmar que los RO están localizados a nivel pre, post y extra-sináptico (Wittert y cols, 1996).

En el sistema nervioso periférico, los RO se encuentran en fibras nerviosas aferentes primarias, simpáticas de la piel y las articulaciones, en los plexos mientéricos y submucoso, en la vejiga urinaria, en los conductos deferentes, etc.

Algunos sistemas (intestino,c.deferente) presentan RO de forma constitutiva mientras que otras estructuras como la piel y las articulaciones expresan RO sólo en presencia de inflamación (Stein, 1995). Este hecho ha puesto en evidencia la posibilidad de administrar opioides por vía periférica, aunque de momento su eficacia clínica parece ser escasa. Existen sin embargo, múltiples estudios que demuestran (tanto en animales de experimentación como en el hombre) la inflamación aumenta la potencia de que los opioides, efecto que está mediado por RO situados a nivel periférico (Stein, 1995 ; Planas y cols, 1995; Puig y Pol, 1998). Parece ser que los tres tipos de RO convencionales ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) se encuentran presentes en tejidos inflamados, pero las características de la lesión podrían regular el tipo de receptor predominante que participa en una determinada respuesta. De momento desconocemos si los RO periféricos se sensibilizan, están incrementados (*up-regulated*) o son sintetizados *de novo* como respuesta a la

lesión inflamatoria. Sin embargo, estudios recientes realizados por nuestro grupo sugieren, que la inflamación periférica induce un aumento en el número de RO funcionales (Pol y Puig, 1999). Las implicancias terapéuticas de la expresión de RO periféricos están en relación con la posibilidad de obtener analgesia *local* opioide, en ausencia de efectos centrales. Independientemente de su posible importancia terapéutica, la caracterización de RO periféricos en tejidos inflamados tiene gran relevancia para establecer el papel del SOE en condiciones patológicas, mejorando nuestra comprensión de la farmacología de los opioides durante la inflamación aguda y crónica.

### **1.2.3. RO opioides a nivel espinal**

En el presente trabajo hemos utilizado fentanilo (un opioide selectivo para los receptores opioides  $\mu$  administrado por vía epidural, para producir analgesia tanto en el período intra como postoperatorio. A nivel de la médula espinal, los opioides inducen analgesia por diversos mecanismos, algunos de los cuales no están completamente establecidos, aunque todos ellos están mediados por RO.

Tal como hemos mencionado anteriormente, los opioides poseen una acción inhibitoria directa sobre las neuronas del ADME (a nivel pre y post-sináptico) y de esta forma bloquean la transmisión de la información nociceptiva. Presentan además efectos indirectos induciendo la liberación (a nivel espinal) de neurotransmisores inhibitorios no-opioides. Por otra parte, la administración sistémica de opioides (morfina por ejemplo) activa los sistemas inhibitorios descendentes (noradrenérgico, serotoninérgico) que desde el tronco del encéfalo y la médula oblonga proyectan al ADME (Puig, 1999).

## **2. ANESTESIA REGIONAL CENTRAL**

Para llevar a cabo el presente proyecto hemos utilizado la administración espinal de AL y opioides, con el fin de obtener anestesia y analgesia durante los períodos intra y postoperatorios. La anestesia regional central, consiste en el bloqueo de la sensación nociceptiva a nivel de la médula espinal, lo que induce

anestesia/analgesia de las metámeras inervadas por un determinado segmento medular. Los dos tipos de anestesia regional central, se denominan subaracnoidea (o intradural) y epidural, según el lugar anatómico de administración del AL. Revisaremos a continuación la estructura de la columna vertebral (indispensable para la correcta administración de los anestésicos), las características de la vía de administración epidural (utilizada en el presente estudio) y los fármacos administrados por esta vía.

## **2.1. LA COLUMNA VERTEBRAL**

Durante la anestesia y analgesia regional central, los fármacos utilizados (AL, opioides) se administran a través de agujas especiales que permiten alcanzar los espacios subaracnoideo y epidural. Para realizar estas técnicas, es preciso conocer con detalle la estructura anatómica de la columna vertebral.

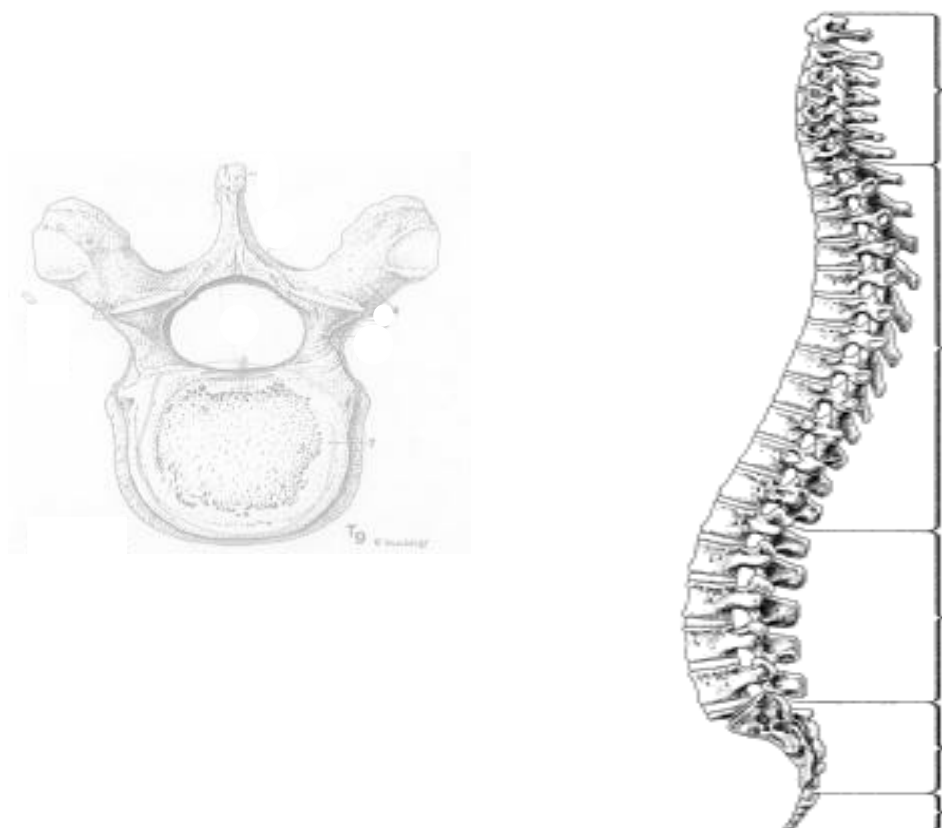
### **2.1.1. Características estructurales**

La columna vertebral en el hombre, está dividida en cuatro regiones: cervical, torácica, lumbar y coccígea. Es una estructura que presenta una curvatura doble en "C", según se muestra en la Figura 3. Las curvaturas cervical y lumbar son convexas, en dirección ventral, mientras que las curvaturas torácica y sacra tienen una convexidad hacia el lado dorsal. Esto tiene importancia práctica para determinar hacia dónde se desplazará una solución inyectada en el líquido cefalorraquídeo (anestesia subaracnoidea), teniendo en cuenta la acción de la gravedad cuando el paciente se encuentre en decúbito supino.

La función principal de la columna vertebral es proteger a la médula espinal. Está formada por vértebras que poseen estructuras similares (pero no idénticas) en todos los niveles. La base anatómica de la vértebra la constituyen el cuerpo y el arco vertebral con sus pedículos y la lámina que rodean a la médula espinal por la parte lateral y posterior.

La zona posterior del cuerpo y del arco neural constituyen el foramen vertebral. Las vértebras articuladas entre sí forman el canal vertebral que contiene

la médula y sus meninges. La cara anterior del canal vertebral presenta una superficie continua que limita los cuerpos vertebrales y los discos intervertebrales cubiertos por el ligamento longitudinal posterior.



**FIGURA 3.** Anatomía de la columna vértebral (Según D.Bruce Scott. Techniques of Reginal Anaesthesia; Appleton & Lange/Medioglobe S.A. Norwalk; p 163).

A ambos lados del canal vertebral, se halla el foramen a través del cual discurren los nervios espinales. Para realizar una anestesia espinal (epidural o subaracnoidea) por lo general se utiliza un abordaje medial, realizando una punción interespinosa o interlaminar; sin embargo en algunos casos se utiliza un abordaje paramedial, insertando la aguja a través del foramen intervertebral.