

# La percepción del dolor: cómo sentimos e influimos en el viejo síntoma

Josep-Eladi Baños Díez

Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

*Ideas need to be fruitful; they do not have to be right.  
And curiously enough, the two do not necessarily go together*  
Peter Nathan (1976)

*Nada nos es más cierto y nada nos está más predestinado  
que cabalmente el dolor*  
Ernst Jünger (1934)

## LA PRIMERA FISIOLÓGIA MODERNA DEL DOLOR: LA CONTRIBUCIÓN DE DESCARTES

Pocas experiencias son tan antiguas y universales como el dolor y, por ello, no es de extrañar que despertara el interés de la medicina desde sus inicios. Tras las tradicionales interpretaciones mágicas o religiosas de las primeras civilizaciones antiguas, también fue motivo de análisis por la medicina griega, de la que partieron las primeras interpretaciones científicas del síntoma. Sus filósofos-científicos más importantes manifestaron sus propias ideas al respecto y éstas no siempre coincidieron. Así, mientras Aristóteles y Empédocles centraban la génesis del dolor en el corazón, centro de todos los sentimientos, Platón, Alcmeón de Crotona y Demócrito, en cambio, lo localizaban en el cerebro<sup>1-3</sup>. La teoría aristotélica defendía que los estímulos nocivos viajaban de la piel al corazón por la sangre, y el dolor se constituía en el corazón, más como sentimiento que como sensación. Galeno de Pérgamo, en cambio, defendió la postura de los segundos y estableció una compleja teoría de las sensaciones en la que incluía el dolor. Durante la Edad Media ambas teorías persistieron, con la aristotélica beneficiándose del gran respeto que se tenía en Occidente por la obra filosófica de su autor. Poco a poco, no obstante, las cosas empezaron a cambiar y el médico árabe Avicena empezó a definir el dolor como una sensación específica, mientras que la obra de Alberto Magno y de Mondino reconoció al cerebro como el centro de la sensación dolorosa. La llegada del Renacimiento dio nueva fuerza al estudio de la fisiología del dolor con la obra de Leonardo da Vinci, quien describió anatómicamente los nervios y estableció su relación con la sensación dolorosa.

A pesar de las evidencias, lo cierto es que durante los siglos siguientes las dos teorías persistieron con partidarios convencidos de una y otra. Mientras tanto, la medicina permaneció anclada en el galenismo durante largos siglos y la obra de Vesalio, Paracelso o Harvey influyeron poco en el cambio de paradigma médico. En el ámbito de la conceptualización biológica del dolor, las cosas no dejaron de ser diferentes hasta el siglo XVII gracias a la figura del filósofo francés René Descartes (fig. 1).



**Figura 1.** René Descartes (1596-1650), autor de la primera teoría moderna de la fisiología del dolor.

René Descartes era un personaje singular que, a pesar de que vivió en la época barroca, debe ser considerado un hombre del Renacimiento en muchos aspectos. No se recordará en el presente texto la importancia de sus aportaciones matemáticas ni sus teorías epistemológicas, pero sí una notable contribución a dilucidar la fisiología del sistema nervioso. En su libro *Le traité de l'homme*<sup>4</sup>, Descartes proponía una teoría para explicar los reflejos nerviosos basada en una conexión entre la periferia y el cerebro sin solución de continuidad y, para ello, utilizó los conceptos de mecánica y óptica más en boga en el tiempo. En el conocido dibujo del niño expuesto al calor de la lumbre (fig. 2), el estímulo



**Figura 2.** La figura publicada en el *Traité de l'homme*<sup>3</sup> y que sirvió para ilustrar la teoría de la respuesta refleja. Para explicarla, Descartes escribió: "Así, por ejemplo, si el fuego A se encuentra próximo al pie B, las pequeñas partículas de este fuego que, como se sabe, se mueven con gran rapidez, tienen fuerza para mover a la vez la parte de piel contra la que se estrellan; de ese modo, estirando el pequeño filamento cc que se encuentra unido al pie, abren en ese instante la entrada del poro d, e, en el que se inserta el pequeño filamento: todo sucede de igual modo que cuando se provoca el sonido de una campana, cuyo badajo está unido a una cuerda, pues se produce en el mismo momento en el que se tira del otro extremo de la cuerda."<sup>4</sup>

del calor viaja por un tubo hueco hasta la glándula pineal, considerada en la época como el centro de todas las sensaciones. Es la llegada del estímulo térmico por semejante vía la que desencadena la inconsciente respuesta de retirada para evitar la quemadura. Aunque el objetivo de Descartes era demostrar cómo procedían los reflejos, lo cierto es que sirvió para explicar también la fisiología del dolor de forma moderna, más allá de las especulaciones de Aristóteles, Platón y Galeno. En la obra citada<sup>4</sup>, Descartes escribió: *"Si los filamentos que componen la médula de estos nervios sufren una tensión con fuerza tal que llegan a romperse, separándose de la parte del cuerpo a la que estuvieran unidos y de forma que toda la estructura de la máquina se viera en cierto modo deteriorada, entonces el movimiento que causarán en el cerebro dará ocasión para que ese alma, interesada en que se vea conservada su morada, sienta dolor."* Ciertamente este párrafo no es un prodigio de claridad y considera, inadecuadamente, el dolor como consecuencia de la rotura de nervios, lo que debe entenderse de acuerdo con otras afirmaciones que lo relacionarían con desplazamiento o separación. Además, pese a su concepción dualista cuerpo (máquina)-alma, lo cierto es que Descartes no pudo evitar relacionar el fenómeno doloroso con el alma. Pese a todo, lo cierto es que el concepto de transmisión específica fue el que prevaleció y se constituyó en la explicación fisiológica más aceptada en los siglos siguientes.

La obra, finalizada en el verano de 1633, fue publicada en 1662, doce años después de fallecido Descartes, ya que éste no se había atrevido a hacerlo en vida, visto lo ocurrido con Galileo y su defensa de la teoría heliocéntrica de Copérnico<sup>5</sup>. Una segunda aportación al tema del dolor lo constituyó su teoría de que cuerpo y mente son entidades separadas, el primero destinado al puro funcionamiento automático, la segunda a tareas más elevadas que se asociaban con el alma y la razón. Tal división suponía una radical separación entre los fenómenos físicos y los mentales que permanecería como modelo durante siglos y de los que incluso la medicina actual asume en numerosas ocasiones. Se trataría del llamado dualismo cartesiano, criticado por el neurólogo portugués Antonio Damasio<sup>6</sup> pero que, en tiempos recientes, ha sido observado bajo una óptica distinta. Así, se ha sugerido que Descartes era completamente consciente de que tal dualismo aplicado a cuerpo-mente era falso. Era la única forma de investigar el cuerpo (la máquina) evitando cualquier tipo de tentación de analizar científicamente el alma, lo que sin duda le hubiera conducido a tener conflictos con la Iglesia Católica, vía la Inquisición, una confrontación de la que Descartes huía siempre que le era posible por un comprensible temor a la hoguera<sup>7</sup>. Sin embargo, con Descartes nació el concepto de nociceptores periféricos y vías nociceptivas específicas en el sistema nervioso central, algo no desdeñable para haber sido publicado en el siglo XVII.

La supuesta teoría de Descartes sobre la fisiología nerviosa y, por ello, del dolor, en la que existía una comunicación directa entre la periferia y el cerebro, fue asumida rápidamente como la forma de entender la fisiología nociceptiva. Su simplicidad era muy atractiva y la reputación científica de su autor era tal que suscitó pocas dudas. Se ha señalado a Descartes como el padre de la teoría de la especificidad, según la cual los impulsos nerviosos viajaban por vías determinadas, lo que incluso llevó a plantear intervenciones quirúrgicas como la sección de las vías nerviosas en sus diferentes tipos como método de aliviar el dolor intratable cuando la cirugía pudo permitírsele a partir de la segunda mitad del siglo XIX. Los resultados no fueron los esperados, pues los pacientes presentaban do-

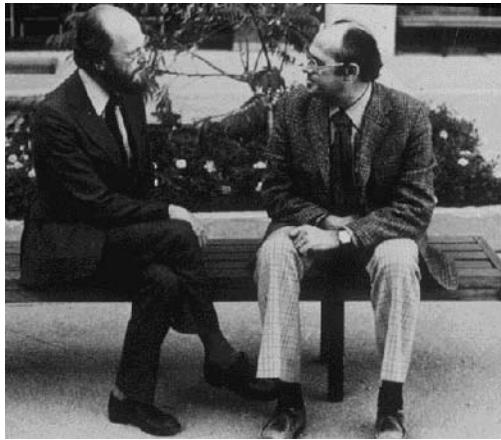
lores aún más insoportables tras un corto período de alivio. La cirugía del dolor fue siendo relegada poco a poco a un empleo limitado a situaciones específicas (como la neuralgia del trigémino). La aplicación de la teoría de los reflejos al ámbito del dolor suponía también una notable limitación en las terapéuticas disponibles para una aplicación racional. Ciertamente, ¿qué podía hacerse para interrumpir un impulso unidireccional por un nervio que iba directo del nociceptor al cerebro? Más allá de la morfina, cuyo mecanismo de acción se desconocía, poco parecía más razonable que interrumpir los estímulos a través de lo que parecía más obvio: cortar.

En los siglos siguientes, la teoría de la especificidad se enfrentó a la llamada teoría de la intensidad, según la cual el dolor podía ser generado por cualquier estímulo suficientemente importante, viajara o no por la vía nociceptiva<sup>1-3</sup>. Los defensores de una u otra tenían sus razones para hacerlo e importantes fisiólogos se apuntaron en las filas de cada teoría. En 1837, Johannes Müller propuso la doctrina de las energías nerviosas específicas, según la cual el cerebro recibía información de los objetos externos y de las estructuras corporales mediante los nervios. Cada uno de ellos transportaba una determinada carga de energía específica en relación con los distintos sentidos corporales. El trabajo de Müller, junto a los estudios siguientes en anatomía, fisiología e histología, sentó las bases de la teoría de la especificidad, defendida también por Schiff, Magnus Blix y Max von Frey. Frente a ellos apareció la teoría de la intensidad del dolor, formulada inicialmente por Erasmus Darwin y postulada posteriormente por Adolf Goldscheider, quien defendió que el dolor era un exceso de sensación (presión, frío, calor). Con el tiempo, la teoría de la intensidad evolucionó hasta convertirse en la teoría del patrón (*pattern theory*), que defendía que el dolor era "el resultado de la aparición de patrones espacio-temporales de impulsos nerviosos en neuronas y sistemas sensoriales inespecíficos"<sup>7</sup>. Ambas teorías se mantuvieron hasta bien avanzado el siglo XX, cuando unos jóvenes investigadores propulgaron una nueva que acabaría definitivamente con la polémica.

## **EL CAMBIO DE PARADIGMA: LA TEORÍA DE LA COMPUERTA**

Desde la publicación en 1962 de la obra de Thomas S. Kuhn *The structure of scientific revolutions*<sup>8</sup> se acepta de forma general que el avance científico sólo es posible cuando sus protagonistas aceptan un cambio en el modelo de referencia que les ha permitido llegar hasta donde se encuentran. Kuhn popularizó el término 'paradigma' para referirse a este modelo de creencias y actitudes que permite avanzar a la ciencia pero que se convierte al mismo tiempo en el principal obstáculo para su progreso<sup>9</sup>.

En el ámbito de la algesiología<sup>10</sup> el cambio de paradigma debió esperar hasta que un par de investigadores que se habían encontrado en el prestigioso Massachusetts Institute of Technology, de Boston, dieron con una alternativa más o menos creíble (fig.3). El psicólogo canadiense Ronald Melzack se había trasladado en 1959 al centro bostoniano para iniciar una estancia posdoctoral en el transcurso de la cual conoció a Patrick Wall, ya entonces un prestigioso neurofisiólogo británico, buen conocedor de los temas de la fisiología del dolor. Ambos desarrollaron una nueva teoría basada en las observaciones realizadas por el fisiólogo holandés William Noordenbos a finales de la década de 1950<sup>11</sup>. El punto de partida era casi ridículo por simple: se basaba en la observación de que tras un

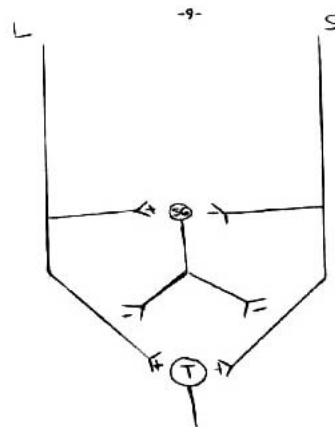


**Figura 3.** Ronald Melzack (derecha) y Patrick D. Wall (izquierda) coincidieron en Boston en 1959 y elaboraron la teoría de la compuerta a mediados de la década de 1960. Su aportación fue definitiva para la comprensión moderna de cómo funcionan las vías nociceptivas.

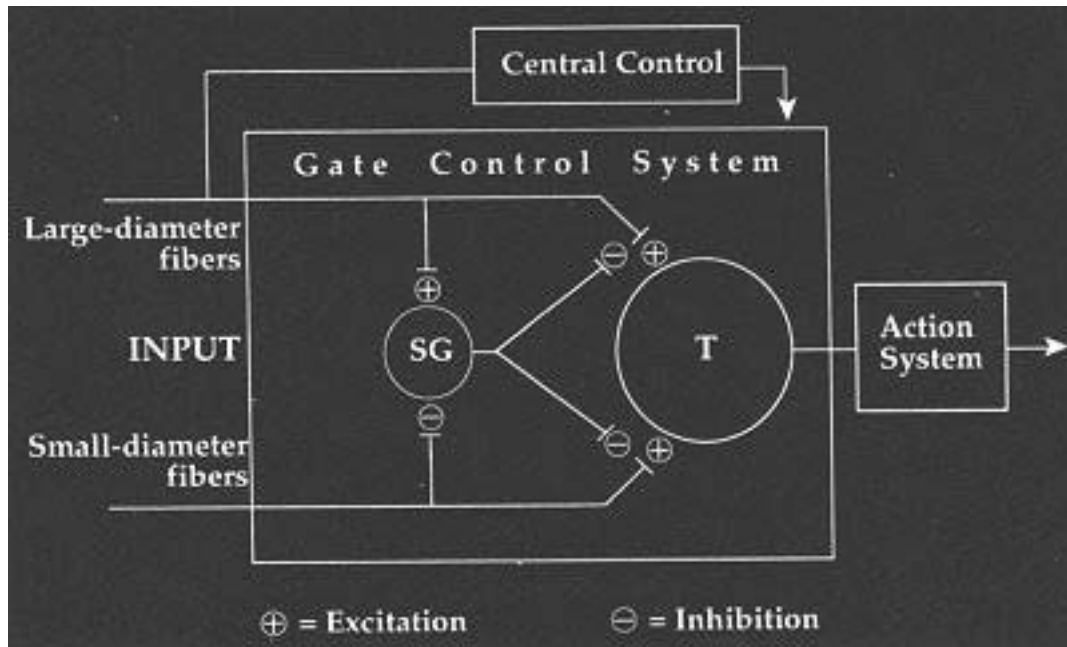
golpe, el frotamiento de la parte afecta alivia pronto el dolor. En otras palabras, la estimulación táctil inducida por la fricción se comportaba como una maniobra analgésica<sup>12</sup>. ¿Cómo se explicaba esta respuesta dentro del modelo cartesiano? Lo cierto es que no tenía explicación, por lo que Melzack y Wall partieron en la búsqueda de una posible explicación y la encontraron en Noordenbos. Publicaron sus hallazgos en la conocida revista *Science* en 1965<sup>13</sup>, donde describieron la teoría de compuerta (*gate control theory*), que se popularizó hasta convertirse en la explicación más adecuada de lo que sucedía cuando se producía una lesión tisular. Curiosamente, en sus inicios Melzack y Wall pretendían desmontar la teoría de la especificidad en beneficio de la teoría del patrón pero, en realidad, no hacían más que reforzarla<sup>7,12</sup>. Debe señalarse, sin embargo, que el concepto de 'gate' no se refería al de barrera que impide el paso, sino más bien al empleado por los ingenieros eléctricos para describir el circuito de transistores que al ser activado interrumpe el paso de impulsos<sup>7</sup>.

En realidad, ¿qué proponían Melzack y Wall? Su observación sobre el alivio causado por la popular fricción tenía un correlato neurológico como se describe en el esquema de la figura 4 del propio Wall. En resumidas cuentas, para explicar la común observación abogaban por la existencia de un sistema de inhibición que primero situaron en el asta posterior de la médula espinal y que después complementaron con la llegada de vías descendentes procedentes de las estructuras encefálicas. Los estímulos dolorosos que suceden en la periférica excitan los nociceptores presentes en las terminaciones nerviosas sensoriales llamadas fibras A $\delta$  y C. Estas fibras llegan a la médula espinal, donde establecen contactos con una segunda neurona que inicia las vías espinales ascendentes que llevan finalmente el estímulo hasta el tálamo y de ahí a la corteza cerebral. Este hecho era conocido desde hacía tiempo y la sección de los cordones espinales posteriores había sido una de las intervenciones neuroquirúrgicas tradicionales para aliviar el dolor. Por su parte, la activación sensorial producida por el estímulo táctil de la fricción activaba fibras gruesas llamadas A $\beta$  que también llegaban a la médula espinal. Hasta ahí nada nuevo, y la aportación de Melzack y Wall consistió en la idea de que existían conexiones medulares entre fibras C y fibras A $\beta$  a través de la sustancia gelatinosa medular. La estimulación de las segundas podía inhibir la sensación dolorosa causada por la activación de



**A***Pat's drawing in an early draft sent to Ron***Diagram one**

Greatly  $\times$  simplified diagram of presynaptic control mechanism. Large diameter afferent fibers (L) excite both substantia gelatinosa cells (SG) and the transmission cells in lamina 4 (T). The substantia gelatinosa cells produce presynaptic inhibition by decreasing the membrane potential of afferent terminals. The small diameter afferent fibers (S) excite the transmission cells but inhibit the substantia gelatinosa cells thereby turning off the existing presynaptic inhibition.

**B**

**Figura 4.** A. Esquema de Patrick D Wall en el que se explica la teoría de la compuerta. B. Esquema de la publicación original de Melzack y Wall en Science<sup>13</sup>.

las primeras. Existía, por tanto, un sistema de inhibición espinal desconocido previamente que podía actuar 'filtrando' los estímulos nociceptivos, actuando de hecho como una compuerta o 'puerta de entrada' que permitía que unos estímulos viajaran hasta hacerse conscientes, mientras que otros no progresaban, es decir, no iban más allá de la médula y no se hacían conscientes. Además, esta 'puerta de entrada' podía ser activada (o inhibida) por la activación de centros supraespinales (cerebrales, bulbares), de forma que se definía un mecanismo que explicaría la interferencia de la actividad encefálica sobre la percepción dolorosa. Esta posibilidad de inhibición presináptica fue sin duda la gran contribución de Melzack y Wall. En definitiva, daba al traste con la supuesta teoría descartada-

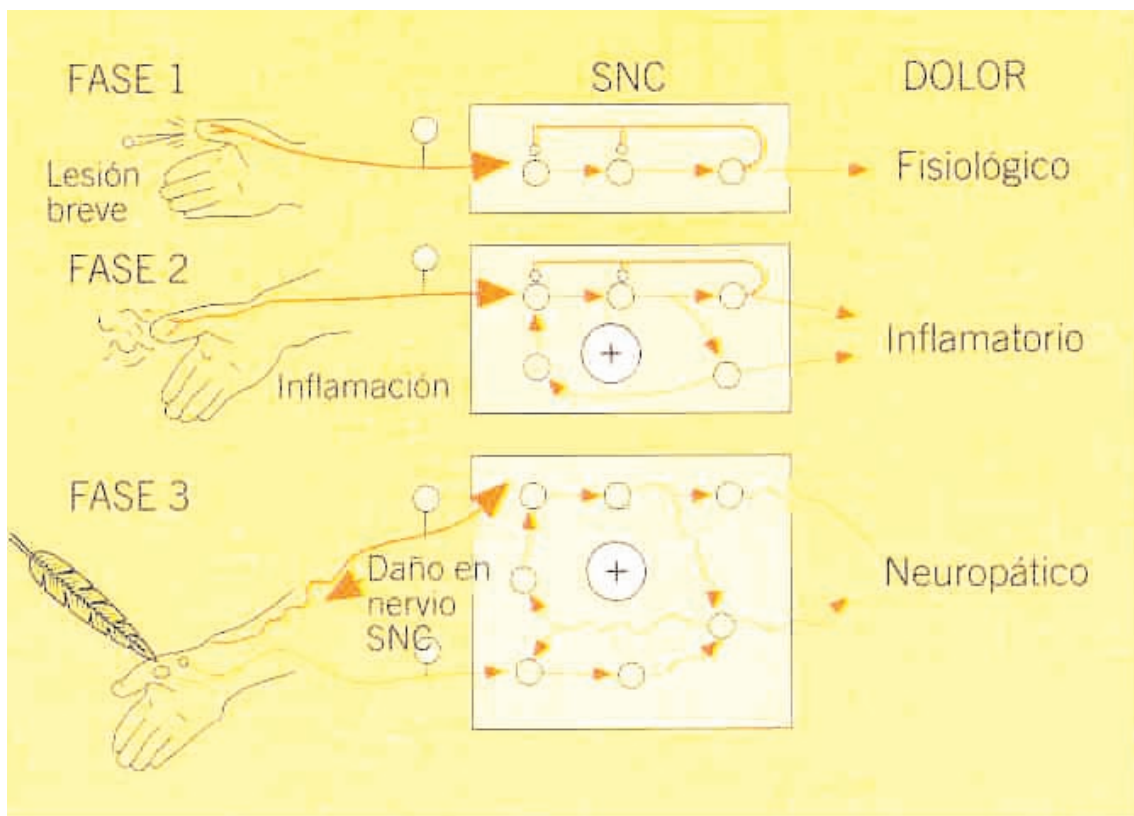
na de una activación unidireccional de la percepción dolorosa. Significaba, de hecho, que podía influirse positiva y negativamente sobre el dolor a través de mecanismos inhibitorios locales (espinales) o remotos (supraespirales). Era la primera explicación potencial sobre cómo los factores emocionales, las creencias o las expectativas podían influir en la percepción del dolor. Volveremos a este tema más adelante.

## **LA COMPUERTA NO ES LA ÚNICA SOLUCIÓN: UN DOLOR NO LO EXPLICA TODO**

En los años siguientes numerosas investigaciones pusieron de manifiesto que la teoría de la compuerta era esencialmente cierta desde el punto de vista funcional, pero más dudosa desde el neurofisiológico, especialmente en lo referido a interacciones inhibitorias locales entre neuronas. Como era de esperar, las cosas eran mucho más complejas, pero la teoría confirmó la existencia de mecanismos inhibitorios que iban a actuar modulando la percepción dolorosa y desterrando definitivamente la idea clásica de la fisiología del dolor según Descartes. Pero lo cierto es que existían situaciones que no se explicaban ni con la teoría de la especificidad ni con la del patrón. Como ha señalado recientemente Cerveró<sup>7</sup>, la primera explicaba bien las formas más simples de dolor, como el causado por un pinchazo o una quemadura leve, pero era incapaz de dar explicaciones razonables a dolores complejos, como el neuropático o el debido a la inflamación crónica.

Los estudios realizados esencialmente en la década de 1990 revelaron diversos hechos relevantes, como la importancia de la transmisión por el aminoácido ácido glutámico, su actuación en receptores específicos (N-metil-D-aspartato o NMDA, esencialmente), la modulación por multiplicidad de neurotransmisores y neuromediadores (sustancia P, factor de crecimiento nervioso, prostanoïdes, óxido nítrico)<sup>14</sup> y la aparición de cambios génicos en las neuronas espinales causados por su repetida activación tras la lesión periférica o la inflamación subsiguiente<sup>15</sup>. Todo este nuevo conocimiento llevó a abandonar la idea de que el dolor era una entidad fisiológica o fisiopatológica única, para considerar la existencia de diversos tipos según cómo se producía la lesión y, especialmente, qué mecanismos se encontraban implicados.

Quizá los primeros en plantear esta nueva situación fueron Fernando Cerveró y Jennifer Laird, quienes publicaron un artículo en 1991 con el sugestivo título de '*One pain or many pains?*'<sup>16</sup>. En él defendían la existencia de tres tipos de dolores, que llamaron de tipo I o fisiológico, tipo II o inflamatorio y tipo III o neuropático (fig. 5). Estos autores los diferenciaban básicamente según como era la activación espinal consecuente, lo que limitaba el concepto tradicional de dolor al tipo I. En éste existe una razonable relación entre el estímulo nociceptivo y la intensidad de la percepción dolorosa. En cambio, en el dolor de tipo II la lesión tisular suponía la génesis de los mecanismos celulares y bioquímicos de reparación que se conocen con el nombre de inflamación. Su correlato clínico ya había sido descrito por el médico romano Celso muchos siglos atrás y en realidad no suponen más que una reacción fisiológica conducente a la reparación tisular. Ese mecanismo no puede dejar de producir la liberación de mediadores celulares que actúan sensibilizando o activando las terminaciones nociceptivas como ocurre, por ejemplo, tras una quemadura, un traumatismo o una intervención quirúrgica. En determinadas situaciones, sin embargo, no cumplen tal papel y constituyen un foco de activación nociceptiva mantenida,



**Figura 5.** Propuesta de la existencia de tres tipos de dolor en función del mecanismo fisiopatológico implicado según la hipótesis de Cerveró y Laird.<sup>16</sup>

como sucede en algunas lesiones articulares. En tales situaciones el estímulo mantenido causa cambios en la médula espinal que llevan a un aumento de la sensación de dolor tanto en duración como en intensidad y localización, la cual puede persistir durante largo tiempo. La principal consecuencia es la pérdida de relación normal entre estímulo y respuesta, de manera que estímulos inocuos o poco dolorosos se perciben como dolorosos o muy dolorosos, respectivamente. En el dolor de tipo III, la lesión afecta a las vías nerviosas ya sea por lesión periférica (traumatismo, inflamación) o central (lesión espinal o talámica). En estos casos, existe una profunda alteración de la fisiología nociceptiva normal, de forma que aparece toda una panoplia de síntomas inexplicables, como dolores espontáneos (es decir, sin estímulo alguno), hiperpatía, hiperalgesia o alodinia. Estas manifestaciones dolorosas son además de difícil tratamiento, pues no responden a los analgésicos tradicionales (como AINE o paracetamol), necesitan dosis elevadas de opioides para aliviarse y responden parcialmente a fármacos sin propiedades analgésicas (como los antidepresivos o antiepilépticos).

A pesar de su atractivo, el modelo de Cerveró y Laird dejaba sin explicar una serie de cuadros dolorosos de difícil catalogación, como la fibromialgia o el síndrome del colon irritable. Recientemente, Clifford Wolf, un investigador británico residente en Boston, ha descrito un cuarto tipo de dolor llamado funcional<sup>17</sup>. Éste se caracteriza por la ausencia de lesión anatómica observable y se interpreta como una disfunción en los mecanismos de control del dolor por una afectación primaria o secundaria de mecanismos inhibitorios. En otras palabras, el que lo sufre ya ha nacido con tal afectación o presenta al menos una vulnerabilidad que le lleva a sufrirlo tras exponerse a situaciones que pueden causar



una alteración de tales mecanismos. La expresión del dolor sería una manifestación de la incapacidad para tolerar estímulos nociceptivos que serían 'filtrados' en las personas que no sufren tal alteración.

## **POR QUÉ DUELE LO QUE NO ESTÁ: EL MIEMBRO FANTASMA Y LA NEUROMATRIZ**

Otra situación de difícil explicación la constituye el llamado dolor del miembro fantasma. Éste define una situación clínica relativamente común en la que aparecen sensaciones anómalas y dolor franco en aquellas partes del cuerpo que han sido eliminadas quirúrgicamente, como las extremidades superiores e inferiores. En tales casos, los sujetos refieren dolor en una parte del miembro ausente como, por ejemplo, el dedo gordo del pie. La pregunta no dejaba de tener su interés: ¿cómo puede experimentar dolor algo que sencillamente no está? Melzack sí aportó la respuesta con su peculiar teoría de la neuromatriz<sup>18,19</sup>.

Aún bajo la satisfacción de haber contribuido al cambio de paradigma en la fisiología del dolor, Melzack empezó a preocuparse por una situación clínica que era inexplicable a través de la teoría de la puerta de entrada: el dolor del miembro fantasma. Después de algunos años de reflexión y de trabajo en el laboratorio, a finales de la década de 1980 Melzack alumbró la llamada teoría de la neuromatriz<sup>18</sup>. Con ella se daba un paso adelante para conocer cómo la información nociceptiva generada en la periferia se integraba en el cerebro. Melzack hipotetizaba la existencia de una estructura anatómica definida (*neuromatrix*) destinada a recibir de forma somatotópica los impulsos nociceptivos que llegaban de las diferentes estructuras del resto del cuerpo. Tal estructura acabaría transmitiendo los impulsos a la corteza cerebral para permitir que el dolor se hiciera consciente. Hasta aquí la novedad era relativa; lo importante era que tal estructura estaba conformada por numerosas áreas cerebrales conectadas entre ellas, de forma que su activación no precisaría exclusivamente de un estímulo periférico, sino que podría realizarse por áreas del cerebro en determinadas situaciones, más vinculadas en ocasiones a funciones –llamémoslas- mentales que puramente asociadas a lesión. Eso explicaría por qué aparecería dolor en un miembro aunque éste estuviera ausente, pero también otras situaciones hasta entonces inexplicadas. Tal desafío del paradigma tradicional era demasiado para muchos investigadores y clínicos que contemplaron la teoría de Melzack enarcando una ceja en el mejor de los casos. Pero, por una vez, los neurocirujanos vinieron en su ayuda.

En la primavera de 1994 Frederick Lenz, un neurocirujano del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, inició la intervención de un joven afecto de temblor esencial que no había forma de controlar con la medicación habitual. Sus manos temblorosas le impedían las tareas más sencillas y aceptó someterse a una intervención compleja, una lesión parcial del tálamo que le permitiría frenar la excesiva estimulación motora y recuperar la vida normal. No era su único problema, pues periódicamente sufría ataques de pánico que le producían un dolor torácico intenso similar al del infarto de miocardio. No suponía, sin embargo, un obstáculo para la intervención, por lo que ésta se programó.

Tras los procedimientos quirúrgicos habituales y con el paciente consciente, Lenz insertó un electrodo en el tálamo para localizar el área que debía lesionarse, muy cercana a

células importantes para otras funciones y cuya lesión debía evitarse. Para ello, se estimulan suavemente las células hasta localizar las que deben cauterizarse. Lenz estimuló la llamada zona 19 y el paciente refirió un picor en el antebrazo, como era previsible. Pero al estimular la zona 23, en lugar de sentir un suave cosquilleo en el tórax, el paciente sufrió el mismo dolor torácico que sentía al aparecer una crisis de pánico. Sorprendido, Lenz interrumpió la estimulación y la sensación desapareció. No pudo evitar volver a realizar la estimulación para comprobar la observación y, de nuevo, la sensación apareció de forma idéntica. Finalmente, tras localizar las células responsables del temblor, Lenz las cauterizó y la intervención terminó sin más complicaciones y los resultados quirúrgicos fueron un éxito<sup>20</sup>.

No era la primera vez que Lenz observaba este efecto. Recordó que hacía algún tiempo una mujer de sesenta y nueve años, con antecedentes de angina de pecho de difícil tratamiento, había experimentado el mismo dolor al estimularle la zona 23<sup>21</sup>. Quizá todo habría quedado en una anécdota de no darse la circunstancia de que Lenz había dedicado tiempo al estudio del dolor y se interesó por la extraña situación: un estímulo anodino para la mayoría de las personas revivía en algunas experiencias previas dolorosas en extremo. Estas observaciones podían explicarse con la teoría de la neuromatriz: el dolor puede percibirse aun en ausencia de una activación externa y Lenz aprovechó para describir cómo la conexión del tálamo con el sistema límbico mediaba la dimensión afectiva del dolor<sup>22</sup>. Como ha escrito David Morris, el dolor estaría dentro del cerebro<sup>23</sup>. Es más, como cualquier otra experiencia, existe una memoria del dolor que puede traerse a la conciencia con toda su riqueza de matices sensoriales y emocionales en determinadas situaciones. Tal memoria se construye en base a estímulos sensoriales, experiencias previas, estados emocionales, elementos culturales o expectativas. Como explica gráficamente Gawande empleando un símil musical, el dolor no sería la melodía de una sola nota, sino la sinfonía, el resultado de numerosos instrumentos que podrían asimilarse a las diferentes áreas cerebrales que se activan de forma prácticamente simultánea<sup>24</sup>.

Las contribuciones de Lenz no quedaron en la publicación de las dos situaciones que había presenciado, sino que avanzó en la propuesta de circuitos anatómicos definidos de transmisión del dolor más allá de la mera especulación hipotética de Melzack<sup>22</sup>. Se identificaron así áreas muy vinculadas a la fisiología nociceptiva, cuya estimulación se acompaña de percepción del dolor. Con todo ello, se ha creado un nuevo paradigma que aún es poco conocido por la mayoría de los profesionales sanitarios, aunque recientemente se han publicado diversos artículos que empiezan a sugerir una mayor difusión de la teoría de la neuromatriz<sup>25-27</sup>.

## **LOS FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA PERCEPCIÓN Y A LA MODULACIÓN DEL DOLOR**

El escritor alemán Ernst Jünger escribió en 1934 respecto al dolor: "Es una de esas llaves con que abrimos las puertas no sólo de lo más íntimo, sino a la vez del mundo. Cuando nos acercamos a los puntos en que el ser humano se muestra a la altura del dolor o superior a él logramos acceder a las fuentes de que mana su poder y al secreto que se esconde tras su dominio. ¡Dime cuál es tu relación con el dolor y te diré quién eres!"<sup>28</sup>. Sus

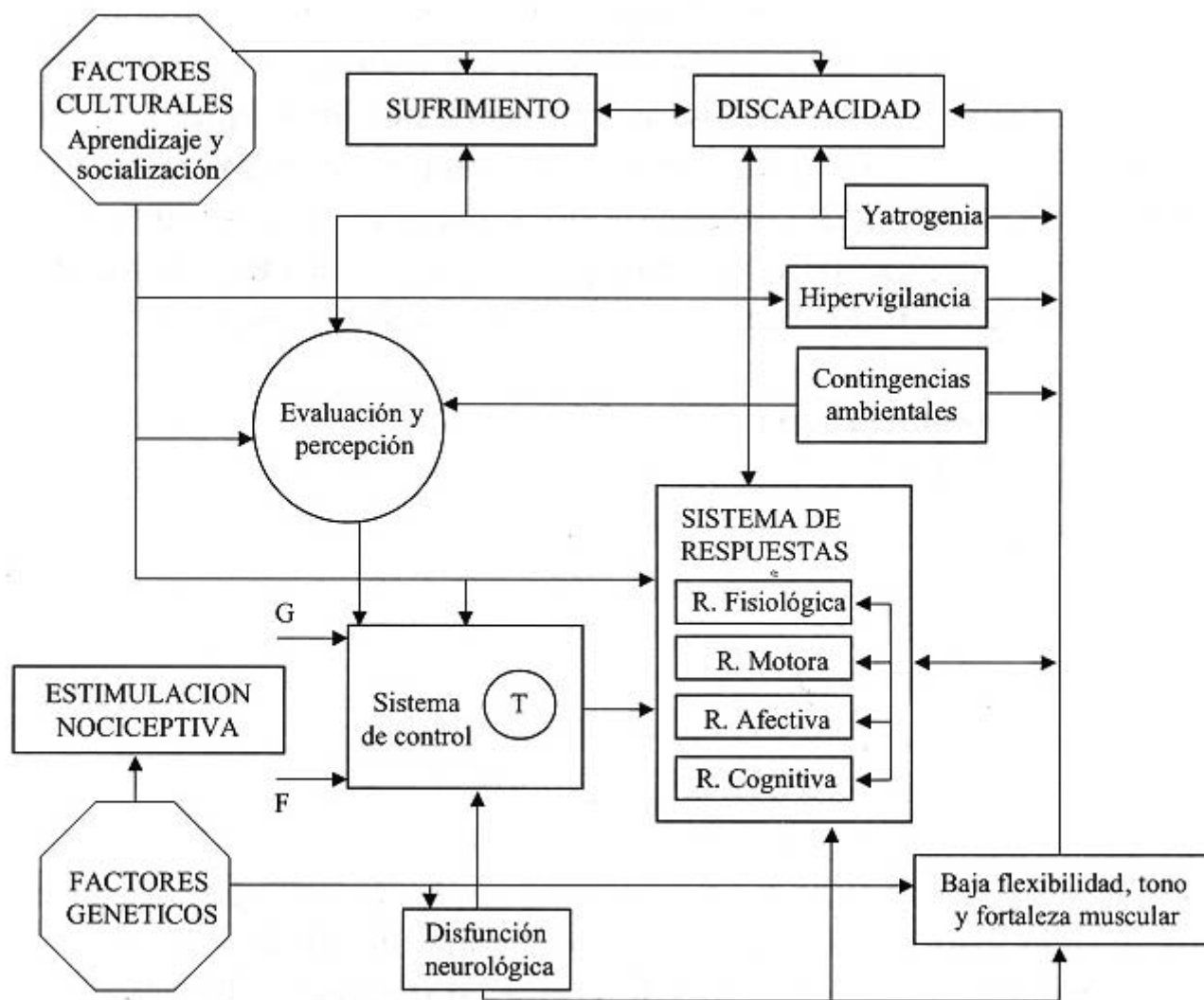
palabras no eran conceptualmente muy distintas de las que había dejado Unamuno en su *Del sentimiento trágico de la vida*<sup>29</sup> algunos años antes: "El dolor es el camino por el que los hombres tienen conciencia de sí". De forma más irónica, el neurocirujano René Leriche afirmaba que "sólo existe un dolor soportable, el de los demás"<sup>30</sup>. Pese a la disparidad conceptual de sus afirmaciones, en algo podemos acordar que coinciden: en el reconocimiento de la subjetividad de la percepción dolorosa.

Es tradicional referirse a la definición de la International Association for the Study of Pain para destacar el carácter subjetivo del dolor<sup>31</sup>: "Experiencia sensorial y emocional asociada o no a lesión hística y expresada como si ésta estuviera presente". Tal definición nos aleja de la pura conceptualización sensorial (es decir, estimulación nerviosa en el sentido más 'específico' del término), para referirnos a una situación más compleja en la que están presentes los factores emocionales. Damasio<sup>32</sup> distingue muy bien entre ambos componentes cuando defiende que el sensorial sería una interpretación transitoria del estímulo doloroso (lesión tisular), mientras que el emocional sería la consecuencia tardía de los cambios generados por el proceso activado por el estímulo doloroso. Para este autor, llegamos a la vida con un mecanismo preorganizado para 'sentir' tanto el dolor como el placer (¿quizá la neuromatriz?), pero los aspectos culturales y las experiencias individuales establecen el umbral al que se activa, su intensidad y los medios para amortiguarlo.

Ciertamente la hipótesis de Damasio es atractiva: todos partiríamos de una misma base que podría modelarse por la experiencia o la cultura. Lo cierto es que después de ser emitida, algunos datos experimentales han empezado a corregirla, al menos parcialmente (véase más adelante). Pese a ello, existen estudios que revelan la existencia de conexiones en el sistema nervioso central que permiten delimitar hasta cierto punto los diferentes componentes del dolor, especialmente el sensorial-discriminante y el emocional-afectivo. Tales conexiones permiten explicar situaciones clínicas peculiares, como lo que sucede en los sujetos afectos de demencia tipo Alzheimer<sup>33-35</sup>. En estos pacientes, aunque existe una reducción de la expresión emocional del dolor, su capacidad para sentirlo 'sensorialmente' permanece intacta hasta avanzada la enfermedad. La errónea conclusión clínica es que los pacientes 'sienten' menos dolor cuando, en realidad, 'expresan' menos dolor. No puede descartarse que ocurra algo similar en otras situaciones que cursan con alteraciones de la comunicación, como algunas demencias y discapacidades mentales<sup>36,37</sup>.

Al igual que la mayoría de los problemas médicos que afligen al hombre, el dolor puede contemplarse también según el modelo biopsicosocial, como ha apuntado Jordi Miró<sup>38</sup>. En esencia, el dolor sería el resultado de la interacción, más o menos asimétrica según los casos, de factores biológicos (genéticos, fisiológicos, edad, sexo), psicológicos (cognitivos, afectivos, conductuales) y sociales (laborales, culturales, familiares). Se puede estar de acuerdo o no con el modelo, pero es quizá el mejor para sistematizar la información disponible sobre los factores que pueden influir en su percepción y su modulación (fig. 6).

La importancia de los factores físicos es indudable y la primera parte de este artículo se ha dedicado a revisar los modelos más recientes para explicar cómo sucede todo. Menos conocida es la participación de algunos aspectos que suelen considerarse poco, como



**Figura 6.** Esquema propuesto por Miró<sup>38</sup> para ilustrar el modelo biopsicosocial aplicado al dolor.

los genéticos o los asociados a la edad o el sexo. La consideración de los primeros se ha beneficiado recientemente de la disposición de metodologías que permiten explorarlos con cierta facilidad. Siempre ha existido la sospecha de que no todas las personas tenían su misma sensibilidad al dolor y esta observación clínica y experimental fue atribuida a numerosas causas, más allá de la pura constatación. En los últimos años algunos estudios han ido más allá de la especulación para ofrecer algunos datos que sugieren que tales diferencias podrían tener, al menos en parte, una base genética. Así, el investigador norteamericano de origen español Jon Kar Zubieta ha establecido diferencias en la percepción del dolor según el polimorfismo de la catecol-O-metil-transferasa (COMT), una enzima encargada del metabolismo de las catecolaminas<sup>39</sup>. En este estudio, los homocigotos para el aminoácido metionina en el codon 158 (*val<sup>158</sup>met*) mostraban respuestas disminuidas de los receptores opioides centrales al dolor, comparados con los heterocigotos. Además, estas observaciones se acompañaban de puntuaciones superiores en los componentes afectivos y sensoriales del dolor. Estos estudios sugieren que, de alguna manera, existe una cierta vulnerabilidad, llamémosle determinismo nociceptivo, para experimentar dolor si se nos enfrenta a la lesión adecuada. La edad también contribuye a la percepción y los neonatos pueden tener consecuencias más perniciosas tras ser expues-

tos a dolor intenso que los niños mayores debido a la riqueza de receptores NMDA en su sistema nervioso central, como se ha demostrado experimentalmente<sup>40</sup>. La activación nociceptiva repetida puede llevar a cambios plásticos que se manifiestan en una mayor respuesta a estímulos dolorosos en fases posteriores de su vida.

No hay duda tampoco de que los factores psicológicos desempeñan un papel muy relevante en la percepción y el control del dolor, en ocasiones vehiculados por circuitos neuroquímicos conocidos. Esta relación es claramente bidireccional en muchas ocasiones, pues el dolor mantenido supone numerosas alteraciones psicológicas (ansiedad, depresión, miedo, enfado) que pueden llevar a la temida conducta asociada al dolor por la que los afectados sitúan éste en el centro de todas sus preocupaciones, lo que contribuye a empeorar las cosas<sup>38</sup>. Pero de la misma forma, las expectativas o la frustración pueden empeorar la percepción del dolor que, de otra forma, sería mejor tolerado aunque la intensidad nociceptiva fuera la misma. En este sentido, debe recordarse los trabajos clásicos de Beecher<sup>41</sup> en los que observó que el dolor causado por heridas de guerra en las playas de Anzio durante la II Guerra Mundial, era mucho mejor tolerado por los soldados que los sufrían que lesiones similares que había observado en la vida civil. Beecher concluyó que la expectativa de permisos lejos del frente lo hacían más tolerable. Esta observación coincidía con lo descrito por otros autores de que en presencia de una situación de estrés las lesiones graves no eran percibidas como tales hasta finalizada la situación de peligro. Wall<sup>42</sup>, sin embargo, tenía otra interpretación claramente filogenética y señalaba que esta inhibición del dolor era debida a activación supraencefálica como mecanismo de supervivencia. Según su teoría, en situaciones de riesgo el dolor pierde su sentido de protección para convertirse en una amenaza y por ello debe ser inhibido. En efecto, la inactividad que sigue al dolor supondría la incapacidad de luchar o huir y ser destruidos por el agresor correspondiente.

Dentro de los aspectos psicológicos merece comentario aparte el efecto placebo, una misteriosa situación repetidamente observada y constantemente desacreditada<sup>43</sup>. Nadie, sin embargo, ha podido negar que el placebo tiene efectos analgésicos claros. Un reciente análisis de todos los ensayos clínicos realizados en los últimos años en el tratamiento de la migraña pone de manifiesto que uno de cada tres pacientes mejora substancialmente con placebo, mientras que dos de cada tres lo hace con el fármaco activo<sup>44</sup>. El efecto placebo no sólo se limita a la terapéutica farmacológica, sino que también alcanza a la cirugía y a la fisioterapia (¿también al psicoanálisis?) y, cuanto más complejo el procedimiento más posibilidades de éxito. En esencia, el efecto placebo aparece siempre que el paciente *crea* que está recibiendo un tratamiento activo. Esta definición es importante, pues no importa que el tratamiento lo sea o no, ya que en la actualidad se reconoce que los tratamientos activos (esto es, con efecto demostrado) tienen en su eficacia final una parte debida al efecto placebo. En éste se juntan probablemente diversos factores, pero hay pocas dudas de que cuando uno tiene expectativas de mejorar, tiene mayores probabilidades de hacerlo. Aunque su existencia ha sido profundamente criticada por algunos autores, hasta los más recalcitrantes deben aceptar su presencia en el ámbito del dolor. Investigaciones recientes utilizando técnicas de imagen han observado que las áreas activadas por el placebo son similares a las que se activan en respuesta a los analgésicos<sup>45</sup>. Además, ya existen estudios que analizan las posibles bases neuroquímicas del misterioso efecto<sup>46</sup>.



Por último, aunque no en último lugar, deben recordarse los factores sociales. Es indudable que los valores culturales, las creencias religiosas y los usos sociales influyen en la experiencia dolorosa. En este sentido, la respuesta al dolor constituye una de las múltiples situaciones en la que los niños aprenden cómo comportarse en su camino a la vida adulta. Por tanto, la respuesta al dolor constituye un elemento más del aprendizaje individual que la familia y el grupo social modela en el niño. Por otro lado, la respuesta de los miembros de la familia y del entorno del paciente a sus manifestaciones dolorosas puede suponer un potente estímulo para su mantenimiento y exageración, especialmente si el que lo sufre sólo dispone de este método para reclamar atención. En algunas sociedades, sus miembros se someten a procedimientos que en otras serían especialmente dolorosos. Sin embargo, la aceptación y admiración social de aquellos que lo realizan y un cierto grado de misticismo asociado permite soportar de forma aparentemente indiferente quemaduras, laceraciones, desgarros o intensos traumatismos<sup>38</sup>. En el lado contrario se encontrarían aquellas situaciones de dolor, sin base anatómica alguna, que aparecen en el ámbito laboral cuando se acompañan de beneficios sociales. No insinúo que sean simulaciones, pero la recompensa asociada a su reconocimiento pone al menos en duda la verosimilitud fisiológica de tales manifestaciones.

¿Existe un sustrato neuroquímico para explicar tales situaciones? No existen estudios sistemáticos en este sentido, pero desde hace más de treinta años se conoce la existencia de áreas cerebrales cuya activación conlleva analgesia intensa. En 1974 se observó que la estimulación eléctrica de una parte del cerebro, llamada mesencéfalo, producía un efecto analgésico intenso<sup>47</sup>. También se observó que la administración de naloxona, un antagonista de la morfina, abolía tal efecto<sup>48</sup>. Estos datos llevaron a dos conclusiones en los años siguientes. La primera mostró la existencia de unas vías que iban de diversas estructuras encefálicas hasta la médula espinal, cuya activación tenía un efecto analgésico. En otras palabras, la estimulación de áreas cerebrales (¿por procesos "mentales"?) daba lugar a analgesia. Por tanto, era posible inhibir el dolor por activación cerebral, lo que podría contribuir a explicar el porqué de observaciones antiguas del efecto analgésico de las intervenciones psicológicas. La segunda conclusión fue la posible existencia de un sistema endógeno de sustancias parecidas a la morfina que años después fueron caracterizadas como los péptidos opioides endógenos. Se había descubierto un sistema interno de inhibición del dolor bajo control cerebral al menos en parte<sup>49</sup>.

Numerosos cuadros clínicos que cursan con dolor crónico son de difícil solución. Es muy probable que las intervenciones terapéuticas unimodales (es decir, farmacológicas, quirúrgicas, fisioterapéuticas o psicológicas) obtengan un escaso beneficio por la complejidad del problema que se presenta. Si junto a la lesión orgánica existe un importante compromiso psicológico que se acompaña de acusadas influencias sociales, es difícil creer que un simple analgésico o una intervención quirúrgica puedan conducir al alivio o a la curación. En tales situaciones complejas, parece mucho más razonable intervenir de forma multimodal, esto es, asociando diversas terapéuticas destinadas a eliminar los diferentes factores que intervienen, como algunos autores ya han demostrado<sup>50</sup>.

En conclusión, la percepción del dolor es un fenómeno complejo que va más allá de un simple estímulo nociceptivo. Citando de nuevo a Leriche<sup>30</sup>, "el dolor físico no es sólo una cuestión de un impulso que viaja a una frecuencia determinada a través de un nervio. Es

el resultado de un conflicto entre ese estímulo y todo el individuo". Esa visión holística del neurocirujano francés es la que deberíamos tener en cuenta al situarnos frente a una persona con dolor.

## EPÍLOGO: UN ESQUIVO COMPAÑERO AÚN, DESPUÉS DE TODOS ESTOS AÑOS

¿Qué hemos aprendido del dolor tras milenios de acompañarnos? Sin duda, mucho, pero aún queda un largo camino por recorrer. Poco a poco conocemos cómo se genera el dolor físico, cómo se transmite, y en la última década tenemos cada vez más pistas de cómo se perpetúa hasta convertirse de síntoma en enfermedad, de mecanismo protector en amenaza para la vida. Empezamos también a vislumbrar cómo actúa en nuestro cerebro y cómo nos afecta y cómo lo afectamos. Las técnicas de imagen de última generación permiten además localizar con cierta exactitud cuáles son las áreas cerebrales más implicadas en su percepción y modulación. Hemos aprendido, sobre todo, que no es una pura sensación, un artefacto nervioso; es mucho más: una experiencia que puede marcar nuestras vidas.

¿Y podemos vivir sin él? La respuesta es un no rotundo, pues las personas afectas de insensibilidad congénita sufren lesiones que podrían evitar si el dolor de la quemadura les hiciera apartar la extremidad, si el dolor de la presión les ayudara a impedir el traumatismo, si el dolor de una infección les llevara a solicitar atención médica a tiempo. Pero, como escribió Albert Schweitzer<sup>51</sup>, "Todos debemos morir. Pero si puedo evitar los días de tortura, éste es mi gran privilegio. El dolor es el más terrible tirano, peor que la propia muerte". Casi cien años después de escritas, las palabras del premio Nobel de la Paz mantienen su completa vigencia. No se trata, como algunos invocan, de crear un mundo anodino, hedonista y complaciente. El alivio del dolor es una obligación ética que algunos descuidan con razones que nunca justifican el sufrimiento de aquellos que han caído bajo sus garras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baños JE, Bosch F. Conceptos generales en algesiología. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A (eds). *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica* (2ª ed.). Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2002; 1-8.
2. Rey R. *Histoire de la douleur*. París: La Decouverte, 1993.
3. Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. En: Bonica JJ (ed). *The management of pain*. Filadelfia: Lea and Fabiger, 1991; 2-17.
4. Descartes R. *El tratado del hombre*. Madrid: Alianza Universidad, 1990 [traducción de *Le traité de l'homme*, 1662].
5. Benini A, DeLeo JA. René Descartes' physiology of pain. *Spine* 1999; 24: 2115-2119.
6. Damasio AR. *Descartes' error. Emotion, reason, and the human brain*. Nueva York: Avon Books, 1994.
7. Cerveró F. The gate theory, then and now. En: Merskey H, Loeser JD, Dubner R (eds). *The paths of pain (1975-2005)*. Seattle: IASP Press, 2005; 33-48.

8. Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. Chicago: University of Chicago Press, 1970.
9. Golub ES. *The limits of medicine. How science shapes our hope for the cure*. Chicago: University of Chicago Press, 1994.
10. Preferimos este neologismo al más popular de algología, que es la ciencia que estudia las algas, para definir el ámbito científico dedicado al estudio del dolor.
11. Noordenbos W. *Pain*. Amsterdam: Elsevier, 1959.
12. Melzack R. From the gate to neuromatrix. *Pain* 1999; Suppl 6: S121-S126.
13. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
14. Verdú E, Navarro X, Baños JE. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A (eds). *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica* (2ª ed.). Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2002; 27-42.
15. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 96-103.
16. Cerveró F, Laird JMA. One pain or many pains? A new look at pain mechanisms. *News Physiol Sci* 1991; 6: 268-273.
17. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic treatment. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-452.
18. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990; 13: 88-92.
19. Melzack R. Pain: present, past and future. *Can J Exp Psychol* 1993; 47: 615-629.
20. Lenz FA, Gracely RH, Romanoski AJ, Hope EJ, Rowland LH, Dougherty PM. Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. *Nature Med* 1995; 1: 910-913.
21. Lenz FA, Gracely RH, Hope EH, Baker FH, Rowland LH, Dougherty PM, Richardson RT. The sensation of angina can be evoked by stimulation of human thalamus. *Pain* 1994; 59: 119-125.
22. Lenz FA, Gracely RH, Zirh AT, Romanoski AJ, Dougherty PM. The sensory-limbic model of pain memory. Connections from thalamus to the limbic system mediate the learned component of the affective dimension of pain. *Pain Forum* 1997; 6: 22-31.
23. Morris D. *The culture of pain*. Berkeley: University of California Press, 1991.
24. Gawande A. *Complicaciones. Confesiones de un cirujano sobre una ciencia imperfecta*. Barcelona: Diagonal del Grupo 62, 2003 [Traducción de *Complications*, 2002].
25. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dental Educ* 2001; 65: 1378-1382.
26. Moseley GI. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Manual Therapy* 2003; 8: 130-140.
27. Trout KK. The neuromatrix theory of pain: implications for selected nonpharmacologic methods of pain relief for labor. *J Midwifery Womens Health* 2004; 49: 482-488.
28. Jünger E. *Sobre el dolor*. Barcelona: Tusquets Editores, 1995 [Traducción de *Über der Schmerz*, 1934].
29. Unamuno M. *Del sentimiento trágico de la vida*. Madrid: Renacimiento, 1912.
30. Leriche R. *La cirugía del dolor*. Madrid: Morata, 1942 [traducción de *La chirurgie de la douleur*, 1937].
31. Merskey H. Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249-252.

32. Damasio AR. *Sentir lo que sucede. Cuerpo y emoción en la fábrica de la conciencia*. Santiago de Chile: Ed. Andrés Bello, 2000 [traducción de *The feeling of what happens*, 1989].
33. Scherder EJ, Sergeant JA, Swaab DF. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet Neurol* 2003; 2: 677-686.
34. Oosterman JM, van Harten B, Weinstein HC, Scheltens P, Scherder EJ. Pain intensity and pain affect in relation to white matter changes. *Pain* 2006, en prensa.
35. Benedetti et al. Pain reactivity in Alzheimer patients with different degrees of cognitive impairment and brain electrical activity deterioration. *Pain* 2004; 111: 22-29.
36. Scherder E, Oosterman J, Swaab D, Herrr K, Ooms M, Ribbe M, Sergeant J, Pickering G, Benedetti F. Recent developments in pain in dementia. *BMJ* 2005; 330: 461-464.
37. Mafrica F, Schilifilliti D, Fodale V. Pain in Down's syndrome. *Sci World J* 2006; 6: 140-147.
38. Miró J. *Dolor crónico. Procedimientos de evaluación e intervención psicológica*. Bilbao: Desclée de Brouwer, 2003.
39. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Koeppe RA, et al. COMT val<sup>158</sup>met genotype affects  $\mu$ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299: 1240-1243.
40. Ruda MA, Ling QD, Hohmann AG, Peng YB, Tachibana T. Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation. *Science* 2000; 289: 628-630.
41. Beecher HK. Relationship of significance of wound to pain experienced. *JAMA* 1956; 161: 1609-1613.
42. Wall PD. *The science of suffering*. Londres: Weidenfeld & Nicholson, 1999.
43. Macedo A, Farré M, Baños JE. Placebo effect and placebos: What are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 337-342.
44. Macedo A, Farré M, Baños JE. A metaanalysis of placebo effect on the treatment of acute migraine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 161-172.
45. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303: 1162-1167.
46. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 2005; 25: 10390-10402.
47. Meyer D, Liebeskind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioural analysis. *Brain Res* 1974; 68: 73-83.
48. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976; 191: 961-962.
49. Baños JE, Bosch F, Farré M. *Historia de la terapéutica analgésica*. Madrid: Ergon Ed., 2006.
50. Collado A, Torres A, Arias A, Cerdá D, Vilarrasa R, Valdés M, Muñoz J. Descripción de la eficacia del tratamiento multidisciplinar del dolor crónico incapacitante del aparato locomotor. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 401-405.
51. Schweitzer A. *The primeval forest*. Baltimore: Johns Hopkins, 1998. [traducción de *Zwischen Wasser und Urwald*, 1920].