

EL BINOMIO DOLOR-SUEÑO EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS AUTOINMUNES

J.A. Sáez Moreno

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Sueño y dolor son funciones fisiológicas contrapuestas. La percepción consciente de dolor requiere la interrupción del sueño y, con frecuencia, la conciliación y mantenimiento del sueño precisa la atenuación o la eliminación de la sensación dolorosa. Aunque sabemos que el dolor produce trastornos del sueño, la repercusión que estas alteraciones del sueño tienen sobre la percepción dolorosa ha sido poco estudiada en el hombre enfermo.

La mayoría de los trabajos realizados sobre esta cuestión han investigado la percepción dolorosa en individuos sanos privados de sueño. La privación total o parcial de sueño durante algunas noches consecutivas, provoca un descenso específico del umbral nociceptivo térmico¹. Si se mejora el modelo experimental, evitando los despertamientos indiscriminados mediante la administración de estímulos nociceptivos musculares durante el sueño de onda lenta, obtendremos un sueño con descenso de las frecuencias delta y sigma e incremento de las frecuencias alfa y beta del electroencefalograma, similar al del enfermo con dolor. Este sueño poco reparador, se acompaña de dolor musculoesquelético difuso, contracturas musculares y fatiga durante la vigilia en sujetos sanos². Algunos autores han relacionado la disrupción periódica del sueño de onda lenta por frecuencias rápidas con el dolor diurno. A este patrón de sueño inestable con numerosos "arousals", incremento de la actividad electroencefalográfica alfa y disminución en la frecuencia de aparición de "spindles" durante la fase II de sueño³ se le ha denominado patrón alternante cíclico⁴. Rains y Penzien⁵ han mostrado que este patrón de sueño es inespecífico al registrarse también en pacientes con trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas que cursan sin dolor. Estos datos contradicen, en opinión de estos investigadores, la noción de que el patrón de sueño alfa tenga relación etiológica con la producción de dolor, dado que este patrón de sueño, por sí solo, no es una condición suficiente para tener dolor.

En el ser humano no sabemos si los efectos hiperalgésicos de la privación de sueño se relacionan con la disrupción ge-

neralizada de la continuidad del sueño o la privación de fases de sueño específicas⁶. Bentley et al⁷ tras verificar en un grupo de jóvenes sanos que no había cambios circadianos significativos en la percepción del dolor, pudieron comprobar que los estímulos dolorosos térmicos capaces de producir "arousals" durante el sueño de onda lenta y "REM" eran temperaturas equivalentes a las que producían dolor e intolerancia en la vigilia. Las temperaturas no diferían significativamente en intensidad entre las diferentes fases de sueño con la excepción de la fase II que precisaba de estímulos dolorosos de menor intensidad para generar despertamientos. Estos resultados confirman la diferente resistencia a la interrupción por el dolor de las fases de sueño ligero I y II frente a las fases de sueño de onda lenta y "REM", que muestran comportamientos semejantes entre sí. Onen et al⁸ han ilustrado algo parecido sometiendo a un mismo sujeto de forma consecutiva a privación completa de sueño durante 40 horas, supresión selectiva del sueño de onda lenta y supresión del sueño "REM" para, a continuación, evaluar el impacto de cada una de estas intervenciones sobre la sensibilidad a los estímulos dolorosos mecánicos y térmicos en cada una de las intervenciones y una vez restablecido el sueño fisiológico. Los experimentos depararon un descenso significativo del umbral doloroso para los estímulos mecánicos tras la privación completa de sueño y, en menor cuantía, tras la privación selectiva de sueño de onda lenta y "REM". Sin embargo, no se produjo variación alguna en el umbral doloroso para los estímulos térmicos. Tras el restablecimiento del sueño fisiológico apareció una diferencia significativa entre el sueño de onda lenta y el sueño paradójico. La recuperación del sueño de onda lenta incrementaba significativamente el umbral nociceptivo de los estímulos mecánicos, cosa que no sucedía con el sueño "REM". El efecto analgésico inducido por la recuperación del sueño de onda lenta fue superior a la analgesia alcanzada con los analgésicos del primer escalón de la clasificación de la "OMS" en experimentos con dolor mecánico realizados en voluntarios sanos. Por ello, según estos autores, los síndromes dolorosos crónicos, que asocian interrupciones en la continuidad del sueño, producirían una deuda de sueño que contrarrestaría la analgesia de los analgésicos opiodes y serotoninérgicos empleados para tratar los mismos. El menoscabo de la analgesia guardaría relación con la magnitud de la alteración selectiva del sueño de onda lenta.

El experimento de Onen es importante, no sólo porque muestra un efecto selectivo de las alteraciones de las diferentes fases de sueño sobre la percepción del dolor y su posible uso terapéutico, sino porque además, demuestra la existencia de diferencias significativas en función de la modalidad sensorial nociceptiva (mecánica y/o térmica) que interfiera con el sueño y la duración del dolor. A este respecto, la disrupción de las fases de sueño de onda lenta parece ser cualitativamente lo más importante para acentuar el dolor durante la vigilia. Lentz et al⁹ expusieron a mujeres maduras a disrupción exclusiva del sueño de onda lenta durante varias noches consecutivas sin reducir el tiempo total de sueño ni su eficiencia, comprobando como disminuía el umbral del dolor musculoesquelético a la par que se incrementaba la fatiga, el malestar diurno y la respuesta cutánea inflamatoria de la piel. En relación a la duración de las alteraciones del sueño y su influencia sobre los umbrales noci-

ceptivos, una sola noche basta para modificar el umbral nociceptivo mecánico mientras que se precisan varias para conseguir lo mismo con el umbral nociceptivo térmico. De estos datos cabe inferir la existencia de diferencias significativas entre las alteraciones producidas por el dolor agudo y el dolor crónico sobre el sueño y la percepción del dolor durante la vigilia.

La aplicación simultánea de técnicas magnetoencefalográficas y de resonancia magnética ha permitido el estudio "on line" de las respuestas corticales a estímulos nociceptivos con una alta resolución temporal y espacial, tanto en vigilia como durante el sueño. Wang et al¹⁰ han estudiado como la estimulación selectiva de las fibras A α produce la activación secuencial de la corteza somatosensorial primaria contralateral seguida de la activación bilateral de la corteza somatosensorial de asociación y la corteza insular. Finalmente, se activan la región medial temporal y la corteza cingulada de ambos hemisferios. Durante el sueño las respuestas corticales de todas estas áreas se encontraron atenuadas de forma uniforme e intensa. Kakigi et al¹¹ han obtenido resultados semejantes, combinando técnicas de electroencefalografía y magnetoencefalografía, describiendo como característica de la percepción del dolor la activación secuencial de la corteza somatosensorial primaria del hemisferio contralateral en dos momentos consecutivos, el primero aislado (circunscrito al área 1) y el segundo acompañado de la activación en paralelo de la corteza somatosensorial secundaria y la ínsula. Por último, y de forma más tardía, se activan la corteza cingulada y el área temporal medial que rodea la amígdala y el hipocampo. En el hemisferio ipsilateral a la estimulación se activan todas las áreas mencionadas con anterioridad a excepción de la corteza somatosensorial primaria. Según estos investigadores, la corteza somatosensorial primaria intervendría en la localización del estímulo doloroso, la corteza somatosensorial secundaria y la ínsula en la percepción del dolor, mientras que la corteza cingulada y la región temporal medial participarían en el procesamiento de los aspectos emocionales y cognitivos del dolor. Estos autores compararon el procesamiento cortical del dolor por la activación de las fibras nociceptivas A α con el de las fibras C obteniendo idénticos resultados en vigilia, pero no durante el sueño, donde la activación de las fibras C indujo respuestas corticales más atenuadas que las fibras A. Estos hallazgos muestran un mayor impacto del sueño y las funciones cognitivas y emocionales sobre dolor protopático ("segundo dolor") que sobre el dolor epicrítico ("primer dolor"). Además, explicarían en parte, por qué en la clínica de los síndromes dolorosos crónicos neuropáticos, con lesión preferente de las fibras finas, aparecen junto a las alteraciones del sueño, complejas anomalías conductuales como complicación de la clínica dolorosa. Sin embargo, la relación causa/efecto entre el dolor crónico y las alteraciones del sueño y/o la conducta, no es universal como ha mostrado el equipo de Monassi¹². Estos científicos utilizan como modelo experimental para el estudio del dolor crónico la constricción parcial permanente del nervio ciático de la rata, evaluando a lo largo del tiempo los cambios que se producen tras la lesión del nervio en la sensibilidad mecánica y térmica de la piel de la pata del nervio lesionado, las alteraciones del sueño y las modificaciones en la conducta de defensa del territorio frente a intrusos. La primera opera-

ción realizada por estos investigadores antes de evaluar las alteraciones del sueño y los cambios conductuales de los animales fue la homogeneización de la muestra experimental, mediante la selección de las ratas con idéntico grado de alodinia e hiperalgesia, como forma de cuantificar el dolor. Entre estos animales los cambios inducidos en el sueño y el comportamiento social no fueron idénticos como cabría pensar por la intensidad del dolor. Con independencia de la intensidad del dolor, aparecieron tres formas diferenciadas de reacción y adaptación al dolor crónico. Un primer grupo de animales (45%) parecía invulnerable al dolor sin cambios en los ciclos de vigilia/sueño y en la conducta de territorialidad. Un segundo grupo de animales (25%) presentó una disminución transitoria en la conducta de defensa del territorio y un descenso también transitorio del sueño de onda lenta con incremento de la vigilia durante el día. En el tercer grupo de animales (30%), la indefensión del territorio se hizo permanente y la disminución del sueño de onda lenta e incremento de la vigilia se extendió a todo el ciclo circadiano. Al igual que en este experimento, una de las características propias del dolor neuropático humano es la falta de correlación entre la intensidad del dolor, la pérdida de sueño y la aparición de problemas familiares y sociales de los pacientes. Por eso es necesario evaluar y tratar de forma integrada no sólo el dolor y las alteraciones del sueño, sino también los cambios emocionales de ansiedad y/o depresión asociados a estos cuadros¹³.

El último aspecto a tener en cuenta por el clínico en la relación dolor/sueño es el vínculo que los mantiene unidos "contra natura", que no es otro que la enfermedad que origina el dolor. Para ello tomaremos como ejemplo las enfermedades inflamatorias autoinmunes por asociar con gran frecuencia alteraciones del sueño y dolor crónico. En estas patologías, a diferencia del individuo sano, sueño y dolor no son dos variables independientes que interaccionan entre sí, sino que la propia enfermedad modifica tanto el sueño como la percepción dolorosa. En las enfermedades inflamatorias crónicas, la liberación de mediadores humorales de la inflamación cambia el comportamiento de las personas enfermas. Éstas pierden el interés por las actividades sociales, se encuentran fatigadas y cansadas, carecen de motivación para comer, experimentan inhabilidad para sentir placer, no pueden concentrarse, *tienen respuestas exageradas al dolor y cambios significativos en los patrones de sueño*. Entre los mediadores humorales de la inflamación que actúan sobre el sistema nervioso central, las citoquinas son las causantes de estos cambios conductuales en el enfermo¹⁴. Estas modificaciones de la conducta son universales y representan un estado motivacional central inespecífico diseñado para recobrar la salud aún a costa de quebrar drásticamente la calidad de vida. Aunque estudios básicos en psiconeuroinmunología hayan identificado a las citoquinas proinflamatorias como los mediadores centrales de la "conducta de enfermedad", no sabemos como interaccionan citoquinas y neurotransmisores en el sistema nervioso central para producirla. Es preciso avanzar en la patogenia de estas enfermedades para poder aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Esta tarea no es fácil porque con frecuencia, al intentar poner remedio a un problema se generan otros de igual o mayor trascendencia que el que se pretendía solucionar al

principio. Sirva de ejemplo un reciente estudio canadiense¹⁵ acerca de los factores determinantes de la mala calidad del sueño en mujeres con lupus eritematoso sistémico. El empleo de prednisona como antiinflamatorio para el tratamiento de la enfermedad de base de estas enfermas fue uno de los limitantes mayores de la calidad del sueño de las mismas, junto a la depresión y a la falta de ejercicio físico.

Todo lo anterior muestra la complejidad e importancia de la disminución del dolor, en la medida de lo posible, en todos aquellos pacientes con enfermedades que cursen con dolor crónico. Una correcta analgesia disminuirá la ansiedad causada por la percepción continua de enfermedad que acarrea la sensación dolorosa. De esta forma, conseguiremos la mejora necesaria de la calidad de vida del enfermo para que pueda hacer frente a su enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Kundermann B, Sernal J, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med*. 2004;66:932-7.
2. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev*. 2001;5:385-96.
3. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Buchwald D, Shaver JL. Decreased sleep spindles and spindle activity in midlife women with fibromyalgia and pain. *Sleep*. 2004;27:741-50.
4. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Peci M, Colombo S, Carrabba M, Sergi M. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2004;31:1193-9.
5. Rains JC, Penzien DB. Sleep and chronic pain: challenges to the alpha-EEG sleep pattern as a pain specific sleep anomaly. *J Psychosom Res*. 2003;54:77-83.
6. Kundermann B, Krieg JC, Schreiber W, Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. *Pain Res Manag Spring* 2004;9:25-32.
7. Bentley AJ, Newton S, Zio CD. Sensitivity of sleep stages to painful thermal stimuli. *J Sleep Res*. 2003;12:143-7.
8. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res*. 2001;10:35-42.
9. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999;26:1586-92.
10. Wang X, Inui K, Qiu Y, Kakigi R. Cortical responses to noxious stimuli during sleep. *Neuroscience*. 2004;128(1):177-86.
11. Kakigi R, Inui K, Tran DT, Qiu Y, Wang X, Watanabe S, Hoshiyama M. Human brain processing and central mechanisms of pain as observed by electro – and magneto-encephalography. *J Chin Med Assoc*. 2004;67:377-86.
12. Monassi CR, Bandler R, Keay KA. A subpopulation of rats show social and sleep-waking changes typical of chronic neuropathic pain following peripheral nerve injury. *Eur J Neurosci*. 2003;17:1907-20.
13. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med*. 2004;5 Suppl 1:S9-S27.
14. Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, Broussard SR. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2003;17 Suppl 1:S112-8.
15. Costa DD, Bernatsky S, Dritsa M, Clarke AE, Dasgupta K, Keshani A, Pineau C. Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;53:272-8.