

## Valoración del dolor (I)

M. S. Serrano-Atero\*, J. Caballero\*\*, A. Cañas\*, P. L. García-Saura\*\*\*, C. Serrano-Álvarez\* y J. Prieto\*

Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C and Prieto J. Pain assessment (I). Rev Soc Esp Dolor 2002; 9: 94-108.

### ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. DOLOR EXPERIMENTAL
  - 2.1. Métodos de inducción del dolor experimental
    - 2.1.1. Métodos térmicos
    - 2.1.2. Métodos mecánicos
    - 2.1.3. Métodos químicos
    - 2.1.4. Métodos isquémicos
    - 2.1.5. Métodos eléctricos
  - 2.2. Valoración del dolor experimental
    - 2.2.1. Medición subjetiva del dolor
    - 2.2.2. Medición objetiva del dolor

### 1. INTRODUCCIÓN

Medir “es el proceso de asignar números a las propiedades específicas de acontecimientos, procesos, objetos o personas”(1). La búsqueda de métodos que permitan determinar con la mayor exactitud el grado

\*FEA. Servicio Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

\*\*Coordinador Unidad del Dolor. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

\*\*\*FEA. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén.

Recibido: 26-11-01.

Aceptado: 01-02-02.

de dolor experimentado por los pacientes, constituye uno de los objetivos prioritarios de la algología. Como quiera que el dolor es sobre todo un estado emocional y no solamente una sensación primaria, como la visión o la audición, conlleva una serie de consecuencias que justifican lo difícil que resulta determinar con precisión el grado del mismo.

Además, el dolor, como toda experiencia emocional es subjetivo; sólo el propio paciente conoce su dolor y cuánto le duele, por ello, toda valoración del mismo debe atender necesariamente el informe del enfermo. Si todas las mediciones incluyen un error de diverso grado, sobre todo, la medición de un fenómeno subjetivo por su arbitrariedad, estarán cargadas de potenciales problemas. Así, la medición del dolor es una de las tareas más difíciles con las que se encuentra tanto el clínico como el investigador.

Si tenemos en cuenta las palabras de Melzack: “dado que el dolor es una experiencia personal privada, es imposible para nosotros conocer con precisión el dolor que padece otra persona”; podemos vernos tentados a abandonar cualquier intento de medir el dolor. Sin embargo, un fenómeno como el dolor debe ser medido, habiéndose ideado numerosos instrumentos para determinar su intensidad. Asimismo, se han desarrollado medidas para valorar los efectos que éste tiene sobre la conducta, y el empleo de instrumentos para la cuantificación de la experiencia dolorosa ha proporcionado buenos resultados clínicos y científicos (2).

Medir el dolor es vital tanto para el diagnóstico de los pacientes con procesos álgicos, como para la valoración de las diferentes técnicas de tratamiento. Al reconocerse el dolor crónico, se han defendido numerosas técnicas para tratarlo. Para valorar la fiabilidad de estos métodos terapéuticos y determinar si un método es mejor que otro, es importante utilizar herramientas capaces de cuantificar el dolor. Sin una valoración crítica, el tratamiento seguiría aplicándose

se y utilizándose sin un análisis estadístico científico adecuado. El clínico no podrá, ciertamente, decir que el dolor ha sido aliviado o eliminado, a menos que, de alguna manera, ese dolor haya sido valorado y medido. El investigador, por su parte, no podrá estudiar el dolor si no comprende lo que es la experiencia dolorosa; este entendimiento es básico para llegar a un conocimiento del análisis y medición del dolor.

Históricamente existen intentos de medir el dolor desde el siglo diecinueve. Los estudios psicofisiológicos realizados por Keele tras la Segunda Guerra Mundial sirvieron para entender mejor las técnicas de medición del dolor (3). Posteriormente a Hardy y cols. (4) se les debe el haber dado ímpetu a la ciencia de determinación del dolor, que posteriormente dio origen a la analgesimetría. Beecher, en 1959, (5) siguió esta tradición identificando los rasgos que permiten calificar el dolor clínico utilizando las respuestas subjetivas del paciente. Así pues, en la actualidad las escalas descriptivas simples u ordinales, las escalas analógicas y los métodos compartimentados parecen constituir un método válido y simple para determinar el grado de dolor (6).

En comparación con el dolor crónico, el dolor agudo es más fácil de medir. Al tratarse de un acontecimiento limitado en el tiempo, unidimensional y corto, es más fácilmente reproducible y no resulta significativamente afectado por otras variables. El dolor experimental se asemeja más al fenómeno doloroso agudo. Por el contrario, el dolor crónico, debido a los numerosos factores (psicológicos, sociales, ambientales, económicos y culturales) que inciden sobre él, constituye un fenómeno más complejo de medir.

La "medición ideal del dolor" ha de ser sensible, libre de sesgos, válida, simple, exacta, fiable y barata. Además, los instrumentos utilizados deben proporcionar información inmediata de los sujetos, con exactitud y seguridad para éstos. El instrumento ideal debe ser útil tanto en el dolor clínico como en el experimental, permitiendo efectuar comparaciones fiables entre estos dos tipos de dolor. Finalmente, la medición ideal debe proporcionar valores absolutos que incrementen la validez de las comparaciones del dolor efectuadas a lo largo del tiempo entre grupos y dentro del mismo grupo (7).

## 2. DOLOR EXPERIMENTAL

### 2.1. Métodos de inducción de dolor experimental

A pesar de los planteamientos anteriores, al abordar la medición de la sensación dolorosa en el

hombre, es necesario resaltar que no es posible extrapolar el dolor producido en el laboratorio, con el dolor clínico causado por un proceso patológico. El ingrediente que falta en el laboratorio es el estado psicológico del paciente, asociado con la enfermedad o la amenaza de muerte, secundario al proceso patológico.

Para el estudio del dolor experimental el investigador aplica a un sujeto una serie de estímulos nociceptivos diversos, controlando cuidadosamente su intensidad y calidad, e interrumpiendo estos estímulos cuando el sujeto así se lo indica.

Probablemente, existen tantos métodos de inducir dolor experimental como investigadores; sin embargo, un número de ellos han llegado a ser técnicas estandarizadas y empleadas por un gran número de investigadores, lo que ha permitido realizar estudios sistemáticos y comparativos (8).

En el clásico trabajo de Beecher (5), se resumen las 10 condiciones experimentales necesarias para la producción del estímulo doloroso ideal:

1. El estímulo debe ser aplicado a una región corporal que contenga mínimas variaciones neurohistológicas en diferentes sujetos y debe ser medible y relacionable con los cambios locales que producen dolor.
  2. Posibilidad de cuantificar la respuesta, con poco daño tisular.
  3. Posibilidad de relacionar intensidad del estímulo con intensidad de percepción dolorosa.
  4. Diferenciación cuantitativa entre la intensidad de dos estímulos diferentes en el rango de las intensidades utilizables.
  5. Repetición de los estímulos por encima de valores umbrales sin interferencia con la experimentación posterior.
  6. Facilidad de aplicar los estímulos y de identificar la sensación dolorosa.
  7. Determinación cuantitativa de cada calidad dolorosa cuando hay varias presentes.
  8. Sensibilidad suficiente para detectar analgésicos de potencia baja.
  9. Diferenciación de dosis graduales de analgésicos.
  10. Aplicabilidad a seres humanos y animales.
- Con posterioridad, la profundización en la investigación del dolor ha hecho necesaria la inclusión de siete nuevas condiciones experimentales, que se exponen a continuación:
11. El estímulo doloroso debe ser de inicio rápido y controlado, para estudios en los que se requiere precisión en el tiempo, tales como mediciones de la actividad cortical o muscular.

12. Terminación rápida para tipos de estímulo en los que sea necesaria una estimulación repetida cada 1-3 segundos.

13. Estimulación que provoque una experiencia dolorosa similar a los estímulos álgicos presentes en la vida cotidiana.

14. Supresión de actividad eferente específica.

15. Sensibilización de neuronas y/o activación de procesos implicados en estados dolorosos persistentes.

16. Demostración de sensibilidad similar en los diferentes individuos.

17. Excitación de grupos restringidos de aferencias primarias.

En la revisión de Beecher se mencionan hasta 240 métodos diferentes de producir dolor experimental, lo que indica que ninguno de ellos es completamente satisfactorio. A continuación describiremos los métodos de uso más común para inducción de dolor experimental en seres humanos. Estos se clasifican en función de la fuente del estímulo que produce el dolor, considerándose fundamentalmente cinco tipos: a) métodos térmicos; b) mecánicos; c) químicos; d) isquémicos; y e) eléctricos.

### 2.1.1. Métodos térmicos

Los métodos térmicos han sido ampliamente utilizados desde que Goldscheider los introdujera a finales del siglo XIX. Desde entonces, se han empleado tanto el calor (radiante o por láser), como el frío (métodos criopresores).

El aparato tradicional para proporcionar calor radiante, descrito por Hardy y cols. en 1952 (4), consta de una fuente luminosa, a partir de una lámpara de infrarrojos, que se enfoca sobre la piel de la frente, antebrazo o espalda del sujeto. Previamente la zona de piel sobre la que se proyecta la luz es ennegrecida con tinta china con objeto de asegurar una absorción total de la radiación. La intensidad de la radiación se controla por medio de un reostato. El diafragma automático se fija de tal manera, que la radiación se produzca cada 3 segundos con diferentes intensidades de calor. El flujo exacto de calor radiante se expresa en  $\text{mcal}\cdot\text{sec}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ .

Existen adaptaciones más modernas que utilizan aparatos similares (9-11) y recientemente se ha introducido como fuente de calor radiante el empleo de láser de  $\text{CO}_2$  o de argón (12-19).

En los métodos criopresores las fuentes del estímulo pueden ser sprays fríos o inmersión en líquidos a muy baja temperatura. Estos métodos pueden pro-

porcionar tipos de estímulos discretos o continuos. Un ejemplo muy extendido de éstos últimos fue empleado por primera vez como técnica para medir las respuestas vasomotoras. La técnica estándar se lleva a cabo sumergiendo la mano en un tanque con agua a temperatura corporal ( $37^\circ\text{C}$ ) durante 2 minutos; posteriormente, se sumerge la misma mano en un tanque con agua helada, saturada con pequeños trozos de hielo con objeto de mantenerla entre  $0-4^\circ\text{C}$  (19-22). Este método produce un dolor severo que aumenta rápidamente y generalmente sólo puede ser tolerado durante pocos minutos.

### 2.1.2. Métodos mecánicos

La presión mecánica consiste en otro método, ya clásico, en el cual la sensación dolorosa es evocada por la deformación de la piel mediante la utilización de agujas, y por aplicación de presión sobre los dedos o la apofilia mediante pellizcamiento (23), o bien por distensión del esófago o el conducto biliar (5,24). La mayoría de estudios actuales utilizan la presión sobre la articulación de un dedo, músculo o tejidos profundos (25-29). La distensión del esófago y colon actualmente se están utilizando en estudios que incluyen imágenes de funcionamiento cerebral (30).

Los métodos mecánicos pueden provocar un amplio rango de estímulos álgicos de diversa duración e intensidad. Sin embargo, el control del estímulo provocado es difícil debido a la propia variabilidad en la elasticidad de los diferentes tejidos o de las diferentes áreas de estimulación, que pueden influenciar los resultados de forma importante (31,32).

### 2.1.3. Métodos químicos

La estimulación química se lleva a cabo aplicando diversas sustancias sobre la piel (en la que previamente se han provocado lesiones ampollas o escoriaciones), la mucosa gástrica y nasal, la pulpa dentaria, los ojos o bien inyectadas intramuscularmente (33-38).

Wolff, en 1971, describió una técnica para medir el umbral del dolor somático profundo consistente en inyectar 0,1 ml de suero salino hipertónico, a diferentes concentraciones, en los músculos gemelos. Demostró que el umbral del dolor, en un grupo de 10 sujetos sanos, se alcanzaba con una solución salina hipertónica al 2,3% (39).

El método de la cantaridina, muy usado en Inglaterra, consiste en aplicar sobre la piel del antebrazo

un parche de cantaridina, durante 4-6 horas, en la tarde anterior al experimento. Al día siguiente se ha formado una ampolla, la cual se abre cortando la epidermis, y se aspira. Sobre ella se aplican pequeñas cantidades de diferentes sustancias químicas, para comprobar la respuesta del individuo (40).

La estimulación álgica por métodos químicos activa un proceso doloroso único, no evocado por otros métodos. El grado de control del estímulo generalmente es pobre, aunque el método desarrollado por Kober y cols. produce una descarga bastante precisa de CO<sub>2</sub> en la mucosa nasal, provocando una respuesta que puede ser evaluada con precisión mediante el estudio de la actividad eléctrica cerebral (34).

Los nuevos métodos de manipulación del pH tisular (36,41,42) y la iontoforesis con potasio (43) también proporcionan un tipo de estimulación química controlable y repetible.

La capsaicina u otros agentes tópicos como el aceite de mostaza, han sido muy utilizados para provocar condiciones de sensibilización central que generalmente sólo están presentes en algunos tipos de dolor persistente (dolor por desafereciación). Además la capsaicina tiene la capacidad de desensibilizar los nociceptores periféricos y se usa tanto clínica como experimentalmente para bloquear la transmisión nociceptiva (30).

#### 2.1.4. Métodos isquémicos

El test del torniquete es un método de inducción de dolor experimental, introducido por Smith en 1966 (44). Consiste en conseguir un drenaje venoso del antebrazo mediante la elevación del brazo, aplicando a continuación un torniquete neumático situado proximalmente a la fosa antecubital. Una vez aplicado el manguito se pide al sujeto que realice un ejercicio manual isométrico con la ayuda de un dinamómetro, durante 1 minuto, con lo cual se induce dolor por isquemia muscular (44-47). El tiempo que media desde que se realiza el ejercicio hasta el momento en que aparece dolor establece el umbral doloroso. La tolerancia al dolor, con esta técnica, se establece midiendo el tiempo que transcurre desde que aparece dolor hasta que el sujeto no desea aceptar por más tiempo el estímulo nociceptivo (8).

Este método ha sido ampliamente utilizado tanto como estímulo álgico o como estresor experimental. Produce un dolor severo, continuo y creciente que generalmente es tolerado como máximo durante 20 minutos (48-50).

#### 2.1.5. Métodos eléctricos

En el pasado se emplearon todo tipo de métodos de estimulación eléctrica para inducir dolor experimental, ya que se trata de una técnica eficaz y fácilmente controlable. Puede ser aplicada a todos los niveles tisulares, desde los más superficiales como la piel (51,52), dientes (53-55) y músculo (56) e incluso a nivel visceral como el estómago o intestino (57) y directamente sobre neuronas periféricas (58-60) o neuronas centrales (61-64). La única condición es que el sujeto esté totalmente aislado, desde el punto de vista eléctrico. La corriente eléctrica aplicada se considera, generalmente, como la variable independiente y los rangos de corriente oscilan entre 0-30  $\mu$ A para la piel y 0-100  $\mu$ A para los dientes.

La aplicación de un estímulo eléctrico sobre la pulpa dentaria es un método seguro para inducir dolor en el laboratorio. Se utiliza goma conductiva para conseguir un buen contacto dentario, aplicándose el cátodo sobre la superficie del diente a explorar, mientras que el ánodo lo constituye un electrodo sobre el arco zigomático ipsilateral del diente que se explora. Las respuestas del sujeto cuando detiene el estímulo se registran en un panel, de acuerdo con el tiempo que cada individuo tarda ante distintas intensidades de estímulo (54,55).

—*Características diferenciales de los diversos métodos de estimulación dolorosa.*

Es evidente que cada método específico de producción de dolor experimental satisface algunos, pero no todos, los criterios que debe cumplir el estímulo ideal de inducción de dolor. Por ello, en función de los objetivos de cada estudio se debe elegir cuidadosamente el método más idóneo. La relación entre los objetivos de la investigación y el tipo de estímulo álgico experimental más apropiado aparecen en la Tabla I.

La estimulación eléctrica de la pulpa dentaria proporciona una sensación dolorosa controlable y repetible. Excita un grupo relativamente restringido de fibras aferentes primarias y tiene un comienzo y terminación bastante precisos en el tiempo, siendo un método adecuado para muchos tipos de investigaciones. Sin embargo, constituye un método inapropiado para realizar estudios comparativos de sensibilidad entre grupos, debido a que el rango de intensidades requeridas para despertar una sensación dolorosa varía ampliamente de unos individuos a otros; probablemente como consecuencia de variaciones de la morfología dental individual. Además, este método produce una sensación álgica poco natural. La esti-

**TABLA I.** PROPIEDADES DE LOS MÉTODOS DE ESTIMULACIÓN ÁLGICA EXPERIMENTAL

<i>Requerimientos del estudio</i>	<i>Eléctrica</i>		<i>Térmica</i>		<i>Mecánica</i>	<i>Isquémica</i>	<i>Química</i>
	<i>Dental</i>	<i>Cutánea</i>	<i>Radiante</i>	<i>Criopresor</i>			
Comienzo rápido	+	+	+	-	?	-	?
Terminación rápida	+	+	-	-	-	-	-
Natural	-	-	+	+	+	+	+
Repetible	+	+	-	-	-	-	?
Objetivo	-	+	+	?	?	?	?
Severo	?	?	?	+	?	+	+
Constante	?	?	?	+	?	+	+
Aferencias restringidas	+	-	+	-	-	-	+

Nota: +: indica que el tipo de estímulo satisface el requerimiento del estudio,

-: no satisface el requerimiento,

?: satisface el requerimiento del estudio bajo condiciones específicas.

mulación eléctrica cutánea también produce una sensación dolorosa poco natural, pero la sensibilidad entre individuos es muy similar, permitiendo comparaciones entre grupos (52, 55, 65,66).

La estimulación por calor radiante produce sensaciones similares en diferentes individuos, permitiendo comparaciones de sensibilidad dolorosa entre grupos. Produce excitación de grupos restringidos de aferencias primarias y es de comienzo rápido. Sin embargo, la terminación del estímulo es lenta y por ello este método no es apropiado para estudios en los cuales la estimulación debe ser rápida y repetida.

La estimulación con láser posee todas las ventajas del calor radiante, y además el retorno a la temperatura basal es más rápido que con el método anterior, debido a que el área estimulada es más pequeña. Este método se ha utilizado para identificar potenciales cerebrales mediados por fibras C (67), sin embargo el área tan restringida de estimulación no es adecuada para estudios de sumación de calor moderado, los cuales requieren variables de estimulación de superficie más amplia (30).

Los métodos químicos varían desde los muy controlables, como la aplicación de CO<sub>2</sub> a la mucosa nasal; moderadamente controlables (pH tisular) y míni-

mamente controlables, como la aplicación tópica de capsaicina o aceite de mostaza. El tipo de estímulo es natural y en el caso de la capsaicina y el aceite de mostaza son capaces de reproducir muchas de las características de diversos síndromes clínicos como hiperalgesia y alodinia (30).

## 2.2. VALORACIÓN DEL DOLOR EXPERIMENTAL

### 2.2.1. Medición subjetiva del dolor

La medición subjetiva es la forma más frecuentemente utilizada para medir el dolor. Existen numerosos métodos psicofísicos para evaluar los distintos rangos de dolor, tanto si éste se considera desde un punto de vista unidimensional o puntual, tanto como si se evalúa desde un punto de vista más complejo o multidimensional. De esta forma, el campo de medición del dolor supraliminal puede ser dividido en tres categorías:

—*Métodos unidimensionales.* Tratan el dolor como una dimensión única o simple, y valoran exclusivamente su intensidad.

—*Métodos duales.* Consideran dos dimensiones, la intensidad del dolor y la sensación de discomfort asociada.

—*Métodos multidimensionales.* Valoran aspectos sensoriales y no sensoriales de la experiencia dolorosa incluyendo su intensidad, cualidad y aspectos emocionales.

### 2.2.1.a. Medición unidimensional

Aunque el dolor puede ser conceptualizado y descrito a partir de distintos parámetros tales como la intensidad, la frecuencia, e incluso la duración, la revisión de la literatura evidencia de forma clara que ha sido el parámetro de la intensidad el que se ha convertido en el principal protagonista, en cuanto que ha acaparado la práctica totalidad de la atención de los investigadores. Así, la medición subjetiva simple aborda el dolor desde un concepto unidimensional, como un fenómeno unitario, y por tanto mide tan sólo su intensidad.

Los parámetros unidimensionales más utilizados para medir la respuesta dolorosa, de uso común para estudiar el dolor experimental, son: a) el umbral doloroso; b) el umbral discriminativo; c) la tolerancia al dolor; y d) la escala discriminativa.

El umbral doloroso se define como el punto de estimulación en que el individuo comienza a percibir una sensación como dolorosa o como la intensidad de estímulo capaz de provocar en un sujeto la aparición de dolor en un 50% de las ocasiones.

En general se comienza con estímulos de baja intensidad para ir aumentando gradualmente ésta, hasta que el individuo refiere dolor; en este punto se aplica un estímulo de mayor intensidad y a continuación se procede a la aplicación de estímulos de intensidad decreciente, anotando el momento en que el individuo deja de percibir dolor. La validez de los resultados obtenidos depende de las características físicas y psicológicas del sujeto, el método elegido para provocar dolor, los intervalos entre mediciones y el número de estímulos aplicados (68). Las comparaciones directas del umbral del dolor experimental con el dolor clínico no han sido muy satisfactorias. El umbral del dolor es, por definición, una medida mínima de dolor por lo que no tiene correlación con el dolor clínico, el cual es siempre supraliminal, incluso a intensidad moderada (8).

El umbral discriminativo se define como el intervalo de estímulos o la distancia entre dos puntos de estímulos que pueden ser discriminados. La tolerancia al dolor, esencialmente, es el umbral más alto del dolor experimental, y se refiere al punto en que el individuo

no está dispuesto a aceptar el estímulo nocivo a una magnitud mayor o durante más tiempo, expresando su deseo de abandonar el experimento. Este parámetro depende de mayor medida de factores de índole psicológica y en consecuencia presenta un índice de variabilidad más amplio (69,70). La escala discriminativa o escala de sensibilidad es, simplemente, la diferencia aritmética entre tolerancia y umbral doloroso.

Las mediciones del umbral y tolerancia resultan atractivas gracias a su simplicidad, tanto para el investigador como para el sujeto. Además, la respuesta es expresada en unidades físicas de estimulación o en tiempo, evitando así la subjetividad de las escalas psicológicas de dolor. Ambos parámetros son muy utilizados, especialmente, para evaluar la función sensorial. Sin embargo, pueden plantear problemas en numerosas situaciones, ya que son medidas simples que frecuentemente se confunden con estimaciones de tiempo o de intensidad. Los sujetos pueden ser fácilmente influenciados para responder más pronto o más tarde o a una intensidad de estímulo baja o alta. Además, la determinación de la sensibilidad umbral en la cual un sujeto debe decidir entre la presencia o ausencia de una sensación, puede realizarse sobre la base de características del estímulo que son irrelevantes, y en este caso el umbral de dolor será muy subjetivo. La tolerancia plantea los mismos problemas, y además, ésta puede ser interpretada como un factor de resistencia a estímulos, sin que necesariamente esté asociada a la intensidad sensorial (22,39,71). Aunque ambas mediciones son muy utilizadas, hay que tener presente que sólo miden los extremos de un rango de percepción algica, por los que proporcionan escasa información sobre los amplios rangos de dolor que se observan tanto en clínica, como en situaciones experimentales.

### —*Métodos estímulo-dependientes*

La mayor parte de trabajos experimentales analizan la respuesta de un individuo frente a un estímulo nociceptivo, cuyas cualidades de intensidad y duración se manipulan de acuerdo a los objetivos del estudio. La zona donde se aplica el estímulo, la extensión de la misma y las cualidades del estímulo son factores que inciden sobre la respuesta observada, por lo que se denominan estímulo-dependientes.

Existen numerosos métodos psicofísicos para evaluar el umbral doloroso. Uno de ellos es el clásico “Método de los Límites” descrito por Engen (72), en el cual se administran estímulos de intensidad creciente y decreciente. En el “Método de Adaptación” el propio sujeto ajusta la intensidad del estímulo; y el “Método del Estímulo Constante” se presentan un conjunto de

estímulos constantes de forma secuencial (73). Los resultados de cada método constituyen una magnitud específica de la intensidad del estímulo, que casi siempre es una aproximación, debido a que el umbral de dolor no es un evento discreto, sino una función de probabilidad. El criterio individual para atribuir una calificación de dolor a una sensación específica presenta variaciones tanto intra como interindividuales.

Existen otros procedimientos que utilizan modelos más sofisticados para evaluar el comportamiento del dolor. Es el caso de la SDT (*Sensory Decision Theory*) o "Teoría de la Detección de Señales", que ha sido aplicada tanto para determinar el umbral doloroso como para categorizar las respuestas a las sensaciones dolorosas supraliminales, arrojando dos tipos de parámetros. El primer parámetro es una medición directa del criterio subjetivo para atribuir una calificación al dolor. El segundo parámetro es una medida de discriminación, la capacidad para distinguir entre dos estímulos. El objetivo de este método es valorar, en el dolor experimental, la participación de los componentes sensorial (fisiológico) y emocional (psicológico). Al individuo se presentan dos estímulos de diferente intensidad; el estímulo más intenso representa la señal y su característica definitoria es que el sujeto lo identifica como doloroso en la mayoría de las aplicaciones. El estímulo más débil corresponde al ruido y la mayor parte de veces no se asocia con dolor. El análisis estadístico de la incidencia de aciertos (identificación correcta de la señal en relación al dolor percibido) y de fallos (identificación de una señal en ausencia de ésta) proporciona dos índices:

— $d'$ : índice de detección o capacidad discriminativa entre aciertos y fallos.

—beta: índice que refleja la tendencia del sujeto a responder de manera conservadora o amplia al experimento; en otras palabras, la inclinación más o menos acusada a reportar dolor en presencia del estímulo aplicado.

El índice  $d'$  se considera estrechamente relacionado con el componente neurosensorial del dolor, mientras que el beta parece depender más de factores emocionales. El dolor se valora indirectamente a partir de la capacidad del sujeto para discriminar los estímulos nociceptivos, mientras que el efecto de los analgésicos parece asentar en una disminución de esta capacidad discriminativa. Sin embargo, según Rollman (74), esto último no resulta del todo cierto ya que la STD valora aspectos relacionados con la sensación dolorosa, pero no mide esta sensación en sí misma. En consecuencia, no resulta extraño, que los resultados obtenidos con la STD sean a veces contradictorios (74-77). Por otro lado, los cambios en la discriminación no necesaria-

mente indican analgesia, aunque los no cambios en la discriminación sí constituyen una evidencia fuerte de que la sensibilidad al dolor no ha cambiado (78). Otra cuestión es la interpretación de los cambios en los criterios de respuesta. Estos pueden representar cambios en la calificación del comportamiento al dolor, o bien pueden representar cambios en otros aspectos de la sensación, tales como disconfort, que no alteran la discriminación. En esta situación, un cambio de respuesta suele representar analgesia.

El "Método de Elección de Dos Alternativas" o 2AFC (*Two Alternative Forced Choice*) es otro ejemplo de método más sofisticado que proporciona una medición de la discriminación. Con este método, el estímulo es presentado en dos localizaciones diferentes o en dos intervalos de tiempo. El sujeto debe indicar la localización correcta del estímulo o el intervalo de tiempo entre estímulos (30).

#### —Métodos respuesta-dependientes

Las mediciones de tolerancia y umbral descritos anteriormente se consideran estímulo-dependientes, debido a que la variable dependiente es la intensidad del estímulo o el tiempo total de estimulación.

En contraste, otros procedimientos de medición se clasifican como métodos respuesta-dependientes, debido a que proporcionan una serie de estímulos discretos, a intensidad fija, en una secuencia randomizada. La variable dependiente en estos casos es la respuesta emitida por el sujeto. Estos métodos son algo más complejos que los que evalúan el umbral o la tolerancia por medio de estímulos ascendentes. A cambio, minimizan las múltiples influencias asociadas con los métodos ascendentes, que ya se han discutido. La presentación de una secuencia de estímulos randomizados evita la confusión asociada con los conceptos de tiempo y orden. Además, presentan la ventaja de que proporcionan una sensación que abarca todo el rango perceptual y no focalizan la atención sobre un botón, un nivel umbral o un tope de tolerancia.

Otra característica es que estos métodos asumen que el sujeto puede cuantificar la sensación evocada en una escala de dolor. Las respuestas comunes incluyen escalas de categorías discretas, que pueden ser numéricas (1-10), o verbales (suave, moderado, severo); así como respuestas de dimensión continua como la escala visual analógica (VAS).

Las escalas de categorías son las escalas estándar en la mayoría de ensayos clínicos y experimentales y su fiabilidad y validez ha sido demostrada repetidamente. Sin embargo como se discutirá más adelante, proporcionan resultados limitados a un número también limitado de categorías (Tabla II).

**TABLA II.** ESCALAS UNIDIMENSIONALES DE VALORACIÓN DEL DOLOR

*Escala numérica:* (0= Ausencia de Dolor, 10= Dolor de Máxima Intensidad)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

*Escala Descriptiva Verbal:* elegir la categoría que más se ajuste a la intensidad actual del dolor.

Ausencia de Dolor      Dolor Leve      Dolor Moderado      Dolor Intenso

*Escala Analógica Visual (VAS):* marcar con una X el lugar que corresponda a lo largo de la línea.

Ausencia de Dolor            Dolor Insoportable

La “Escala Numérica”, introducida por Downie en 1978 (79), es una de las más comúnmente empleadas. El paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10). Aunque al sujeto se le pide que utilice valores numéricos para indicar el nivel de su dolor, la utilización de palabras claves, así como unas instrucciones previas, son necesarias si esperamos que el paciente conceptualice su dolor en términos numéricos. Con este tipo de escala el dolor se considera un concepto unidimensional simple y se mide sólo según su intensidad. La escala es discreta, no continua, pero para realizar análisis estadísticos pueden asumirse intervalos iguales entre categorías. Es útil como instrumento de medida para valorar la respuesta a un tratamiento seleccionado (30).

La “Escala Descriptiva Simple” (EDS) o de valoración verbal, fue descrita por Keele en 1948 (3). Representa el abordaje más básico para medir el dolor, y generalmente es útil para el investigador, debido a lo fácil de su aplicación. También considera el dolor de un modo unidimensional (p.ej., no dolor / leve-moderado/ intenso). A cada uno de estos términos se les asigna una puntuación entre 0: no dolor, y 4: dolor intenso, de cara al tratamiento estadístico de los resultados y a la valoración práctica del mismo.

El paciente medio no suele encontrar gran dificultad en utilizar esta escala para indicar el nivel de su dolor, pero plantea el problema de que una misma palabra puede tener diferente significado para distintos pacientes. Las palabras utilizadas son descripciones relativas y no tienen aceptación universal, son conceptos que varían de una persona a otra, así como

de tiempo en tiempo, incluso para un mismo paciente. Aunque cada palabra tiene asignado un valor numérico en la escala, no podemos asumir intervalos iguales entre los diferentes puntos. Los números ayudan a determinar niveles relativos de dolor, pero el investigador no debe olvidar estas limitaciones a la hora de realizar análisis estadísticos. Aunque se emplea en numerosos ensayos clínicos sobre dolor, es inespecífica, no muy sensible y no siempre reproducible (7).

La “Escala Visual Analógica” (VAS), ideada por Scott Huskinson en 1976, es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. La línea puede ser vertical u horizontal y termina en ángulo recto en sus extremos. Sólo en los extremos aparecen descripciones, “no dolor” en un extremo y “el peor dolor imaginable” en el otro, sin ninguna otra descripción a lo largo de la línea.

Su principal ventaja estriba en el hecho de que no contienen números o palabras descriptivas. Al paciente no se le pide que describa su dolor con palabras específicas, sino que es libre de indicarnos sobre una línea continua la intensidad de su sensación dolorosa en relación con los dos extremos de la misma. La VAS es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el mismo paciente en diferentes ocasiones. Su validez para la medición del dolor experimental ha sido demostrada en numerosos estudios (80,81) y su fiabilidad también ha sido recientemente evaluada, encontrándose satisfactoria (82).



Ambas, la escala de categoría y la VAS, son escalas “cerradas”, proporcionando un rango limitado de mediciones confinadas por puntos finales fijos. Cuando se utilizan para describir un rango de estímulo doloroso, el sujeto típicamente expresa su respuesta para cubrir el rango completo de posibles respuestas. En la mayoría de casos, esto hace que tanto las escalas de categoría, como la VAS y otras escalas cerradas sean muy sensibles al rango de estímulo, espacio y frecuencia (83,84). Sin embargo, este efecto tiende a reducir su sensibilidad de medición tras intervenciones de control del dolor, porque el sujeto tenderá a emitir la misma respuesta antes y después de la intervención (85). A pesar de estas limitaciones teóricas, la VAS ha sido universalmente utilizada para la valoración de la intensidad sensorial y el desconfort de inducciones dolorosas experimentales, y para evaluar los mecanismos y eficacia de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (81,86). Otros métodos actuales evitan el problema de las escalas “cerradas”, mediante el uso de escalas con un rango de respuesta abierto, no limitado por un determinado número de respuestas. Ejemplos de las más extensamente utilizadas lo constituyen la “Escala de Estimación de Magnitud” y el “Método Sensorial Comparativo o Método Pareado”.

En la Escala de Estimación de Magnitud (18,87), el sujeto describe la magnitud de la sensación evocada asignando un número al primer estímulo provocado y posteriormente asigna nuevos números a los estímulos subsecuentes. Si la segunda sensación es juzgada como el doble de intensa que la primera, se le asigna un número que corresponde al doble de la primera sensación. El primer estímulo (fijo o arbitrario) se considera el estímulo estándar, y la primera respuesta valorada constituye el modelo de partida. Con este método, teóricamente, se obtiene una escala del tipo intervalo-nivel, con un punto cero verdadero que permitiría usar múltiplos, tal como “el dolor es un tercio del que tenía antes del analgésico”. De este modo proporciona información acerca de los espacios entre categorías de respuestas, no disponible en las escalas de categoría convencionales. Además, es menos sensible a las influencias asociadas al rango de “respuestas cerradas” propias de las escalas de categorías y la VAS. Sin embargo, las propiedades este método han sido muy debatidas en la literatura (88). Por otro lado, Price y cols. han demostrado que la VAS también podría proporcionar respuestas del tipo intervalo-nivel (81).

El “Método Sensorial Comparativo” o “Método Pareado”, básicamente, consiste en comparar simultáneamente el dolor inducido experimentalmente con el

dolor clínico. Cuando las dos sensaciones son juzgadas subjetivamente como iguales, se considera que el grado de estímulo del dolor experimental es análogo al del dolor patológico. La ventaja de este método es que también proporciona una cuantificación del dolor del tipo intervalo-nivel, comparando 2 sensaciones en vez de representaciones simbólicas. Su mayor dificultad estriba en que el sujeto debe sentir dolor en el momento del estudio comparativo; y que la intensidad del dolor clínico puede ser tan severa o extrema, que el inducir un dolor experimental comparativo puede ser, a veces, ética o fisiológicamente imposible (30).

### 2.2.1.b. *Medición bidimensional*

La naturaleza dual del dolor ha sido reconocida a lo largo de la historia científica y filosófica. El dolor es a la vez una sensación somática y un estado de intensa percepción que propicia un comportamiento tendente a minimizar el daño corporal y a promover la curación (89). Las mediciones simples de la intensidad del dolor tienden a ocultar esta distinción, llegando a crear confusión. Dicha confusión puede ser minimizada mediante la utilización de escalas que tengan en cuenta ambos componentes.

La intensidad del dolor y su componente anhedónico (desconfort) han sido evaluados por diversos métodos. Las mismas escalas de categoría verbal han servido para distinguir intensidad algica y desconfort (90-95). El uso de un lenguaje específico para cada dimensión facilita la discriminación entre ambas. Así pues, también la VAS y otras escalas similares han distinguido entre dolor y desconfort. Los resultados de algunos estudios sugieren que la combinación de instrucciones al sujeto interrogado con la VAS (“la sensación dolorosa más intensa imaginable” y “la peor percepción de desconfort imaginable”) es suficiente para discriminar ambos componentes. De esta forma no sería necesaria una complejidad mayor en los métodos verbales, y los problemas derivados de éstos, tales como las diferentes interpretaciones de las palabras descriptivas, pueden ser obviados con el uso de la VAS (87). En contrapartida, otros estudios que han comparado directamente las escalas verbales con la VAS han demostrado un mayor grado de discriminación con las primeras (92,96,97). De cualquier forma, la habilidad de los sujetos para describir ambas dimensiones con cada método y el papel que juegan las instrucciones que se dan al paciente en cada ensayo, deberán estudiarse con más precisión en investigaciones futuras.

Los aspectos no sensoriales de la experiencia dolorosa se clasifican en componente reactivo, emocio-

nal, afectivo, evaluativo y otros términos como disconfort, distrés y sufrimiento. El número y la estructura de estos componentes no han sido firmemente establecidos; pero existen proposiciones recientes que incluyen dos, un componente inmediato de disconfort similar a la percepción asociada con otras sensaciones, y un componente afectivo secundario que incluye emociones y sensaciones de distrés mediadas por procesos cognitivos (86,98,99). Estos trabajos, y otros que tienen en cuenta una visión multidimensional, ayudan a clarificar los componentes no sensoriales del dolor.

### 2.2.1.c. Medición multidimensional

Cualquier profesional que haya examinado a pacientes con dolor puede verificar la gran variedad de cualidades que acompañan a dicha sensación. Éste puede ser descrito como profundo o superficial, quemante, punzante, sordo, etc.

Las escalas multidimensionales de dolor pretenden superar las limitaciones de aquéllas que únicamente evalúan un aspecto, y tienen su sedimento y sustrato teórico en nuevas conceptualizaciones. En este sentido, la lógica subyacente a su desarrollo parte de que si la experiencia dolorosa está conformada por distintos componentes, será pues necesario evaluarlos conjuntamente. En definitiva, se trata de aprehender este fenómeno desde planteamientos integradores. En esta línea, han aparecido distintas escalas de carácter multidimensional; aunque antes de proseguir con su desarrollo interesa tener en cuenta dos puntos relevantes al comparar las escalas de evaluación bidimensional con las multidimensionales. Primero, las escalas que miden separadamente la dimensión cuantitativa y el disconfort, valoran dimensiones comunes a todos los tipos de dolor, bien sea agudo, crónico o experimental. Estas escalas proporcionan un lenguaje coloquial de uso común muy extendido para describir y comparar la variedad de la experiencia dolorosa. En contrapartida, las escalas multidimensionales enfatizan las diferencias entre las distintas sensaciones dolorosas, y tienen en cuenta características capaces de diferenciar a distintos síndromes dolorosos. Segundo, las escalas bidimensionales asumen una dimensión dual; sin embargo, las multidimensionales empíricamente determinan numerosas características relevantes del dolor, sin asumir *a priori* aspectos compartimentados de la estructura de la experiencia dolorosa. De esta forma, toda la gama de cualidades de la experiencia de dolor puede ser evaluada mediante tres tipos de abordajes multidimensionales:

1. Con escalas multidimensionales que valoran el dolor inducido experimentalmente.
2. Con escalas multidimensionales compuestas de ítems con descriptores verbales.
3. Utilizando escalas preexistentes para evaluar las sensaciones de dolor evocadas experimentalmente.

Un ejemplo de las primeras lo constituyen las escalas multidimensionales diseñadas específicamente para evaluar sensaciones evocadas por estímulos eléctricos o térmicos. Con este método, el sujeto emite juicios sobre dos estímulos pareados, obteniéndose una primera dimensión de la intensidad sensorial y una dimensión secundaria de distrés o de frecuencia, cuando la frecuencia del estímulo es cambiante (100-102).

El ejemplo más típico del segundo tipo de escalas lo constituye el “Cuestionario de Dolor de McGill” o “The McGill Pain Questionnaire” (MPQ), que ha sido objeto de numerosos estudios y constituye uno de los instrumentos multidimensionales más utilizados tanto clínica como experimentalmente (este cuestionario será ampliamente desarrollado en el apartado dedicado al estudio del dolor clínico).

En el tercer caso, utilizando escalas preexistentes, se evalúa la magnitud y cualidad de la sensación dolorosa producida por estimulación experimental. Existen pocos estudios de este tipo porque estas escalas se usan predominantemente en la evaluación clínica. En un ensayo se compararon las respuestas de pacientes con dolor, con las respuestas de individuos normales que recibieron estimulación eléctrica cutánea (103). El análisis factorial identificó cinco aspectos comunes, enfatizando la utilidad de evaluar dimensiones comunes del dolor clínico y experimental. En otro experimento, realizado mediante un diseño factorial 2x2 (104), se evaluaron los niveles de dolor inducidos por estímulo criopresor y estimulación eléctrica de la pulpa dentaria. Las escalas de dolor global diferenciaron los dos tipos de estimulación, que además arrojaron respuestas cualitativamente diferentes. Los autores tuvieron problemas en la evaluación estadística de las diferencias cualitativas por análisis de la Chi cuadrado y los tests de ítems-simples.

En resumen, se han desarrollado y validado numerosos métodos para evaluar una, dos o más dimensiones de la experiencia dolorosa. ¿Pero, cuál debería elegir un investigador a la hora de abordar un tema tan complejo como el estudio del dolor? La respuesta depende de los objetivos planteados en el estudio experimental. Gracely & Naliboff (99) establecen 4 criterios para aumentar el número de dimensiones a estudiar, teniendo en cuenta que un método multidimensional sólo incrementa su utilidad sí:

1. Añade precisión a la información del dolor, aumentando la fiabilidad del estudio.

2. Incrementa la sensibilidad diagnóstica.
3. Aumenta la comunicación sobre el síntoma y por tanto la empatía con el sufrimiento del enfermo.
4. Mejora la correlación entre datos neurofisiológicos y psicológicos.

### 2.2.2. Medición objetiva del dolor

#### —Correlatos fisiológicos

La obtención de parámetros que permitan valorar objetivamente el dolor experimental ayudará a confirmar la validez de una estimación subjetiva del dolor en los ensayos experimentales, clarificar la participación de otros elementos implicados en la experiencia dolorosa y contribuir al poder estadístico de un experimento (8). En este sentido se han venido utilizando distintos procesos fisiológicos en relación con la sensación dolorosa.

#### 2.2.2.a. Registro directo de los nervios periféricos

La aplicación de estímulos eléctricos a los nervios periféricos, activa las fibras nerviosas de conducción rápida y lenta dando lugar a descargas vegetativas y respuestas de dolor en animales (105). Se dedujo que dicha activación se asociaba a un estímulo nociceptivo como la descarga eléctrica. Desde entonces se han realizado numerosos ensayos en humanos que han confirmado esta primera impresión. Los estudios de Van Hees (60), Torebjörk (106) y Torebjörk y Ochoa (107), también demuestran la relación entre la activación de las fibras A-delta y C, con la aparición de dolor.

#### 2.2.2.b. Índices vegetativos o autonómicos

El dolor se acompaña de una serie de manifestaciones vegetativas, que traducen una hiperactividad del sistema nervioso autónomo. En base a ello, se ha intentado valorar el dolor mediante la determinación de índices que reflejen la actividad autónoma vegetativa, como la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, la conductancia de la piel y la sudoración. Sin embargo, los resultados de diversos ensayos no permiten establecer una correlación entre el grado de dolor y las alteraciones de la tensión arterial (108), frecuencia cardíaca (109) y los índices de conductancia de la piel o sudoración (8). En general, estos parámetros suelen modificarse, tanto en el contexto clínico como en el experimental, independientemente de la evolución del dolor, lo que explicaría la falta de correlación mencionada.

#### 2.2.2.c. Registros electromiográficos

Como señala Chapman en su revisión sobre los métodos de medición del dolor (8), la tensión muscular desempeña un papel muy importante en algunos síndromes dolorosos como la cefalea o el dolor de espalda. De acuerdo con esto, algunos autores (110) han intentado relacionar el grado de dolor de espalda y de contractura muscular acompañante, con los datos de registros electromiográficos. Sin embargo, a pesar de que estos trabajos demuestran la existencia de un grado importante de tensión muscular, no detectan correlación entre ésta y el grado de dolor de los pacientes. Para Chapman (8), la propia complejidad del dolor es la responsable de que la relación causal entre tensión muscular e intensidad dolorosa sea difícil de establecer.

#### 2.2.2.d. Potenciales evocados

También se ha investigado la relación entre la actividad eléctrica cerebral y el dolor provocado mediante la aplicación de estímulos nociceptivos. En algunos estudios se ha comprobado cómo aumenta la amplitud de las ondas cerebrales al incrementar la intensidad del estímulo, observándose una correlación con el grado de dolor referido por los sujetos examinados (111). También se ha observado que la disminución del dolor tras la administración de analgésicos, produce una disminución de la amplitud de las ondas registradas, por lo que los autores consideran que el registro de los potenciales evocados puede ser útil en la localización de los lugares de acción de los diferentes analgésicos (111,8).

#### 2.2.2.e. Registro EEG

Los registros electroencefalográficos se han empleado para monitorizar estados inespecíficos de excitación en el transcurso de estudios analgesiométricos, así como para valorar la eficacia de determinados métodos psicológicos en la reducción de dichos estados de excitación.

El grado de aplicabilidad al campo clínico de los resultados obtenidos experimentalmente es difícil de precisar, ya que los factores emocionales que inciden en este campo, difieren considerablemente de los que acompañan a los estudios realizados en el laboratorio. No obstante, la validez de tales estudios, según Bromm y Scharein (112), resulta incuestionable por

lo que respecta a la valoración experimental de la experiencia dolorosa. También se han empleado para valorar la eficacia de la administración de analgésicos, aunque con dudosos resultados (8).

### 2.2.2.f. Imágenes cerebrales: PET

En este tipo de métodos se administra un trazador radiactivo que podrá ser detectado y convertido en imágenes. La radiación emitida proporciona una medición de la utilización de glucosa como un índice de la actividad neuronal. El flujo sanguíneo cerebral también se utiliza como una medición indirecta de la actividad neuronal, una inferencia que depende de la localización del flujo aumentado por incremento de las demandas metabólicas por procesos neuronales activados.

Existen algunos estudios que han utilizado la PET para evaluar las respuestas supraespinales a la estimulación dolorosa experimental. Muchos de estos trabajos han utilizado como estímulo doloroso el calor radiante, junto con estímulos no dolorosos utilizados como control. De esta forma se han obtenido imágenes cerebrales que conforman un mapa donde se aprecian las regiones encefálicas que intervienen en el procesamiento del dolor. Así se ha visto que las áreas de mayor activación son la corteza cingular anterior, seguida por el tálamo, la ínsula y el córtex somatosensorial (113-121).

CORRESPONDENCIA:  
Marisa Serrano Atero  
Avda. Andaluces nº2 11ºD  
18012 Granada  
e-mail: marisa.atero@terra.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Melzack R, ed. Pain measurement and assessment. New York: Raven Press, 1983.
- De Conno F, Caraceni A, Camba A, et al. Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994; 56: 217-26.
- Keele KD. The pain chart. *Lancet* 1948; 2: 6-8.
- Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. Pain sensations and reactions. Baltimore: Williams & Wilkins, 1952.
- Beecher HK. Measurement of subjective responses. New York: Oxford University Press, 1959.
- Price DD, Bush FM, Long S, et al. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56: 217-26.
- Raj PP, ed. Tratamiento práctico del dolor 2ª ed., Madrid: Ed. Mosby, 1995.
- Chapman CR, Casey KL, Dubner R, et al. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22: 1-31.
- Montagne-Clavel J, Oliveras JL. The plantar test apparatus, a controlled infrared noxious radiant heat stimulus for precise withdrawal latency measurement in the rat, as a tool for humans. *Somatosens Mot Res* 1996; 13: 215-23.
- Pertovaara A, Kauppila T, Hamalainen MM. Influence of skin temperature on heat pain threshold in humans. *Exp Brain Res* 1996; 107: 497-503.
- Sternberg WF, Bailin D, Grant M, et al. Competition alters perception of noxious heat and cold in male and female athletes. *Pain* 1998; 76: 231-8.
- Meyer RA, Walker RE, Mountcastle VB. A laser stimulator for the study of cutaneous thermal pain sensation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1976; 23: 54-60.
- Arendt-Nielsen L. Second pain event related potentials to argon laser stimuli: recording and quantification. *J Neurology Neurosurg Psychiatr* 1990; 53: 405-10.
- Gibson SJ, La Vasseur SA, Helme RD. Cerebral event-related responses induced by, CO2 laser stimulation in subjects suffering from cervico-brachial syndrome. *Pain* 1991; 47: 173-82.
- Kunde V, Treede PD. Topography of middle-late somatosensory evoked potentials following painful laser stimuli and non-painful electrical stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 88: 280-9.
- Tarkka IM, Treede RD. Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 513-9.
- Xu X, Kanda M, Shindo K, et al. Pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation of foot in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 96: 12-23.
- Beydoun A, Dyke DB, Morrou, TJ, et al. Topical capsaicin selectively attenuates heat pain and A delta fiber-mediated laser-evoked potentials. *Pain* 1996; 65: 189-96.
- Svensson P, Beydoun A, Morrow TJ, et al. Non-painful and painful stimulation of human skin and muscle: analysis of cerebral evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104: 343-50.
- Garcia de Jalon PD, Harrison FJJ, Johnson KI, et al. A modified cold stimulation technique for the evaluation of analgesic activity in human volunteers. *Pain* 1985; 22: 183-9.
- Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, et al. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, hot pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 1996; 76: 571-81.
- Cleeland CS, Nakamura Y, Howland EW, et al. Effects of oral morphine on cold pressor tolerance time and neuropsychological performance. *Neuropharmacology* 1996; 15: 252-62.
- Drummond PD. Lacrimation and cutaneous vasodilatation in the face induced by painful stimulation of the nasal ala and upper lip. *J Auton Nerv Syst* 1995a; 51: 109-16.

24. Sollenbohm C, Enck P, Haussinger D, et al. Electrically evoked cerebral potentials during esophageal distension at perception and pain threshold. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 970-5.
25. Jensen K, Tuxen C, Olsen J. Pericranial muscle tenderness and pressure-pain threshold in the temporal region during common migraine. *Pain* 1988, 35: 65-70.
26. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, et al. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain* 1992; 48: 197-203.
27. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multi-center Criteria Committee. *Arthritis and Rheum* 1990; 33: 160-72.
28. Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994; 59: 45-53.
29. Reid KI, Gracely RH, Dubner R. The influence of time, facial side, and location on pain pressure thresholds in chronic myogenous temporomandibular disorder. *J Orofac Pain* 1994; 8: 258-65.
30. Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain* 4<sup>a</sup> ed., New York: Churchill-Livingstone, 1999.
31. Jensen K, Anderson HO, Olesen J, et al. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain* 1986; 25: 313-23.
32. Greenspan JD, McGill SLB. Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosens Mot Res* 1991; 8: 137-47.
33. Foster RW, Weston KM. Chemical irritant algnesia assessed using the human blister base. *Pain* 1986; 25: 269-78.
34. Kobal G, Huinmel T. Brain responses to chemical stimulation of the trigeminal nerve in man. In: Green BG, Mason JR, Kare MR, eds. *Chemical senses, vol 2. Irritation*, Dekker 1990; 123-36.
35. Veerasarn P, Stohler CS. The effect of experimental muscle pain on the background electrical brain activity. *Pain* 1992; 49: 349-60.
36. Steen KH, Reeh PW. Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. *Neurosci Lett* 1993; 154: 113-6.
37. Nordin M, Fagius J. Effect of noxious stimulation on sympathetic vasoconstrictor outflow to human muscles. *J Physiol* 1985; 489: 885-94.
38. Del Bianco, E, Geppetti P, Zippi P, et al. The effects of repeated dermal application of capsaicin to the human skin on pain and vasodilatation induced by intradermal injection of acid and hypertonic solutions. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 1-6.
39. Wolff BB. Factor analysis of human pain responses: pain endurance as a specific pain factor. *J Abnorm Psychol* 1971, 78: 292-8.
40. Muriel C, Madrid JL. *Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico*. 1<sup>a</sup> ed. Madrid: Libro del año, 1994.
41. Steen KH, Rech PW, Kreysel HW. Topical acetylsalicylic, salicylic acid and indomethacin suppress pain from experimental tissue acidosis in human skin. *Pain* 1995; 62: 339-47.
42. Steen KH, Steen AE, Kreysel HW, et al. Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. *Pain* 1996; 66: 163-70.
43. Humphries SA, Johnson MH, Long NR. An investigation of the gate control theory of pain using the experimental pain stimulus of potassium iontophoresis. *Perception and Psychophysics* 1996; 58: 693-703.
44. Smith GM, Egbert LD, Markowitz RA, et al. An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 154: 324-32.
45. Fox CD, Steger HG, Jennison JH. Ratio scaling of pain perception with the submaximum effort tourniquet technique. *Pain* 1979; 7: 21-9.
46. Moore PA, Duncan GH, Scott DS, et al. The submaximal effort tourniquet test: its use in evaluating experimental and chronic pain. *Pain* 1979; 6: 375-82.
47. Sternbach RA. The tourniquet pain test. In: Melzack R (ed). *Pain measurement and assessment*. New York: Raven, 1983. p. 27-31.
48. Posner J. A modified submaximal effort tourniquet test for evaluation of analgesics in healthy volunteers. *Pain* 1984; 19: 143-51.
49. Timo-Kaupilla MD, Pentti DDS, Heikki MD, et al. Effect of systemic medetomidine, an alpha2 adrenoceptor agonist, on experimental pain in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 3-8.
50. Timo-Kaupilla MD, Grönroos M, Pertovaara A. An attempt to attenuate experimental pain in humans by dextromethorphan, an NMDA receptor antagonist. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52 (supl 3): 641-4.
51. Tursky B. Physical, physiological and psychological factors that affect pain reaction to electric shock. *Psychophysiology* 1974; 11: 95-112.
52. Bromm B, Meier W. The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Methodos and Findings in Exp Clinl Pharmacol* 1984; 87: 431-440.
53. Fernandes de Lima VM, Chatrian GE, Lettich E, et al. Electrical stimulation of tooth pulp in humans. I. Relationships among physical stimulus intensities, psychological magnitude estimates, and cerebral evoked potentials. *Pain* 1982; 14: 207-32.
54. Matthews B, Horiuchi H, Greenwood F. The effects of stimulus polarity and electrode area on the threshold to monopolar stimulation of teeth in human subjects with some preliminary observations on the use of a bipolar pulp tester. *Arch Oral Biol* 1974; 19: 35-42.
55. McGrath PA, Gracely KH, Dubner P, Heft MW. 1983 Non-pain and pain sensations evoked by tooth pulp stimulation. *Pain* 1983; 15: 377-88.
56. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P, et al. Temporal summation in muscles and referred pain areas: an experimental human study. *Muscle Nerve* 1997b; 20: 1311-3.
57. Arendt-Nielsen L, Drewes AM, Hansen JB, et al. Gut pain reactions in man: an experimental investigation using short and long term duration transmucosal electrical stimulation. *Pain* 1997a; 69: 255-62.
58. Vallbo AR, Hagbarth KE. Activity from skin mechanoreceptors recorded percutaneously in awake human subjects. *Exp Neurol* 1968; 21: 270-89.

59. Torebjörk HE, Hallin RG. C fiber units recorded from human sensory nerve fascicles in situ. *Acta Societatis Medicorum Upsaliensis* 1970; 75: 81-4.
60. Van Hees J, Gybels JM. Pain related to single afferent C fibres from human skin. *Brain Res* 1972; 48: 397-400.
61. Davis KD, Tasker RR, Kiss ZH, et al. Visceral pain evoked by thalamic microstimulation in humans. *Neuroreport* 1995a; 6: 369-74.
62. Lenz FA, Gracely RH, Roswland LH, et al. A population of cells in the human thalamic principal sensory nucleus respond specifically to innocuous and noxious mechanical stimuli. *Neuroscience Letters* 1994a; 180: 46-50.
63. Lenz FA, Gracely RH, Hope EL, et al. The sensation of angina pectoris can be evoked by stimulation of the human thalamus. *Pain* 1994b; 59: 119-25.
64. Lenz FA, Gracely RH, Romanoski AJ, et al. Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. *Nat Med* 1995; 1: 910-3.
65. Dong WK, Chudler EH, Martin RF. Physiological properties of intradental mechanoreceptors. *Brain Res* 1985; 334: 389-95.
66. Chatrian GE, Fernandes de Lima VM, Lettich E, et al. Electrical stimulation of tooth pulp in humans II Qualities of sensations. *Pain* 1982; 14: 233-46.
67. Bromm B, Treede RD. Human cerebral potentials evoked by CO<sub>2</sub> laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res* 1987; 67: 153-62.
68. Littlejohns DW, Vere DW. The clinical assessment of analgesic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 319-32.
69. Chery-Croze S. Relationship between noxious cold stimuli and the magnitude of pain sensation in man. *Pain* 1983; 15: 265-9.
70. Graffenreid VB, et al. The influence of anxiety and pain sensitivity of experimental pain in man. *Pain* 1978; 4: 253-6.
71. Timmermans G, Sternbach RA. Factors of human chronic pain: an analysis of personality and pain reaction variables. *Science* 1974; 184: 806-8.
72. Engen T. Psychophysics I: Discrimination and detection. In: Kling JW, Riggs LA (eds). *Experimental psychology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: ed. Holt, 1971a; p. 11-46.
73. Chen CC, Rainville P, Bushnell MC. Noxious and innocuous cold discrimination in humans: evidence for separate afferent channels. *Pain* 1996; 68: 33-43.
74. Rollman GB. Signal detection theory measurement of pain: a review and critique. *Pain* 1977; 3: 187-211.
75. Clark WC, Yang JC. Applications of sensory decision theory to problems in laboratory and clinical pain. In: Melzack R (ed). *Pain measurement and assessment*. New York: Raven, 1983. p. 15-25.
76. Chapman CR. Sensory decision theory methods in pain research: a reply to Rollman. *Pain* 1997; 3: 295-305.
77. Coppola R, Gracely RH. Where is the noise in SDT pain assessment? *Pain* 1983; 17: 257-66.
78. Clark WC, Clark SB. Pain response in Nepalese porters. *Science* 1980; 209: 410-1.
79. Downie Wn, et al. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1979; 37: 378-81.
80. Price DD, McGrath PA, Rafii A, et al. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures in chronic and experimental pain. *Pain* 1983; 17: 45-56.
81. Price DD. *Psychological and neural mechanisms of pain*. New York: Raven, 1988.
82. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, et al. Multiple session experimental pain measurements. *Pain* 1996; 67: 327-33.
83. Beck J, Shaw WA. Magnitude of the standard numerical value of the standard and stimulus spacing in the estimation of loudness. *Percept Mot Skills* 1965; 21: 151-6.
84. Parducci A. Contextual effects: a range-frequency analysis. In: Carterette EC, Friedman MP (eds). *Handbook of perception*. New York: Academic, 1974; (2). p. 127-41.
85. Gracely RH, Taylor F, Schilling RM, et al. The effect of a simulated analgesic on verbal description and category responses to thermal pain. *Pain (Suppl.)* 1984; 2: 173.
86. Price DD, Harkins SW. The affective-motivational dimension of pain: a two stage model. *APS J* 1992; 1: 229-39.
87. Engen T. Psychophysics II: Scaling methods. In: Kling JW, Riggs LA (eds). *Experimental psychology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Raven, 1971b. p. 47-86.
88. Gracely RH, Dubner R. Pain assessment in humans: a reply to Hall. *Pain* 1981; 11: 109-20.
89. Wall PD. On the relation of injury to pain. *Pain* 1979; 6: 253-64.
90. Tursky B. The development of a pain perception profile: a psychological approach. In: Weisenberg M, Tursky B (eds) *Pain: new perspectives in therapy and research*. New York: Plenum, 1976; 171-94.
91. Gracely RH, McGrath PA, Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain* 1978a; 5: 5-18.
92. Gracely RH, McGrath P, Dubner R. Validity and sensitivity of ratio scales of sensory, and affective verbal pain descriptors: manipulation of affect by diazepam. *Pain* 1978b; 5: 19-29.
93. Luu M, Bonnel AM, Boureau F. Multidimensional experimental pain study in normal man: combining physiological and psychological indices. In: Dubner R, Bond M, Gebhart G (eds). *Proceedings of the Fifth World Congress on Pain*. Amsterdam: Elsevier, 1988; 375-82.
94. Coghill RC, Gracely RH. Validation of combined numerical-analog descriptor scales for rating pain intensity and pain unpleasantness. *Am Pain Soc Abstracts* 1996; 15: 86.
95. Hostetter MP, Gracely KH. Disassociation of pain intensity and unpleasantness by tourniquet ischemia and modulation by PET. *Am Pain Soc Abstracts* 1997; 16: 124.
96. Gracely RH, Dubner R, McGrath PA. Narcotic analgesia: fentanyl reduces the intensity but not the unpleasantness of painful tooth pulp stimulation. *Science* 1979; 203:1261-3.
97. Duncan GH, Buslinell MC, Lavigne GJ. Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain* 1989; 37: 295-303.

98. Wade JB, Price DD, Hamer RM, et al. An emotional component analysis of chronic pain. *Pain* 1990; 40: 303-10.
99. Gracely RH, Naliboff BD. Measurement of pain sensation. In Kruger L (ed). *Handbook of perception and cognition: somatosensory, systems*. New York: Raven Press, 1996; 243-313.
100. Clark WC, Carroll JD, Yang JC, et al. Multidimensional scaling reveals two dimensions of thermal pain. *J Exp Psychol (Human Perception)* 1996; 12: 103-7.
101. Janal MN, Clark WC, Carroll JD. Multidimensional scaling of painful and innocuous electrocutaneous stimuli: reliability and individual differences. *Perception and Psychophysics* 1991; 50: 108-16.
102. Janal MN, Clark WC, Carroll JD. Multidimensional scaling of painful electrocutaneous stimulation: INDSCAL dimensions, signal detection theory indices, and the McGill Pain Questionnaire. *Somatosen Mot Res* 1993; 10: 31-9.
103. Crockett DJ, Prakchin KM, Craig KD. Factors of the language of pain in patient volunteer groups. *Pain* 1997; 4: 175-82.
104. Klepac RK, Dowling J, Hauge G. Sensitivity of the McGill Pain Questionnaire to intensity and quality of laboratory pain. *Pain* 1981; 10: 199-207.
105. Yaksh TL, Hammond DL. Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain* 1982; 13: 1-85.
106. Torebjörk HE. Afferent C-units responding to mechanical thermal and chemical stimuli in human non-glabrous skin. *Acta Physiol Scand* 1974; 92: 374-90.
107. Torebjörk HE, Ochoa JL. Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man. *Acta Physiol Scand* 1980; 110: 445-47.
108. Gal TJ, Cooperman LH. Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth* 1975; 47: 70-3.
109. Heller PH, et al. Cardiovascular autonomic response during preoperative stress and postoperative pain. *Pain* 1984; 18: 33-40.
110. Wolf SL, et al. EMG feedback training during dynamic movement for low back pain patients. *Behav Ther* 1982; 13: 395-406
111. Chudler EH, Dong WK. The assessment of pain by cerebral evoked potentials. *Pain* 1983; 16: 21-244.
112. Bromm B, Scharein E. Response plasticity of pain evoked potentials in man. *Physiol Behav* 1982; 28: 1109-16.
113. Jones AKP, Brown WD, Friston KJ, et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc London. Series B* 1991; 244: 39-44.
114. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251: 1355-8.
115. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, et al. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994; 71: 802-7.
116. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, et al. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994; 14: 4095-108.
117. Craig AD, Reiman EM, Evans A, et al. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996; 21: 217-8.
118. Derbyshire SW, Jones AK, Devani P, et al. Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994; 57: 1166-72.
119. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, et al. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997; 73: 431-45.
120. Vogt BA, Derbyshire S, Jones AKP. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with coregistered PET and MRI. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1461-73.
121. Derbyshire SWG, Jones AKP. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain* 1998; 76: 127-35.