

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

T. 2.
E/20

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al tomo 250 número 40 del libro
correspondiente.

Sevilla, 10 de Mayo de 1995

El Jefe del Negociado de Tesis,

Alvaro Laffitte



Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL
EN LA INCIDENCIA DE CEFALEA POSPUNCION DURAL

Mercedes Echevarria Moreno

Mercedes Echevarria

Tesis doctoral
Sevilla, 1995





UNIVERSIDAD
de SEVILLA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA

Avda. Doctor Fedriani, s/n
Teléfs. (95) 455 17 88
(95) 455 17 89
Fax (95) 455 17 90
41009 SEVILLA

D. MARIANO DE LAS MULAS BEJAR, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

CERTIFICA: Que D^a Mercedes Echevarria Moreno ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada: "INFLUENCIA DEL CICLO MENSTRUAL EN LA INCIDENCIA DE CEFALEA POSPUNCION DURAL".

Y para que conste, firmo la presente certificación, en Sevilla, a 6 de Noviembre de 1995.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. de las Mulas Bejar', written in a cursive style.

A mis padres

A Fernando

A mi hijo David

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Mariano de las Mulas Bejar, por haberme proporcionado todo el apoyo para la realización de este proyecto.

A José Antonio Guerrero por la ayuda inestimable en el tratamiento de los datos estadísticos.

Al Dr. Rodríguez Rodríguez por su comprensión y estímulo.

A todos mis compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de Valme, que de alguna manera han contribuido al desarrollo de este estudio.

A Carmen Fernández por su colaboración diaria.

INDICE:

1. Introducción	3
1.1. Fisiopatología	10
1.2. Factores predisponentes	13
1.2.1. Edad	
1.2.2. Anestésico	
1.2.3. Embarazo	
1.2.4. Sexo	
1.3. Prevención	19
1.3.1. Estudios "in vivo"	
1.3.2. Estudios "in vitro"	
1.4. Características de la aguja de punción	22
1.4.1. Diámetro de la aguja	
1.4.2. Diseño de la aguja	
1.5. Situación actual	25
1.6. El ciclo menstrual	27
1.6.1. Endocrinología	
1.6.2. Síndrome premenstrual	
1.7. Clasificación de las cefaleas	33
1.8. Migraña y hormonas sexuales	36

1.9. Migraña y cefalea pospunción dural	48
1.10. Figuras	51
2. Hipótesis de trabajo	54
3. Material y método	56
3.1. Estudio preliminar.....	57
3.2. Pacientes y técnica anestésica	63
3.3. Estudio hormonal	67
3.4. Grupo control	69
3.5. Análisis estadístico	71
3.6. Estudio estadístico	72
3.7. Información y consentimiento	73
4. Resultados	74
4.1. Pacientes y técnica anestésica	75
4.2. Cefalea pospunción dural	78
4.3. Estudio estadístico	80
4.4. Tablas y gráficos	82
5. Discusión	97
6. Conclusiones.....	114
7. Bibliografía.....	117

1. Introducción

1. INTRODUCCION.

Se cita al cirujano JAMES LEONARD CORNING como la primera persona que administró un anestésico en el espacio intradural después de la primera aplicación tópica de cocaína realizada por KARL KOLLER. Conociendo las propiedades anestésicas locales de la cocaína, posiblemente CORNING la empleara para el tratamiento de enfermedades neurológicas, como revela su publicación del año 1985¹. Aquí hace referencia a que tras la administración de cocaína inyectada en la vecindad de las venas espinosas, en una punción realizada por debajo de las apófisis espinosas de dos de las vértebras dorsales inferiores, obtuvo una parálisis de los cuartos traseros de un perro joven. A continuación realizó la misma maniobra en un hombre joven. Aunque en ningún momento mencionó la obtención de LCR en su artículo, sí plantea el hecho que al día siguiente a la punción, el paciente presentó una sintomatología molesta que consistía en intensa cefalea acompañada de vértigo.

En el año 1885 ESSEX WYNTER había realizado la primera

punción lumbar con un artilugio tipo "tubo Southey" que en aquellos años se utilizaba para aliviar el edema de los miembros inferiores². Sin embargo fue HEINRICH QUINCKE quien practicó la primera punción lumbar con una aguja³.

En 1899 AUGUSTUS KARL GUSTAV BIER⁴, cirujano alemán, cocainizó la médula espinal en un intento de convertir, con propósitos quirúrgicos, grandes partes del cuerpo en insensibles para el tratamiento de afectaciones osteoarticulares tales como tuberculosis de la articulación del tobillo, osteomielitis de la tibia, anquilosis de rodilla, tuberculosis del ísquion, fractura abierta de fémur y osteomielitis de fémur. Todas estas intervenciones se realizaron con éxito, sin embargo BIER y VON ESMARCHE escribieron⁴:

"Estos casos demuestran que cuando se inyecta una cantidad relativamente pequeña de cocaína en el saco dural, grandes zonas del cuerpo pueden quedar insensibles al dolor y se pueden practicar operaciones mayores en estas zonas. Por otro lado se habían producido tantas molestias con este método (dolor en piernas y espalda, vómito, cefalea prolongada) que igualaban las molestias que suelen producirse después de una anestesia general".

Por ello BIER decidió experimentar por sí mismo. Después

de describir el experimento realizado en su persona y en la persona de su ayudante, hace referencia al día siguiente de la punción:

" Me desperté a la mañana siguiente fresco y bien, y fui a dar un paseo durante una hora. Hacia las tres de la tarde, mi cara se puso pálida; el pulso era más bien débil, pero regular, y era de 70 pulsaciones por minuto. Además, tuve la sensación de una presión muy fuerte en la cabeza y me mareaba cuando me levantaba rápidamente del sillón. Todos estos síntomas desaparecían cuando me tendía en posición horizontal, pero retornaban cuando me levantaba. Al final de la tarde tuve que meterme en cama, y permanecí en ella durante nueve días, puesto que todos los síntomas descritos reaparecían cada vez que intentaba incorporarme" ⁴.

BIER, tras la experiencia vivida, fue el primero que describió los síntomas y características de la cefalea que se presenta tras la punción de la duramadre, sugiriendo que la pérdida del fluido espinal a través del orificio producido por la aguja de punción fuera el motivo de esta clínica⁴.

Desde este momento la cefalea pospunción dural ha sido la complicación más frecuente de la anestesia intradural, y de la realización de diferentes procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos, que de forma incidental o accidental pueden lesionar la duramadre dando lugar a fuga de

líquido cefalorraquídeo.

Actualmente se admite que la cefalea postpunción dural (CPPD) se produce por el descenso de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) que tiene lugar como consecuencia de su pérdida a través del orificio de punción⁵⁻¹¹.

El calibre de la aguja, el diseño del bisel y la técnica de punción son factores importantes conocidos que intervienen directamente en la incidencia de CPPD¹¹⁻¹⁸. Esto sugiere que las propiedades anatómicas y biomecánicas de la duramadre afectan al tamaño y/o defecto de la perforación.

Los intentos de reducir el calibre de la aguja de punción y las modificaciones de las técnicas de abordaje del espacio intradural como la orientación del bisel de la aguja paralela a las fibras de la duramadre, y la modificación del ángulo de penetración de ésta, aún reduciendo de forma significativa la incidencia de aparición de CPPD, no han resuelto totalmente el problema.

En el año 1956 HART y WHITACRE¹⁹ diseñan una aguja sin bisel, con punta cónica, que se denominó "aguja punta de lápiz", la cual por diferentes motivos no consiguió una amplia difusión. Posteriormente en el año 1987 SPROTTE²⁰ diseña una nueva aguja suavizando la punta y modificando el

orificio de la aguja de WHITACRE. Tanto la aguja de SPROTTE como la de WHITACRE reciben el nombre genérico de "agujas atraumáticas". El propósito de estas agujas es lesionar menos la duramadre, respetando más su elasticidad, y disminuir la salida de LCR por el orificio de la punción.

En la actualidad, un gran número de trabajos han demostrado la baja incidencia de cefalea pospunción dural con estas agujas denominadas atraumáticas^{17,21-24}.

Los datos estructurales aportados por microscopía electrónica han venido a refrendar la actuación de este tipo de agujas sobre la duramadre²⁵⁻²⁷. Además DIETTMAN observó que los orificios realizados en zonas de mayor espesor en la duramadre tendían a retraerse más rápidamente que los realizados en zonas más finas²⁶.

La edad es un factor que influye en la aparición de CPPD²⁸⁻³¹. Se conoce la baja incidencia en la infancia hasta los 10 años y en la senectud por encima de los 60 años, presentándose en la edad media el mayor riesgo de CPPD.

Hay otros factores que pueden influir en la incidencia de cefalea pospunción dural con un significado mucho menor y no tan claro. Este es el motivo de la discrepancia de los resultados observados en la literatura que dificulta la



comparación entre diferentes estudios. Entre estas variables tenemos factores psicológicos, historia previa de cefaleas, CPPD y anestésico administrado. También se cuestiona hoy día si los diferentes hábitos de las poblaciones pudieran influir en la aparición de CPPD como factores secundarios, al igual que está descrito en otras cefaleas^{6,32-34}.

Se ha observado una mayor prevalencia de cefalea pospunción dural en la mujer con edad inferior a 50 años comparativamente con el varón ^{22,23,28,35-37}. La razón de esta diferencia, ligada al sexo, no se conoce y no ha sido investigada.

Se ha demostrado que las hormonas sexuales juegan un papel importante en la etiopatogenia de la migraña³⁸, favoreciendo un mayor grado su aparición en la mujer. Es característico de la migraña en la mujer que aumente su incidencia a partir de la menarquia, se observe fundamentalmente en el período menstrual y se reduzca su frecuencia con la menopausia.

El objetivo del presente trabajo es clarificar si el sexo femenino tiene una mayor predisposición a desarrollar cefalea pospunción dural, y si los mismos mecanismos que favorecen la cefalea tipo migraña en la mujer, pudieran influir también en esta mayor predisposición.

1.1. FISIOPATOLOGIA DE LA CEFALEA POSPUNCIÓN DURAL

BIER, después de la experiencia vivida, propuso que la fuga de líquido cefalorraquídeo pudiera ser la causa de todos los síntomas observados en su persona y en la de su ayudante⁴.

WOLFF⁶ en el año 1963 realizó estudios manométricos y demostró el descenso de la presión del LCR en el período de tiempo que va desde que se produce el orificio en la duramadre y la aparición de cefalea. La posterior administración de un volumen de suero salino que restableciera la presión, conseguía la desaparición de la sintomatología.

Evidencias clínicas y experimentales demuestran que la cefalea secundaria a la punción de la duramadre se debe a la tracción de estructuras sensitivas intracraneales, consecuencia de la fuga de LCR a través del orificio de punción. Este mecanismo doloroso se hace más patente en la posición erecta⁵.

La pérdida de LCR ha quedado sobradamente comprobada por diferentes métodos, tales como la observación directa mediante mieloscopia, en laminectomías, necropsias, así como mielografías con radioisótopos⁸⁻¹¹.

Se considera que la membrana de la duramadre actúa como un tubo semirrígido. La presión del LCR a nivel lumbar se ve incrementada de 5-15 cm H₂O a presiones de 45 cm H₂O cuando se realiza un cambio de posición desde el decúbito prono a la posición erecta. Esta posición, al generar una presión diferencial de 40-50 cm H₂O a través de la duramadre, favorece la fuga de LCR por el orificio practicado en la duramadre por la aguja de punción³⁹.

Se ha demostrado en voluntarios la relación existente entre la pérdida de LCR en posición erecta y el inicio de cefalea. Así mismo se ha observado que la restauración del volumen de líquido perdido condujo a su finalización⁷.

Se han podido demostrar durante la cirugía del cerebro bajo anestesia local, que la tracción de los senos venosos, vasos cerebrales, tentorio y falx producen cefalea aguda y localizada, dependiente de la estructura estimulada⁴⁰.

De estas experiencias, y basándose en estudios anatómicos, se podría deducir que la inervación de las

estructuras envueltas en la cefalea pospunción dural es doble. Por encima del tentorio, el dolor es referido en la región frontal por la vía del trigémino. Por debajo de esta estructura y mediante la vía del nervio glosofaríngeo y el nervio vago, el dolor se irradia hacia la región occipital y el cuello. El dolor referido en el cuello y hombros procede de la vía de los nervios cervicales superiores (fig 1).

Trabajos realizados por SECHER^{41,42} apoyan una teoría diferente. Este autor propone que el descenso, tanto de la cantidad y de la presión del LCR, es una consecuencia de la dilatación compensadora de la vascularización cerebral y del edema secundario, siendo ésta la causa de la cefalea.

En una publicación del año 1991⁴³ se analiza los cambios del volumen de flujo sanguíneo intracraneal (FSC) después de la realización de punciones lumbares y su relación con la CPPD. La medición de FSC se realiza mediante imágenes de resonancia magnética. Los autores observaron una reducción del volumen del FSC en aquellos pacientes que presentaron CPPD, y a pesar de que algunos pacientes presentaron CPPD con pocas variaciones del FSC, demostraron una tendencia hacia una relación entre volumen de FSC y CPPD.

1.2. FACTORES PREDISPONENTES

Existen factores que favorecen la presentación de CPPD, debiendo destacar la edad como el más relevante y demostrado. Otros factores invocados son el sexo, embarazo y anestésicos locales. Además se sugiere la ingesta de alcohol, cafeína o tabaquismo como posibles agentes favorecedores de CPPD.

1.2.1 Edad

La incidencia de cefalea pospunción es inversamente proporcional a la edad del paciente a partir de los 20 años. El riesgo de cefalea a los 25 años es de tres a cuatro veces superior al que se presenta a la edad de 65 años. Esto, que ha sido mencionado por numerosos autores, queda corroborado estadísticamente en numerosas publicaciones. BENZON²⁸ comprueba que la mayor incidencia de cefalea se produce en sus pacientes entre los 20 y 29 años, disminuyendo de forma progresiva con la edad, así en la década de los 70-80 años es infrecuente la CPPD. KORTUM ²⁹ en un estudio sobre 3.056 pacientes observa resultados similares a los publicados por

BENZON. KAUKIEN³⁰ encuentra una incidencia similar en un estudio sobre 797 pacientes. Sin embargo FLAATTEN³¹ comprueba que la mayor incidencia en sus pacientes se encuentra en el período que abarca los 31-40 años, seguido de entre los 40-50, presentando menor riesgo las comprendidas entre 21-30 años.

La aguja de punción y su diseño así como las técnicas de punción pierden su interés cuando nos encontramos ante una población de edad avanzada^{17,23,28,28}. La razón a la que se alude para justificar este descenso en la incidencia de CPPD con la edad, aunque no exista una explicación fundada, es a un decremento de la sensibilidad dolorosa y una menor distensibilidad de las estructuras sensitivas. STONE⁴⁴ propone la existencia de un espacio epidural más estrecho que previene la pérdida de líquido y disminuye las presiones diferenciales que son las que originan la fuga de LCR.

La baja incidencia observada en la infancia se debe a la diferente dinámica del LCR, mayor compliance de la duramadre y a un decremento de la respuesta de los vasos cerebrales a la caída de la presión del LCR⁴⁵.

1.2.2 Agente Anestésico

Hay varios estudios que orientan a la influencia que ejerce el anestésico local administrado en la anestesia intradural como variable favorecedora de CPPD^{33,46,47}. En un estudio randomizado doble ciego donde participaron 2.511 pacientes, NAULTY observó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de CPPD dependiendo de la solución administrada: lidocaína hiperbárica 9,54%, bupivacaína hiperbárica 7,64% y tetracaína-procaína 5.85%. Los pacientes que recibieron lidocaína hiperbárica y bupivacaína hiperbárica presentaron un mayor número de cefaleas en comparación con aquellos a los que se administró tetracaína-procaína. El autor argumenta que los resultados pudieran deberse a las diferentes estructuras químicas de los anestésicos. En base a la mayor persistencia de las amidas en el LCR en comparación con los ésteres⁴⁸ y a la capacidad vasoconstrictora que presentan las amidas en contraposición con la vasodilatadora de los ésteres^{49,50}, se postula que lidocaína y bupivacaína originarían, en un inicio, una cefalea por vasoconstricción y posterior por vasodilatación reactiva. Así se podría explicar la eficacia del benzoato de cafeína en el tratamiento de la cefalea pospunción.

NAULTY también estudió la influencia de la glucosa en la aparición de cefalea, comprobando que las soluciones

hiperbáricas (contenido de glucosa 8%), presentaban un 30% más de cefaleas que las soluciones isobáricas (libres de glucosa). El autor aduce que la adición de glucosa al anestésico, motiva picos de hiperglucemia en el fluido cerebral, provocando cefalea por irritación química de las estructuras vasculares. Otro trabajo de QUAYNOR⁵¹ no pudo confirmar estos hallazgos, si bien hay que considerar que se realizó con una muestra pequeña y poca sensibilidad para detectar las mínimas diferencias halladas por NAULTY. De forma similar VANDAM y DRIPPS tampoco encontraron diferencias entre tetracaína, procaína y dibucaína en su estudio retrospectivo³².

1.2.3 Embarazo

Hasta esta década, se ha aceptado unánimemente que la mujer gestante presenta una mayor predisposición de sufrir CPPD al asociarse edad inferior a 40 años y sexo femenino, ambos factores considerados desencadenantes de CPPD^{7, 24, 32, 52-54}. Actualmente, los diferentes trabajos publicados en mujeres a las que se realiza intervenciones de cesárea con anestesia intradural y agujas atraumáticas, no soportan esta creencia^{24, 55-57}. Estudios realizados con agujas de SPROTTE y de QUINCKE con calibres de 26 y, 27 y 29G dan como resultados bajas incidencias de CPPD en estas pacientes. En una publicación reciente de ECHEVARRIA y col.⁵⁸ se analiza la

incidencia de CPPD tras anestesia subaracnoidea con aguja de SPROTTE entre pacientes embarazadas a término y no gestantes con edad inferior a 40 años; la incidencia de CPPD en la paciente obstétrica fue del 1%, similar a la de la paciente no obstétrica.

1.2.4 Sexo

Un estudio retrospectivo realizado en 1956 por VANDAM y DRIPPS³² sobre 9.277 pacientes demostró que la cefalea pospunción en la mujer se presenta con el doble de incidencia que en el hombre. BENZON²⁸ pudo comprobar también que en el sexo femenino se produce con mayor incidencia que en el masculino. MEYER-HAME³⁶ detecta, sin embargo, que la diferencia es más acentuada en pacientes cuyas edades son superiores a los 50 años. LYBECKER y col.¹⁸ en un estudio posterior no obtuvieron los mismos resultados, argumentando que en el estudio de VANDAM la edad de los pacientes y la inclusión de pacientes obstétricas pudiera ser un factor de distorsión. Otros trabajos tampoco han hallado diferencias significativas^{59,60}.

Todos estos trabajos no han sido diseñados específicamente para analizar este factor, y aunque hay estudios que obtienen mayor incidencia en el sexo femenino^{23,35-37}, existe controversia al no obtener todos los

autores resultados similares^{18,59,60}.

En la actualidad, a pesar de resultados contradictorios, se acepta que en las mujeres hay un mayor riesgo de CPPD que en el hombre. Esta mayor predisposición gradualmente disminuye al alcanzar la mujer la menopausia, igualándose la relación entre hombres y mujeres con el incremento de la edad.

1.3. PREVENCIÓN DE LA CEFALÉA POSPUNCIÓN DURAL

Se acepta que el mecanismo principal de producción de CPPD es la salida de LCR a través del orificio originado por la aguja de punción al atravesar la duramadre⁵⁻⁷. Diferentes autores han relacionado la incidencia, gravedad y duración de la cefalea directamente con el tamaño de dicha lesión^{7,14}.

1.3.1 Estudios "in vivo":

MINIC⁶¹ publica en Regional Anestesia los primeros resultados clínicos sobre la influencia de la dirección del bisel de la aguja en el momento de la punción. Este autor observó que la introducción paralela a las fibras de la duramadre reducía la incidencia de CPPD en comparación con su introducción perpendicular. Supuso que esta última vía de acceso producía un orificio mayor en la duramadre. Estos hallazgos clínicos muy pronto se vieron refrendados por las investigaciones llevadas a cabo sobre la duramadre en cadáveres frescos con diferentes agujas y las técnicas de punción mencionadas^{26,62}.

1.3.2 Estudios "in vitro":

HOPE y DITMAN^{25,26} han demostrado la estructuración de la duramadre en forma de láminas cruzadas y superpuestas que producen una imagen de celosía con un grosor entre 0.5 y 2.0 mm. Estos autores han relacionado el tamaño y forma del orificio de punción con el calibre de la aguja utilizada y la dirección del bisel en su introducción. FINK ²⁷ estudió la duramadre bajo microscopía electrónica, y halló también ramas de fibras elásticas muchas de las cuales discurren en sentido longitudinal.

DIETTMAN²⁶ observó que los orificios realizados en zonas de mayor espesor en la duramadre tendían a retraerse más rápidamente que los realizados en zonas más finas, los cuales eran a su vez mayores. También evaluó el efecto sobre la duramadre de la introducción de agujas calibre n° 20, 22, 26 y 29G, y del bisel tangencial a las fibras en comparación al transversal. Describió un fenómeno que denominó en "tapa de lata" que se manifestó con todas las agujas, y el factor más importante en determinar el tamaño del orificio de punción fue el calibre de la aguja. Al rotar el bisel de la aguja 90° sobre las fibras de la duramadre, se modificó la forma del orificio de una forma elipsoidal a una forma redonda, observando que el orificio era menor en el primer caso.

READY⁶² estudió en modelos humanos de dura la relación entre la pérdida de LCR a través de la duramadre y el calibre de la aguja 25 y 22G, el bisel con agujas 22G y agujas atraumáticas, y con agujas 25G la orientación de este en relación con las fibras de la duramadre y ángulo de penetración. De esta forma observó que con agujas 25G y bisel QUINCKE, al realizar la punción con un ángulo de 30°, el flujo de LCR a través del orificio fue significativamente menor que con ángulos de 60° y 90°. Una pérdida significativa también se observó cuando con agujas de 22G el bisel se orientó perpendicular a las fibras de la duramadre en comparación con la introducción paralela. La aguja de WHITACRE 22G causó menos pérdidas que la aguja de QINCKE 22G y la aguja de QUINCKE 25G originó menos pérdidas que la 22G de idéntico bisel, siendo estas diferencias significativas.

Podemos concluir que la lesión producida por la punción en la duramadre, puede ser controlada si se realiza una selección adecuada del equipo y la técnica de punción. El diámetro de la aguja, la orientación del bisel y su diseño, el ángulo de penetración y la posición del paciente al realizar la punción, son variables que conocemos que influyen directamente en la incidencia de CPPD.

1.4. CARACTERISTICAS DE LA AGUJA DE PUNCIÓN

1.4.1 *Diámetro de la aguja*

Desde hace años se conoce la importancia del tamaño de la aguja de punción. La relación entre el tamaño de la aguja y la CPPD es difícil de cuantificar. Factores como la edad, sexo y anestesiólogo juegan un importante papel en la amplia variedad de incidencias reportadas para cada calibre de aguja. En general, sin embargo, el riesgo de CPPD decrementa con la sucesiva reducción del diámetro de la aguja. Estas observaciones se han visto soportadas por los hallazgos de los estudios "in vitro" comentados anteriormente^{26,62}.

Varios trabajos alusivos a determinar la incidencia de CPPD con agujas de QUINCKE, coinciden en que la reducción del calibre disminuye la incidencia de esta complicación. En la revisión bibliográfica realizada, la aguja de QUINCKE es motivo de CPPD con la siguiente frecuencia: con calibre de 20G de 14% a 38%^{15,32,63}, calibre 25G de 7.8% a 37.2%^{15,31,64,65}, calibre 26G de 4.7% a 12%^{12,65,66}, y las agujas con calibres 29-30G de 0% a 2%^{12,13,67}. El problema que se presenta al reducir

el calibre, es el mayor fallo de la técnica anestésica por no obtener LCR o por la baja velocidad de administración del anestésico^{12,67}.

Estudios de MIHIC y LYBECKER^{18,61} realizados con agujas de calibre 22 y 25G, dan como resultado que la dirección del bisel de la aguja es más importante como factor desencadenante de CPPD que el tamaño de la aguja. Esto sugiere que calibres menores de 26G probablemente no tengan relevancia en disminuir la incidencia de CPPD.

1.4.2 Diseño de la aguja

Hay básicamente tres diseños diferentes del bisel de la aguja intradural: QUINCKE, WHITACRE y SPROTTE. Recientemente se ha comercializado un cuarto diseño basado en la combinación de un bisel cortante y atraumático, denominándose la aguja "Atraucan", sin embargo hasta la actualidad no hay publicaciones que puedan confirmar su efectividad en la reducción de cefalea postpunción.

La aguja con punta de QUINCKE es una simple aguja cortante tipo aguja de venopunción.

HART y WHITACRE desarrollaron en el año 1951¹⁹ una aguja con una configuración de la punta totalmente redonda y no

cortante, denominada "punta de lápiz". Su teórica ventaja es la separación de las fibras de la duramadre en su introducción y no seccionandolas como sucede en el caso de los diseños QUINCKE.

SPROTTE²⁰ en el año 1987 modifica la puntal de la aguja de WHITACRE, creando una nueva aguja y comercializandose en un inicio con calibre del 24G. Esta varuación del diseño original presenta la ventaja de un orificio mayor y más próximo a su extremo que facilita la salida libre del LCR y evita el efecto jet que pudiera alterar la distribución del anestésico en el líquido cefalorraquídeo.

Con la comercialización de la aguja de SPROTTE, ha resurgido la aguja con diseño WHITACRE, y son numerosas las publicaciones que confirman el descenso de CPPD con ambas agujas en pacientes jóvenes y obstétricas, poblaciones consideradas siempre de alto riesgo^{20-24,55,56,58,59,68,69}.

En conclusión, el tamaño de la aguja, diseño del bisel y técnica de punción son factores importantes y bajo nuestro control para prevenir la CPPD.

1.5. SITUACION ACTUAL

Se conocen bien los mecanismos fisiopatológicos de la cefalea pospunción dural a los cuales se ha hecho referencia, así como los medios de poderla prevenir. Sin embargo, otros factores que se sugieren pueden favorecer la presencia de cefalea pospunción dural, hasta la actualidad no han sido motivo exhaustivo de estudio. Su no aceptación como factores desencadenantes de CPPD se debe a la gran variabilidad de los resultados publicados, debido a las diferencias entre las poblaciones estudiadas y/o a la falta de análisis de estos factores.

El sexo ha resultado para unos autores factor predisponente, mientras que otros no han hallado diferencias significativas entre sexo y cefalea pospunción dural, como ya se ha expuesto.

La mujer padece de migraña en un porcentaje superior a el hombre. La relación directa de los ataques de migraña con el período menstrual, ha hecho pensar a algunos autores, que

las hormonas estrogénicas juegan un papel preponderante en estas cefaleas. Diferentes trabajos han confirmado esta relación.

El hecho de que la cefalea pospunción dural se considere más frecuente en el sexo femenino, hace pensar que también pudiera estar en parte relacionada con los mismos mecanismos que la migraña. Los niveles elevados de estrógenos a los que se expone la gestante durante el embarazo, podrían sumarse a los argumentos que se aluden para explicar la alta incidencia de cefalea pospunción que se observa en estas pacientes.

En diferentes estudios se discute la influencia del sexo en la cefalea pospunción, sin embargo no hay actualmente ningún trabajo diseñado específicamente para analizar la CPPD y el sexo. Tampoco existe ninguna investigación que analice la influencia del ciclo menstrual y los niveles sanguíneos de hormonas femeninas en la aparición de cefalea pospunción dural.

1.6. EL CICLO MENSTRUAL

1.6.1 Endocrinología del ciclo menstrual

El ciclo menstrual es un proceso continuo que se ve interrumpido por la menstruación, la cual es arbitrariamente marcada por el descenso de las hormonas estrogénicas. Representa un conjunto repetido de interferencias dinámicas existentes entre el sistema nervioso central, la hipófisis, los ovarios y el aparato genital. Su duración en el ser humano es entre 24 a 35 días. Las variaciones hormonales hipofisáreas y ováricas observadas en el curso del ciclo, tal como se han descrito en la literatura^{70,71} aparecen esquemáticamente representadas en la figura 2.

El ciclo menstrual se divide en dos fases: la primera, *la fase folicular*, que se caracteriza por el crecimiento de una serie de folículos ováricos, inducido por el aumento de la tasa de FSH. En ausencia de la elevación temprana de la tasa de FSH pueden producirse anomalías en el desarrollo folicular y en la formación del cuerpo amarillo.

Mientras la secreción de progesterona es relativamente constante durante la fase folicular, la tasa de estradiol, estimulada por la LH y FSH, aumenta al principio lentamente y luego con rapidez, a medida que progresa la maduración folicular. Con la selección y crecimiento del folículo de Graaf, se produce un aumento exponencial de la tasa de estradiol circulante, que proviene, casi de manera exclusiva, de este folículo maduro. Este pico de estradiol, que aparece a mitad del ciclo, va inmediatamente seguido de una descarga de las dos gonadotropinas, LH y FSH, que persiste alrededor de 1 o 2 días. Esta elevación de la tasa de gonadotropinas permite que se produzca la maduración final del folículo de Graaf, la ruptura folicular y la ovulación. La expulsión del ovocito tiene lugar unas 36 horas después de iniciarse el pico de LH. En pocas horas, y probablemente a consecuencia del aumento de las gonadotropinas, la tasa de estradiol desciende rápidamente y se observa una ligera elevación de la tasa de progesterona.

La segunda parte del ciclo menstrual, *la fase lútea*, se caracteriza por la formación del cuerpo amarillo a continuación de la ovulación. El cuerpo amarillo segrega a la vez estradiol y progesterona. Las tasas de LH y FSH se mantienen inferiores a las observadas en la fase folicular. El cuerpo amarillo está controlado por la LH, pero su duración se halla limitada, de manera que entre 7 y 9 días su

capacidad secretora disminuye (en ausencia de fecundación) y la tasas de estos dos esteroides, estradiol y progesterona, disminuyen. Esto afecta al endometrio y se produce la menstruación e inicio de una nueva fase folicular⁷².

El normal funcionamiento del sistema reproductivo femenino depende de las secreciones de hormonas liberadoras de gonadotropinas por el hipotálamo (GnRH); las hormonas luteínicas y foliculares son secretadas por las glándulas pituitarias; los estrógenos y progesteronas por el ovario y las prostaglandinas y otros polipéptidos por el revestimiento del endometrio del útero. Los niveles estrogénicos representan un pico en el momento de la ovulación y un pico secundario durante la fase luteínica. Los niveles de progesterona presentan una elevación temprana justo antes de la ovulación y posteriormente una segunda elevación superior durante la fase luteínica.

El hipotálamo segrega GnRH, el cual activa la secreción de la pituitaria de LH y FSH. La LH y FSH estimulan la secreción a nivel del ovario de estrógenos y progesterona, las cuales causan en el útero la secreción de prostaglandinas (fig 3).

Un "feedback" ocurre en varios niveles. Las endomorfinas bloquean la secreción de GnRH. Las mujeres que

tienen altos niveles de endomorfina causados por malnutrición o depleción de la grasa corporal por el ejercicio, experimentan amenorrea. Los estrógenos ejercen un "feedback" de control en la pituitaria. El efecto "feedback", aunque en un principio inhibitorio, es posteriormente estimulador y se asocia con una oleada en la producción de LH. Se conoce que las pequeñas cantidades de progesterona juegan un papel en esta inversión, mientras que incrementos de los niveles de estrógenos estimulan la liberación de LH ⁷³⁻⁷⁶.

Varios neurotransmisores incluyendo norepinefrina, serotonina, hormonas liberadoras de cortisol y narcóticos también influyen en la secreción de GnRH.

En el útero los estrógenos estimulan el crecimiento del endometrio y la progesterona causa la secreción de moco, péptidos específicos y prostaglandinas. El descenso de los niveles de progesterona causa espasmo arterial, el cual es responsable de la menstruación.

1.6.2 Síndrome premenstrual: Desorden disfórico de la fase lútea tardía

Es una menstruación que se relaciona con desórdenes del humor, y caracterizada por depresión, ansiedad, dificultad en el pensamiento, letargia y dolor de espalda.

La dismenorrea por definición es un dolor tipo calambre menstrual asociado específicamente con la regla. Actualmente se conoce la intervención de las prostaglandinas en la dismenorrea primaria como un factor implicado en estos desórdenes.

La migraña antes de la menstruación, es una de las principales características de los desórdenes disfóricos de la fase lútea. Durante la menstruación la dismenorrea puede asociarse con migraña. La mayor fluctuación de los niveles estrogénicos se producen en esta fase del ciclo menstrual. Algunos autores han asociado niveles elevados de estrógenos en la migraña menstrual, otros sin embargo no⁷⁷⁻⁷⁹.

Hay muchas teorías formuladas en orden de explicar el síndrome premenstrual incluyendo factores psicológicos, modificación en el balance entre estrógenos y progesterona, alergia endógena a hormonas sexuales, déficit de vitamina B₆ y A, hipoglucemia y retención de fluidos. Recientemente el

papel de la vasopresina, ácidos grasos esenciales y estimulación hormonal de beta-endorfinas han sido enfatizadas pero no se ha hallado una interpretación fisiopatológica⁸⁰⁻⁸⁴.

**1.7. CLASIFICACION DE LAS CEFALEAS:
INTERNACIONAL HEADACHE SOCIETY**

El comité de clasificación de las cefaleas, la Internacional Headache Society⁸⁵, realizó en el año 1988 una clasificación construida jerárquicamente y unos criterios diagnósticos operacionales para todas las cefaleas, la cual, hoy día se admite internacionalmente. Esta clasificación se muestra en la tabla I.

La migraña figura la primera dentro de esta clasificación que comprende a 13 diferentes cefaleas. Hay diferentes subdivisiones dentro de ella, comenzando por la migraña con aura o sin aura. Dentro de la migraña sin aura, incluyen aquella que puede producirse casi exclusivamente en un determinado momento del ciclo menstrual. Es la llamada migraña menstrual. No existen criterios aceptados por todos para esta entidad. Parece razonable exigir para el diagnóstico que el 90% de los ataques se presenten dentro de los dos días anteriores a la menstruación y el último día de la misma. Sin embargo se precisan más conocimientos epidemiológicos en este aspecto.



Dentro del grupo 7 y en la subdivisión 2.2 se clasifica la cefalea pospunción dural. El grupo 8 lo constituyen las cefaleas asociadas a la ingesta de determinadas sustancias o a su supresión. Estas a su vez se subdividen en 5 clases, correspondiendo a la quinta subdivisión aquellas cefaleas de mecanismos inciertos y asociadas a sustancias como los anticonceptivos orales o estrógenos, u otras sustancias (8.5.1 y 8.5.2). En relación a los anticonceptivos o estrógenos la literatura es conflictiva y precisa de ulteriores estudios.

La inclusión en esta clasificación de la migraña menstrual subraya el papel de la fase del ciclo menstrual en la aparición de tal cefalea.

Hay sin embargo un desconocimiento sobre la incidencia de las hormonas relacionadas con las cefaleas no migrañosas, a pesar de que datos epidemiológicos informan de su existencia^{78,86}. KEENAN y LINDAMER⁸⁷ recientemente publican un trabajo en el que investigan en las cefaleas no clasificadas como migraña, la asociación del ciclo menstrual y la presencia del síndrome premenstrual. Los autores hallaron una asociación entre cefalea y período menstrual tanto en mujeres con o sin síndrome premenstrual, siendo la cefalea asociada con éste de mayor intensidad.

Tabla I
Clasificación del Comité de Cefaleas
(Cephalalgia 1988)

1. Migraña
 - * Migraña sin aura
 - * Migraña con aura:
 - Migraña hemipléjica familiar
 - Migraña basilar
 - Aura migrañosa sin cefalea
 - * Migraña oftalmopléjica
 - * Migraña retiniana
 - * Trastorno migrañoso anómalo
2. Cefalea tensional
3. Cefalea en racimos y hemicraneas paroxísticas crónicas
4. Cefalea no relacionada con lesión estructural
5. Cefalea asociada a traumatismo cerebral
6. Cefalea asociada a trastornos vasculares.
 - * Cefalea por insuficiencia vascular cerebral
 - * Cefalea por hemorragia cerebral
 - * Cefalea por hipertensión arterial
 - * Cefalea por tromboflebitis del seno cavernoso
 - * Carotidinia
 - * Cefalea por arteritis de células gigantes
 - * Cefalea por granulomatosis de Wegener
7. Cefalea asociada a alteraciones intracraneales no vasculares
8. Cefalea asociada a ingesta de sustancias o a su privación
9. Cefalea asociada a infección no cefálica
10. Cefalea asociada a trastornos metabólicos
11. Cefalea o dolor facial
 - * Cefalea sinusal
 - * Disfunción temporomandibular
 - * Cefalea cervical
12. Neuralgias craneales, dolor de troncos nerviosos y dolor por desaferenciación
13. Otras cefaleas no clasificables

1.8. MIGRAÑA Y HORMONAS SEXUALES

La migraña está comprendida dentro de las cefaleas vasculares (tabla I), y su fisiopatología se ha intentado explicar en base a diferentes hipótesis pero, sin excepción, estas teorías solo aclaran aspectos parciales.

El dolor craneal sólo tiene lugar si se irritan de forma mecánica o química las estructuras anatómicas sensibles.

El vasoespasmo y la dilatación arterial dolorosa, pilares básicos en la patogenia de la jaqueca, han pretendido ser explicados merced a una doble teoría vascular y neural⁸⁶⁻⁸⁹ en la que la química tiene la última palabra.

Estudios recientes han mostrado que en la migraña tiene lugar una disminución del flujo sanguíneo en el hemisferio contralateral del dolor. La disminución del flujo sanguíneo condiciona, probablemente a través del tronco cerebral, una activación del sistema trigéminovascular, que se traduciría en la liberación de mediadores químicos estimuladores de terminaciones nociceptivas trigeminales presentes en ciertos vasos. Quedan cuestiones sin resolver; por ejemplo, ¿cual es

el mecanismo íntimo inicial que pone en marcha la hipoperfusión cerebral focal? o ¿cuales son los verdaderos mecanismos neuroquímicos de producción del dolor a nivel trigémino-vascular?.

Considerables evidencias sugieren la existencia de una relación entre hormonas femeninas y migraña aunque los mecanismos específicos que median estos efectos son inciertos⁹⁰.

La incidencia de migraña es del 4% antes de la pubertad sin diferencia entre niños y niñas⁹¹. En el adulto, sin embargo, la migraña ocurre más frecuentemente en la mujer (19%) que en el hombre (9%). La migraña se desarrolla habitualmente en la segunda década de la vida^{77,92}. EPSTEIN et al⁷⁷ demostraron que la incidencia de migraña se eleva con el comienzo de la menarquia. Las crisis en las mujeres se presentan en un 60% durante la menstruación, reconociéndolas como migrañas menstruales, sin embargo un 14% sólo desarrollan clínica de migraña exclusivamente durante este período. Estas migrañas se caracterizan por la completa ausencia de otras crisis en el resto de los días del ciclo, y son denominadas como verdaderas migrañas menstruales^{74,93,94}.

MACGREGOR⁹⁵ estudió la relación entre la frecuencia de ataques migrañosos y ciclos menstruales en 55 mujeres. Un elevado pico de frecuencias de los ataques migrañosos

ocurrieron dentro de los diferentes días del comienzo del período menstrual, y documentó de esta manera un fenómeno que siempre ha sido bien reconocido anecdóticamente.

La migraña menstrual mejora durante la menopausia^{92,96}. Puede intensificarse durante el primer trimestre del embarazo, pero el 25% no cambia y típicamente mejora durante el segundo y tercer trimestre de gestación, debido probablemente a los elevados niveles de estrógenos en sangre^{97,98}. La toma de anticonceptivos orales puede modificar las características de frecuencia de la migraña, puede empeorar en el inicio de la terapia de anticonceptivos, y posteriormente mejorar, o no mostrar cambios⁹⁹. Con el avance de la edad generalmente la migraña tiende a disminuir, comportándose de forma variable durante el período menopáusico y agudizándose con los tratamientos hormonales durante esta época⁷².

Hay evidencias que la migraña menstrual, como la menstruación en sí, parecen ser el resultado del descenso de los niveles estrogénicos en mujeres predispuestas a este desorden¹⁰⁰. Se ha querido hallar diferencias en los niveles de hormonas ováricas en mujeres con migraña menstrual sin obtener resultados consistentes; sin embargo algunos autores sí han comunicado niveles altos de estrógenos y progesterona⁷⁷⁻⁷⁹. El ciclo normal se caracteriza por dos elevaciones en los niveles plasmáticos de estradiol, y se

expecula que la mujer que padece migrañas menstruales, también podría presentar una segunda migraña cada mes, la primera relacionada con el descenso de estrógenos premenstruales y la segunda tras los niveles altos de estradiol que hay en los días de la ovulación y su posterior caída. El hecho que la migraña en la mitad del ciclo sea rara, mientras que es común en el período menstrual, sugiere que para su aparición pudiera ser necesario en un período de varios días, altos niveles de estradiol antes del descenso de los niveles estrogénicos.

Este mecanismo del descenso de estrógenos después de una larga exposición es incierto. No está claro si el efecto se produce por una directa acción de los estrógenos sobre las arterias craneales afectadas o a través de un efecto sobre el metabolismo de la serotonina, la cual ha sido implicada en la etiología de la migraña¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Considerando las posibilidades, GRAND¹⁰⁶ estudió biopsias endometriales, demostró una mayor proliferación arterial en mujeres con migraña y sugirió que cambios similares al endometrio se podrían producir en las arterias como la carótida externa, y responder éstas de forma anormal a las fluctuaciones de los niveles estrogénicos. Tales alteraciones en las arterias de pacientes susceptibles de migrañas nunca se han demostrado⁹¹.

Ha habido en relación a la etiopatogenia de la migraña muchas controversias, a pesar de muchas teorías formuladas.

Algunos autores han sugerido la hipótesis que la migraña pudiera relacionarse con las rápidas variaciones de las catecolaminas plasmáticas^{107,108} y con la dramática liberación de serotonina de las plaquetas como consecuencia de su activación produciendo desórdenes circulatorios¹⁰³.

Está bien establecido la agregación plaquetaria como respuesta al estrés, y el estrés, a su vez, es origen de migraña. Por causas no bien establecidas, esto se produce por activación de la síntesis de prostaglandinas y tromboxano A₂, que producen agregación plaquetaria y las sustancias almacenadas en las plaquetas, como es el caso de la serotonina, son liberadas masivamente de la célula¹⁰⁴.

La prostaciclina (PGI₂), el más potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria, se conoce que juega un papel importante en la homeostasis vascular y plaquetaria. Un factor que puede contribuir a los cambios en la agregación plaquetaria es la sensibilidad de las plaquetas a la PGI₂. El compromiso de la serotonina en la actividad plaquetaria ha conducido a una serie de trabajos los cuales han mostrado un incremento de la agregación plaquetaria en mujeres migrañosas¹⁰⁵. A pesar de ello, la opinión de que la migraña fuera un desorden sanguíneo debido a la conducta anormal plaquetaria, estuvo en declive y rechazada por algunos autores¹⁰⁹.

Posteriormente NATTERO et al¹¹⁰, en un trabajo que realizaron para evaluar la sensibilidad plaquetaria a la prostaciclina (PGI₂-IC₅₀) y el contenido plaquetario de serotonina durante las diferentes fases del ciclo menstrual, observaron que en la mujer migrañosa la sensibilidad plaquetaria a la PGI₂ en la fase lútea era menor, acompañado de un menor contenido plaquetario de serotonina; estos resultados presentaban una diferencia significativa entre mujeres migrañosas y no migrañosas. Además los niveles de serotonina plaquetaria durante la crisis de migraña, comparados con otros días del ciclo, eran significativamente más bajos. Estos autores sugirieron la hipótesis de que los cambios en la homeostasis plaquetaria en la fase lútea y perimenstrual pudieran jugar un papel importante en la patogenia de la migraña menstrual. Preliminares estudios "in vitro" mostraron que la progesterona puede modificar el contenido plaquetario de serotonina¹¹¹. La alta diferencia entre los valores de PGI₂-IC₅₀ en el día 22 al 26 del ciclo, pudiera sugerir que las plaquetas en mujeres migrañosas tienen diferentes respuestas al estímulo hormonal comparado con la mujer normal.

Se ha demostrado que las hormonas gonadales femeninas afectan a la neurotransmisión de serotonina de varias maneras. El tratamiento con estradiol y progesterona modifica el "uptake" de serotonina en el hipotálamo y en otras regiones del cerebro^{112,113}. Además, también se ha evidenciado

que las ratas hembras son más sensibles que los machos a la elevación de serotonina en el cerebro¹¹⁴. Tales diferencias entre el sexo pudiera deberse a la modulación hormonal del receptor postsináptico en afinidad o densidad. BIEGON demostró que la densidad de los receptores de serotonina fluctuaban a lo largo del ciclo menstrual de la rata¹¹⁵.

El estradiol se ha visto que afecta a diversos sistemas de receptores tanto en la periferia como en el cerebro¹¹⁶⁻¹¹⁸. En un trabajo diseñado por BIEGON y col.¹¹⁹ para valorar el efecto del estradiol sobre los receptores de serotonina en el cerebro de la rata ovariectomizada tanto "in vivo" como "in vitro", los autores observaron que tras un tratamiento agudo de estradiol había un decremento agudo del nivel de receptores serotoninérgicos en todas las regiones del cerebro acompañado de un subsiguiente incremento retardado. El hecho que los cambios observados se produjeron en el número de receptores y no en su afinidad, hizo pensar a los autores que el estradiol compite por los receptores de serotonina. En humanos, que los estrógenos inducen cambios en los receptores serotoninérgicos durante el ciclo menstrual o el embarazo puede contribuir al conocimiento de la labilidad emocional asociada al ciclo menstrual y al período postparto^{120,121}.

Se ha demostrado que los estrógenos inducen un aumento de otros receptores en diferentes tejidos como son los receptores adrenérgicos en el útero¹¹⁶, los receptores de

progesterona en el cerebro¹¹⁸, y en el hipotálamo los estrógenos incrementan los receptores betaadrenérgicos y colinérgicos muscarínicos¹¹⁷. Así mismo, los descensos estrogénicos producen una hipersensibilidad a los receptores dopaminérgicos que explica quizá la mayor incidencia de disquinesias tardías en la mujer en relación con el hombre⁷².

La fluctuación de los niveles de estrógenos provocan otros cambios que pueden estar relacionados con la etiología de la migraña menstrual, como el de las prostaglandinas y su acción uterina, la liberación de prolactina y cambios en la regulación de opioides⁷².

La progesterona bloquea la inducción estrogénica que incrementa los receptores serotoninérgicos y a nivel de hipotálamo decreta la liberación de hormonas gonadotropínicas. La progesterona, y sus metabolitos, interactúa con los receptores del ácido gaba aminobutírico (GABA) y puede favorecer la ansiedad que se asocia al síndrome disfórico de la fase lútea⁷².

Las prostaglandinas inhiben la transmisión adrenérgica¹²², sensibilizan los receptores del dolor¹²³, modulan en el cerebro su sistema de control dependiente de la norepinefrina¹²⁴, descienden el umbral del dolor e incrementan la inflamación neurogénica¹²⁵. Se ha evidenciado que la infusión de prostaglandinas (IGE₁) produce migraña y dolor

abdominal¹²⁶.

Los estrógenos y la progesterona estimulan la síntesis de prostaglandinas endometriales y éstas incrementan las contracciones uterinas^{127,128}. Se conoce que las prostaglandinas endometriales están incrementadas en mujeres que tienen dismenorrea, el incremento de prostaglandinas se asocia a migrañas menstruales^{127,128}, y que los niveles plasmáticos de PGF_2 también se elevan durante el ataque de migraña¹²⁹. Biopsias endometriales, como se ha comentado con anterioridad, han demostrado una mayor proliferación arterial en mujeres con migraña¹⁰⁷. Estas observaciones soportan la conclusión de que la migraña menstrual puede ser consecuencia de la caída de estrógenos mediada en parte por las prostaglandinas⁷².

La secreción de prolactina por la glándula pituitaria anterior está bajo el control inhibitorio del hipotálamo, siendo la dopamina el mayor factor inhibitorio. Los polipéptidos vasoactivos intestinales y la angiotensina son factores liberadores de prolactina y la hormona liberadora del tiroides (TRH) es a la vez un factor liberador de prolactina y de TSH. Altos niveles de serotonina en el hipotálamo intensifican la liberación de prolactina por inhibición dopaminérgica y estimulación neuronal de TRH¹³⁰.

Los estímulos naturales como el estrés y la succión



mamaria, y los estrógenos y antagonistas dopaminérgicos elevan los niveles plasmáticos de prolactina¹³⁰. En mujeres migrañosas los niveles basales de prolactina se mantienen dentro de los rangos normales en todas las fases del ciclo menstrual; sin embargo, ante la estimulación exógena de TRH los niveles de prolactina se elevan durante el ataque de migraña^{131,132}. Los antagonistas dopaminérgicos intensifican la liberación de prolactina en el período de la fase lútea en todas las mujeres y durante todo el ciclo menstrual en mujeres con migraña menstrual^{133,134}. Esta distinción demuestra las diferencias fisiológicas entre mujeres con migraña y sus opuestas no migrañosas. La migraña menstrual no es fisiológica. Los niveles de prolactina en mujeres con migraña menstrual se mantienen dentro de los rangos normales a través del ciclo menstrual.

Durante los ataques de migraña la administración de TRH mejora la liberación de prolactina pero no de la TSH¹³². La serotonina facilita también la liberación de prolactina pero no de TSH. Esto sugiere que la liberación de prolactina y no de TSH puede ser secundaria al incremento de serotonina a nivel hipotalámico¹³². Como se ha mencionado con anterioridad, los receptores serotoninérgicos son modulados por los estrógenos y la migraña menstrual puede ser el producto de una dismodulación a nivel central de la serotonina.

La pituitaria es la principal fuente de beta-endorfinas,

que después de ser liberadas a la circulación se distribuyen por los diferentes órganos¹³⁵. Las endorfinas a nivel cerebral actúan como moduladores neuronales y se modifican por los estrógenos. En un trabajo donde se estudian las concentraciones de beta-endorfinas, gonadotropinas y esteroides ováricos durante el ciclo menstrual de la mujer sana, se demuestra un patrón cíclico de secreción de beta-endorfinas, reflejado en sangre periférica, destacando una elevación preovulatoria de los niveles de opiáceos, seguida de niveles bajos durante los días periovulatorios y con un posterior incremento durante la fase lútea, situándose la máxima concentración 24 horas antes de la menstruación¹³⁶. Sin embargo, no se ha observado que los niveles plasmáticos de endorfinas presenten cambios durante la migraña¹³⁷.

Resumiendo, el ciclo menstrual es el resultado de una cuidadosa secuencia de interacciones entre el hipotálamo, glándula pituitaria, ovario y endometrio, con las hormonas sexuales actuando como moduladoras y efectoras en cada nivel. Los estrógenos y la progesterona tienen potentes efectos en el sistema serotoninérgico central y las neuronas opioides, modulando ambas actividades neuronales y la densidad de receptores. El principal "gatillo" para la aparición de la migraña menstrual parece ser la retirada de los estrógenos más que la progesterona. Los cambios mantenidos en los niveles estrogénicos durante el embarazo (incremento) y en la menopausia (decremento) pueden resultar en cambios de

frecuencia e intensidad de la cefalea.

1.9. RELACION ENTRE MIGRAÑA Y CEFALEA POSPUNCION DURAL

Las estructuras cefálicas sensibles al dolor son el cuero cabelludo y los músculos de la cabeza y cuello, los grandes senos venosos, la duramadre de la base del cráneo, arterias durales, arterias intracerebrales, pares craneales V, VI y VIII y las raíces posteriores de los primeros nervios cervicales. Sin embargo el parénquima cerebral, epéndimo o los plexos coroideos no son susceptibles al dolor.

En general, puede afirmarse que el dolor de cabeza es el resultado de la tracción, compresión o inflamación de algunas de estas estructuras.

Se ha señalado que la dilatación de los vasos puede causar dolor en ambos tipos de cefalea. De acuerdo con el tradicional punto de vista, la migraña se caracteriza por un vasoespasma cerebral seguido de dilatación vascular, asociándose en la última fase dolor. La dilatación venosa se ha observado macroscópicamente en animales de experimentación después del drenaje de LCR¹³⁸.

La " teoría de goteo" implica que la CPPD se origina por

la pérdida de LCR a través del orificio de punción, tal que el cerebro pierde su normal "almohadillado"; resultando una presión sobre estructuras sensitivas dolorosas y la dilatación de las venas intracraneales. La pérdida del LCR se ha demostrado por diferentes métodos⁸⁻¹¹ pero no ha sido demostrado que los pacientes que mantienen pérdidas de LCR después de punciones intradurales sean más propensos a desarrollar CPPD.

En efecto, un estudio controlado llevado a cabo en este campo concluyó que la CPPD no siempre se correlacionó con descenso de la presión del LCR y que otros factores podrían coexistir¹³⁹.

Posteriormente GRANT⁴³ investigó los cambios en el volumen del LCR después de la punción intradural y su relación con la cefalea pospunción. A pesar de observar una relación entre menor volumen de LCR y CPPD, no halló diferencias significativas que confirmaran este hecho.

VILMING³⁷ en un estudio sobre 300 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 60 años, observó que la incidencia de síntomas asociados a la CPPD disminuyó con el incremento de la edad y se presentó con mayor frecuencia en la mujer comparativamente con el hombre. Además hubo un decremento en la incidencia de CPPD y sintomatología asociada en pacientes que inicialmente presentaban una presión de LCR superior a

160 mm H₂O, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas. en particular, la mayor frecuencia de CPPD se halló en mujeres jóvenes con una presión inicial de LCR más baja que en los hombres. Este autor especula si estos factores pudieran ser de naturaleza endocrina.

Ambas cefaleas, migraña y cefalea pospuncion dural, presentan dos puntos en común. Por una parte la dilatación de los vasos como mecanismo de producción; y por otra, el decremento de la frecuencia en la mujer con la edad, igualándose al hombre en la menopausia. Esta similitud puede sugerir que estas dos cefaleas puedan tener un factor común de naturaleza endocrina.

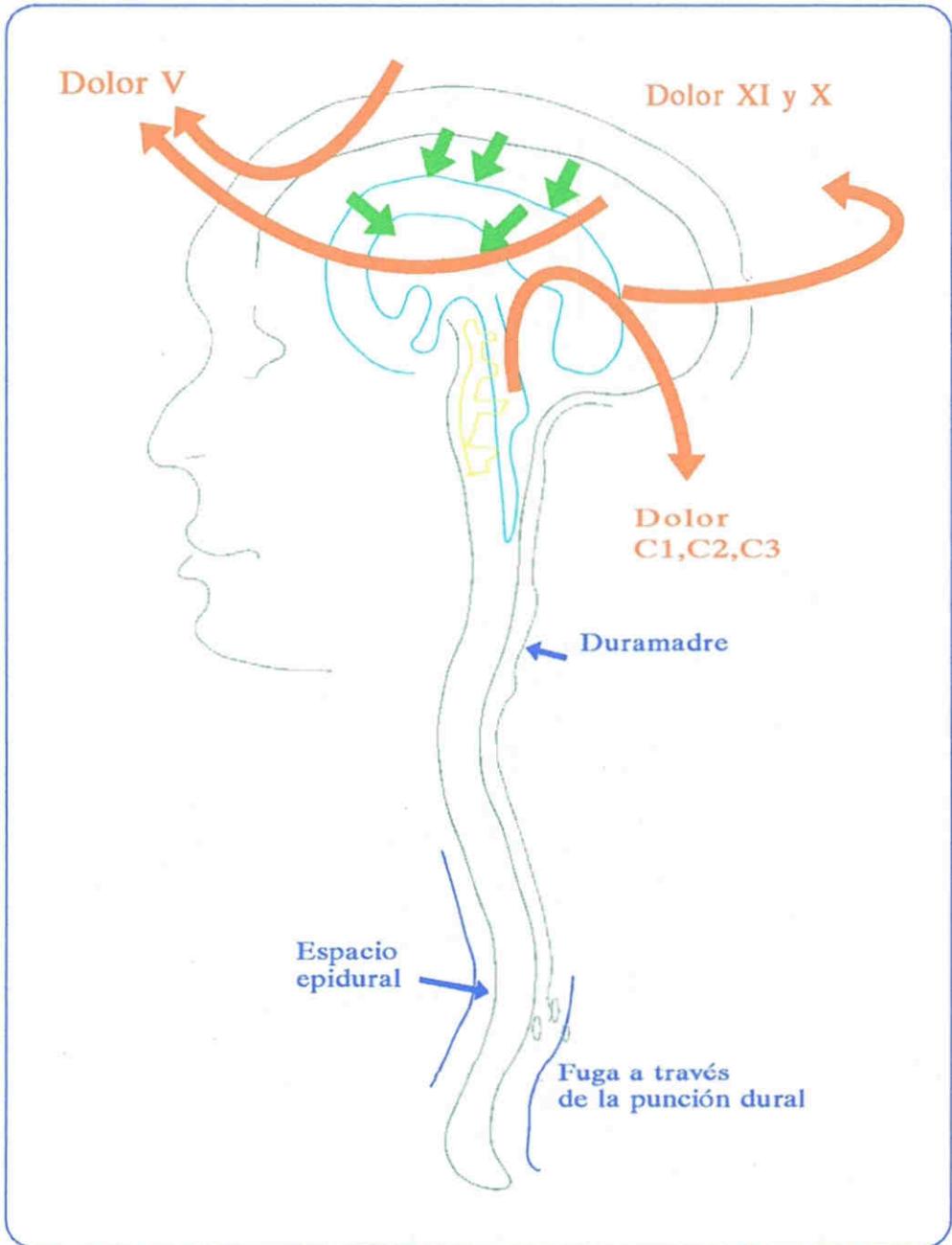


Fig. 1. Fisiopatología de la cefalea pospunción dural. La fuga del LCR hace descender el cerebro en la posición erecta (flechas verdes) tirando de los vasos intracraneales sensibles al dolor y el tentorio. El dolor producido es referido por encima del tentorio (flechas rojas) por vía del nervio trigémino (V) hacia la región frontal y hacia abajo a través de los nervios glosofaríngeo y vago (IX y X), hacia el occipucio a través de los nervios C₁-C₃ y hacia el cuello y la espalda. (Modificada de Brownridge P. The management of headache following accidental dural puncture in obstetric patients. *Anaesth Intensive Care* 1983; 11:9).

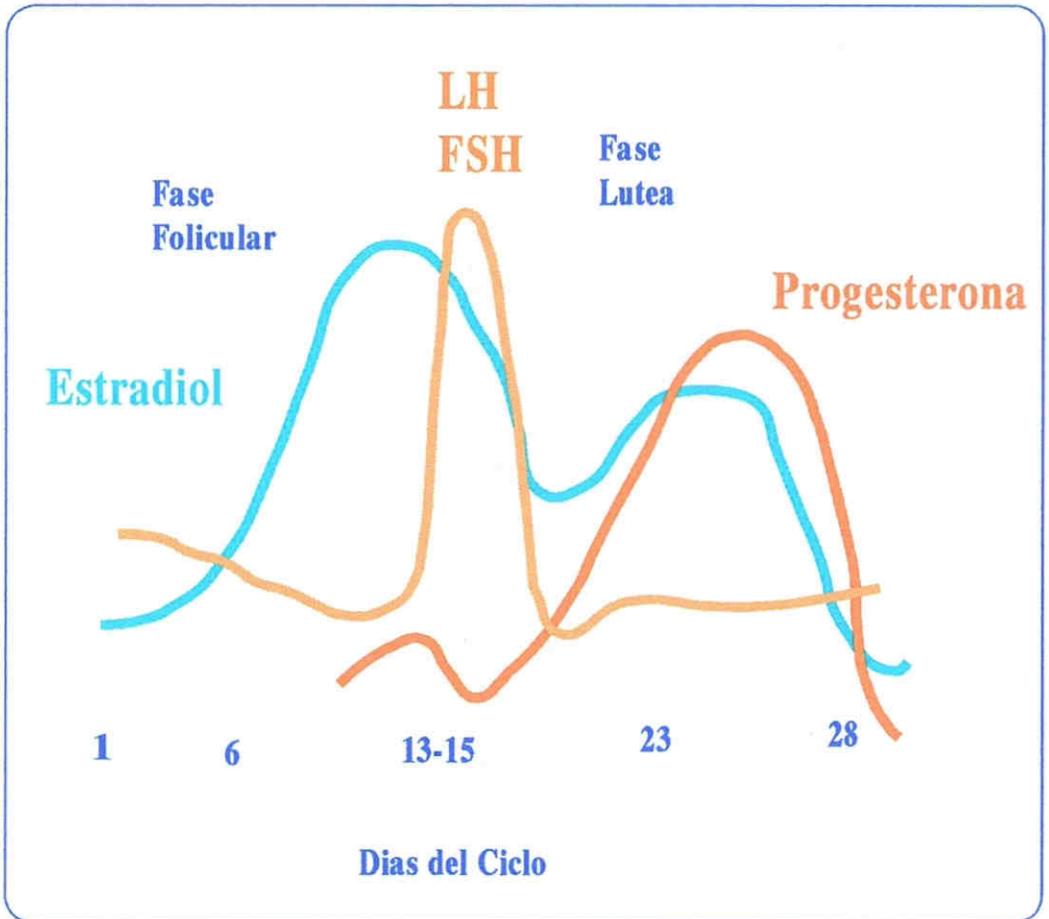


Fig. 2. Las curvas indican tipos ideales (estereotipados) de E_2 , gonadotropinas hipofisárias, y progesterona, en la circulación periférica.

2. Hipótesis de trabajo

2. HIPOTESIS DE TRABAJO.

La elevada frecuencia en la mujer de migrañas menstruales se ha relacionado con la fluctuación de los niveles estrogénicos que se produce durante el ciclo menstrual.

Hasta la actualidad no se ha estudiado la posible razón que explique la incidencia más elevada de cefalea pospunción dural que se observa en la mujer. Nosotros postulamos que el mismo mecanismo de la migraña podría verse implicado en el origen de la cefalea pospunción en la mujer fértil.

El objetivo del estudio es analizar la relación entre la aparición de **CEFALEA POSPUNCION DURAL** en la mujer y el ciclo menstrual. La **HIPOTESIS NULA** contempla que la fase perimenstrual del ciclo y las modificaciones de los niveles estrogénicos que acontecen no influyen en la aparición de **CEFALEA POSPUNCION DURAL**. Como **HIPOTESIS ALTERNATIVA** se aceptará la influencia del período menstrual en la incidencia **CEFALEA POSPUNCION DURAL**.

3. Material y método

3. MATERIAL Y METODO.

3.1. ESTUDIO PRELIMINAR: LA RELACION DE CPPD Y SEXO

En un estudio preliminar se investiga si en nuestra población la incidencia de cefalea postpunción dural es dependiente del sexo. Para ello, se realiza un estudio prospectivo, en pacientes intervenidos bajo anestesia intradural con edad igual o inferior a 55 años procedentes de diferentes servicios quirúrgicos, a excepción de las pacientes obstétricas.

En la realización de las punciones intradurales participaron diferentes adjuntos adscritos al Servicio de Anestesiología y Reanimación.

Tras la administración en el preoperatorio de soluciones Ringer Lactado 500-1000 ml ó 500 ml o de hidroxietil-almidón como hidratación intravenosa, la punción se realizó en posición de sedestación a nivel L₂-L₃ ó L₃-L₄ por vía media previa infiltración del espacio interespinoso con aguja 21G y mepivacaína al 2%. Se utilizó aguja punta de lápiz nº 24G



x 103 mm con introductor (aguja de SPROTTE, PAJUNK, comercializada por GRIFOLS) siendo detectada la entrada en el saco dural por la salida libre de LCR.

Se administraron diferentes anestésicos tanto en su forma hiperbárica como isobárica, seleccionados con arreglo a la intervención a la que el paciente era sometido.

A los pacientes se les informó de la posibilidad de deambular una vez desaparecido el bloqueo motor. A las 48 horas del postoperatorio se les visitó y realizó una encuesta que incluía conocer antecedentes de cefalea, inicio de deambulación, y si en la actualidad presentaban cefalea. Si el paciente refería cefalea, el anestesiólogo que realizaba la visita valoraba si ésta reunía criterios de CPPD o características diferentes. Si el paciente no había deambulado, era visitado de nuevo a las 72 horas. Todas estas visitas fueron realizadas únicamente por tres anestesiólogos, incluido el doctorando.

Criterios de Cefalea Pospunción Dural:

Se consideró cefalea pospunción dural cuando reunía los criterios definidos por DRIESSEN¹⁴⁰:

- a) Presentarse después de la movilización.
- b) De localización occipital y/o frontal.
- c) Agravada por la posición erecta o sentada y aliviada en el decúbito supino.

d) Aquella que se acompañaba de acúfenos, vómitos, rigidez de nuca y trastornos visuales.

En aquellos pacientes que presentaron cefalea pospunción dural se cuantificó su intensidad según los criterios de JONES¹⁴¹:

a) Leve si no interfiere la actividad normal del paciente.

b) Moderada si necesita decúbito supino periódicamente para alivio del dolor.

c) Severa si precisa decúbito supino mantenido y tratamiento analgésico intenso.

A los pacientes se les clasificó según las edades, para poder analizar la distribución de las cefaleas pospunción que se presentaran. Esta clasificación se realizó de 10 en 10 años.

Se analizó la incidencia de CPPD y su posible relación con el sexo. Se estudiaron otros factores como la edad, anestésico local, inicio de deambulación e historia previa de cefaleas que pudieran relacionarse con la cefalea pospunción dural.

El análisis estadístico se efectuó mediante análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas y prueba de X^2 y de Fischer para el tratamiento de las variables

cualitativas, presentando valor estadísticamente significativo para $P < 0,05$.

Los valores se expresan como media y desviación estándar.

Todos los datos fueron procesados por una base de datos Dbase III Plus. El estudio estadístico se realizó con el programa Statgraphics 5.0.

Se estudiaron en un período de 12 meses 611 pacientes, 247 mujeres y 364 hombres, de edades comprendidas entre los 15 y 55 años. La edad media de la población total fue de $35,4 \pm 11$ años ($35,5 \pm 10$ para la mujer y $35,4 \pm 11$ para el hombre, tabla II).

El estado físico siguiendo la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA) fue ASA I en 170 pacientes, ASA II en 391 y ASA III en 50 pacientes (gráfico 1). Su distribución según el sexo se representa en la tabla II.

La distribución de los pacientes por grupos de edad y sexo se expone en la tabla III.

La bupivacaína isobárica fue el anestésico más utilizado (52,6%), seguido de bupivacaína hiperbárica (33,8%) y de

mepivacaína (13,6%) como queda reflejado en el gráfico 2.

Deambularon dentro de las primeras 24 horas el 75% de los pacientes (gráfico 3).

Las mujeres presentaron historia previa de cefaleas en un 35% y este antecedente se presentó en el 15% de los hombres (tabla II).

Se objetivaron 29 cefaleas de características diferentes a la cefalea pospunción dural en la mujer (11.7%) y 7 en el hombre (2%).

Se registraron en total siete cefaleas que correspondieron a los criterios de Driessen. Sólo se presentó una cefalea en el sexo masculino en un paciente de 16 años. Las seis cefaleas que se presentaron en el sexo femenino representó una incidencia de 2,4%; y la edad media de la mujer con cefalea fue 42 ± 7 años. La distribución de las cefaleas pospunción por edad y sexo figura en el gráfico 4.

En dos pacientes se presentó la cefalea dentro de las primeras 24 horas, entre 24 y 48 horas en tres y sólo se presentó una cefalea a las 72 horas.

Cinco enfermos refirieron la cefalea de intensidad leve (dos manifestadas sólo en el interrogatorio, sin relacionarla

con la anestesia), dos la refirieron de intensidad moderada y no se presentó ninguna de intensidad severa.

Tres cefaleas se resolvieron en 24 horas y otras tres a las 48 horas, y sólo una paciente presentó cefalea de cinco días de evolución.

Todas las cefaleas se trataron con aporte de líquidos, reposo en decúbito y metamizol magnésico.

Se presentó homogeneidad entre el sexo de los pacientes en cuanto a edad, anestésico utilizado e historia previa de cefaleas.

Se confirmó que la presencia de CPPD es superior en el sexo femenino, con una diferencia estadística significativa de $p= 0,03$.

Las diferentes edades, antecedentes de cefalea, anestésico administrado y su baricidad, inicio de deambulaci3n y cirugía, no se relacionaron con CPPD.

3.2. PACIENTES Y TECNICA ANESTESICA

3.2.1. Selección de pacientes:

Al no conocer si factores como el tratamiento con anticonceptivos, ciclos irregulares en mujeres en edad reproductiva o premenopáusicas pueden influir en la incidencia de CPPD, en un inicio se incluye el seguimiento a todas las mujeres no menopáusicas con edad inferior a 50 años y sometidas a anestesia intradural con conocimiento de la fecha del último ciclo menstrual.

Sin embargo, el estudio se diseña para analizar la incidencia de CPPD en la mujer con ciclo menstrual regular.

Los criterios que se siguieron para seleccionar a las pacientes, fueron los siguientes:

Criterios de inclusión

- 1°- Edad comprendida entre 15 y 50 años.
- 2°- Conocer el inicio del último ciclo menstrual.
- 3°- Todo proceso quirúrgico realizado bajo anestesia intradural.
- 4°- Punción intradural con aguja punta de lápiz n°24G de SPROTTE.

5°- Cirugía que permitiera la deambulación de la paciente dentro de las primeras 72 horas del posoperatorio.

Criterios de exclusión

1°- Tratamiento con anticonceptivos orales en los 60 días anteriores a la realización de la anestesia intradural.

2°- Intervención: histerectomía total.

3°- Ciclos menstruales más cortos de 24 días o superiores a 35 días.

4°- Gestación o postparto.

Se indagó en las pacientes por:

a) Historia previa de cefaleas dentro o fuera del período menstrual.

b) Día de inicio de la última menstruación.

c) Ingesta de café superior a dos tazas/día.

d) Ingesta de alcohol superior a 20 g/día.

e) Tabaquismo: paciente fumadora de más de 10 cigarrillos al día.

3.2.2. Técnica anestésica:

La punción intradural se realizó, previa hidratación con Ringer lactado 500 ml, en sedestación y en la línea media, previa infiltración con aguja n° 21G y mepivacaína al 2%. La aguja de punción fue siempre la aguja atraumática " punta de lápiz" del n° 24G x 103 mm con introductor n° 22G (aguja de SPROTTE, PAJUNK, comercializada por GRIFOLS).

En relación con la punción se consideró para posterior análisis el nivel de punción, número de punciones practicadas, anestésico administrado, baricidad, dosis y volumen, líquidos totales administrados y pérdidas sanguíneas mayores a 500 ml.

3.2.3. Visita posoperatoria:

A las 24-48 horas se visitó a las mujeres para conocer el momento de inicio de deambulación, la presencia o no de cefalea y sus características. Si no habían deambulado, se les visitó de nuevo a las 48-72 horas. Con el fin de conocer si la punción se realizó 1 ó 2 días antes del inicio de la menstruación, en aquellas pacientes que se hallaban en el vigésimo primer día o posterior del ciclo menstrual se efectuó un seguimiento en sala de hospitalización o en su domicilio telefónicamente.

La cefalea pospunción dural se definió según los criterios de DRIESSEN¹⁴⁰. La intensidad de la cefalea se valoró según los criterios de JONES¹⁴¹. Ambos criterios se han definido en el trabajo preliminar.

Las pacientes se clasificaron según el ciclo menstrual en dos períodos diferentes A y B:

A.- Desde dos días antes del inicio de la menstruación hasta el 7° día del ciclo menstrual (período definido como

perimenstrual).

B.- Desde el 8° día del ciclo menstrual hasta inicio del período perimenstrual (período definido como posmenstrual). Dentro de este período a la vez se subdividió en otros dos períodos:

1B.- Desde el 8° hasta el 20° día del ciclo menstrual (período definido de predominio estrogénico).

2B.- Desde el 21° día hasta el inicio del período perimenstrual (período definido de predominio progesterónico).

3.3. ESTUDIO HORMONAL

Se acepta que la frecuencia elevada de migrañas en la mujer comparada con el hombre está relacionada con las hormonas estrogénicas. Se conoce que la caída de los niveles estrogénicos en el período premenstrual desencadena diferentes mecanismos que favorecen la alta incidencia de estas migrañas durante el período perimenstrual.

Por ello se decidió realizar un estudio hormonal en todas las mujeres que presentaran cefalea pospunción dural y en un grupo control, para valorar si existen diferencias en los niveles de hormonas femeninas entre mujeres con cefalea y aquellas que no la presentan.

Así, cuando la paciente presentó cefalea pospunción, se practicó un estudio hormonal que comprendió estradiol, FSH, LH, progesterona y prolactina. Los valores obtenidos de estas mujeres se compararon con un grupo control, de forma que se efectuaron dos controles por cada cefalea pospunción dural.

El análisis hormonal se realizó mediante:

Fluoroinmunoensayo por tiempo de resolución.

Con autoanalizador AutoDELFIA™.

Casa comercial: WALLAC.

3.4. GRUPO CONTROL

Dependiendo de la edad y día del ciclo menstrual en que se encontraba la mujer que presentaba CPPD, se seleccionaron las dos mujeres siguientes, dentro de los criterios de inclusión, que reunieran las mismas características de edad y día del ciclo menstrual:

1) Criterios de edad. Se clasificaron a las mujeres por edades comprendidas entre:

- a) - 15 a 20 años
- b) - 20 a 40 años
- c) - > 41 años

2) Criterios del ciclo menstrual. Se dividieron los días del ciclo menstrual de cinco en cinco días :

- a) Día 0 a 5°.
- b) Día 6° a 10°.
- c) Día 11° a 15°.
- d) Día 16° a 20°.
- e) Día 21° a 25°.
- f) Día 26° a dos días precedentes de la menstruación.

Ejemplo: Si una mujer de 32 años en el 12° día del ciclo presenta CPPD, los dos controles se eligen en las dos siguientes mujeres que son sometidas a anestesia intradural, con edades comprendidas entre 20 y 40 años y comprendidas entre el 11° y 15° día del ciclo menstrual y que no presenten cefalea pospunción.

3.5. ANALISIS ESTADISTICO

Para analizar la relación de la punción intradural con la cefalea pospunción, las variables estudiadas fueron:

- 1°- Nivel lumbar de punción.
- 2°- Número de punciones realizadas.
- 3°- Anestésico administrado.
- 4°- Inicio de deambulaci3n.

En relaci3n con las pacientes, se compar3 el 3ndice de masa corporal (Kg/m^2), los niveles hormonales y la relaci3n de estr3geno/progesterona de las mujeres con CPPD y las pacientes control.

Se analiz3 la edad, h3bitos t3xicos y la historia de cefaleas menstruales o no menstruales en relaci3n con la existencia de CPPD.

3.6. ESTUDIO ESTADISTICO

El estudio estadístico se realizó con análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas, Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas. Los niveles hormonales se analizaron mediante el test de U de Mann-Whitney (prueba no paramétrica).

Se consideró significativa una $P \leq 0,05$.

Los resultados se exponen en media y desviación estándar.

Todos los datos fueron registrados en la base de datos Dbase III Plus y tratados posteriormente con el programa de estadística Statgraphics 5.0.

3.7 INFORMACION Y CONSENTIMIENTO DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes de ambos estudios, después de ser informados de la técnica anestésica, aceptaron su realización.

Las mujeres del grupo de hipótesis de trabajo fueron informadas del estudio, y aquellas en quienes fue necesario realizar estudio hormonal, éste se realizó previo consentimiento de la paciente.

4. Resultados

4. RESULTADOS.

4.1. PACIENTES Y TECNICA ANESTESICA

4.1.1. Exclusiones:

Durante este período de tiempo se perdió el seguimiento a seis mujeres por ser dadas de alta en el mismo día de la cirugía y no poderse localizar telefónicamente.

Se excluyó una mujer que presentó CPPD por punción dural con el introductor de la aguja de punción y otra mujer por obesidad mórbida y gran dificultad de la punción.

Una paciente no tenía conocimiento de la fecha del último ciclo menstrual. Otra mujer, sin conocimiento previo, resultó estar embarazada.

4.1.2. Inclusiones:

Se visitó en el posoperatorio a 217 pacientes con las características siguientes:

- a) 160 con ciclos regulares.
- b) 16 en tratamiento con anticonceptivos.
- c) 41 con ciclos irregulares o premenopáusicas.

4.1.3. Análisis de la incidencia de CEFALEA POSPUNCIÓN DURAL en las mujeres con ciclos menstruales regulares

Se valoraron 160 mujeres, cuya edad media fue de 33,7±10 años. Las características demográficas de talla y peso se exponen en la tabla IV.

El 50% de las mujeres se valoraron ASA I y el 44% ASA II. Referían antecedentes de cefaleas el 52,8%. De estas cefaleas en 35 mujeres se presentaban sólo durante el período menstrual, 24 fuera de este período y 23 durante todo el ciclo. En relación con los hábitos tóxicos el 57% eran consumidoras de café, el 34% de tabaco y sólo el 8% consumían alcohol. Todos estos datos figuran numéricamente en la tabla IV.

La distribución de las mujeres según los períodos en que se dividió el estudio fue (gráfico 5):

A.- Período perimenstrual: 57 pacientes.

B.- Período posmenstrual: 103 "

1B.- Período estrogénico: 75 pacientes.

2B.- Período progesterónico: 28 "

Cirugía:

El 56,4% de las pacientes fueron intervenidas en cirugía programada. A sesenta y seis mujeres se les realizó diferentes procesos quirúrgicos por el servicio de cirugía, cincuenta y una por el servicio de ginecología y cuarenta y tres por el servicio de traumatología. La distribución queda reflejada en el gráfico 6. La media del tiempo quirúrgico de las intervenciones fue de 57,9±51 minutos.

Las pacientes iniciaron la deambulaci3n en el 82,5% en el primer d3a.

T3cnica anest3sica:

Las punciones se realizaron a nivel del espacio L₃-L₄ en el 68,5 % de las anestesis y en el 71 % se consigui3 la ca3da libre de l3quido cefalorraquideo en el primer intento (gr3fico 7 y 8).

El anest3sico administrado fue hiperb3rico en el 71,8% de las punciones y la bupivaca3na fue utilizado en el 91,8% de las anestesis (gr3fico 9).

4.2. CEFALEA POSPUNCIÓN DURAL

Ninguna mujer del apartado b o c presentó cefalea pospunción dural.

Se observaron un total de 7 cefaleas con características de CPPD, que representa una incidencia del 4,3%. La edad media de presentación fue de 32,5±8 años. Cinco de las mujeres que desarrollaron CPPD, referían antecedentes de cefaleas. Sólo cuatro tomaban café, dos alcohol y tres eran fumadoras. Estos datos figuran en la tabla V.

Una cefalea pospunción dural se registró en el período perimenstrual y 6 en el período posmenstrual. Estas seis cefaleas posmenstruales se distribuyeron 3 en la fase estrogénica (4% de las pacientes de este período) y 3 en la progesterónica (10,7%) (gráfico 10).

Las cefaleas se caracterizaron por iniciarse todas en las primeras 24 horas del posoperatorio. Cuatro se valoraron de intensidad moderada y remitieron a los tres días; dos fueron valoradas como leves con una duración de uno y dos días, y sólo una se valoró de intensidad severa respondiendo

totalmente al tratamiento a los cinco días. Todas fueron tratadas con fluidoterapia, reposo en cama y analgésicos menores (metamizol magnésico) y se llevó a cabo un seguimiento de la paciente hasta su resolución.

Se observaron 26 cefaleas de características diferentes a la cefalea pospunción dural (16,2%).

En la tabla V figura las características demográficas, hábitos tóxicos y datos de la intervención quirúrgica de todas las pacientes.

Se realizaron 14 controles correlativamente con la aparición de las siete cefaleas pospunción observadas. En la tabla VI se expone en las unidades correspondientes a cada hormona, los niveles plasmáticos de estradiol, progesterona, FSH, LH y prolactina de las mujeres con CPPD y el grupo control.

4.3. ESTUDIO ESTADISTICO

En relación con las mujeres, el análisis estadístico no presentó diferencia significativa al comparar la edad de las pacientes con CPPD y aquellas que no la presentaron. Tampoco difirieron en el resto de las características demográficas o en relación con los hábitos tóxicos y antecedentes de cefalea (tabla V).

En relación con la cirugía, no hubo diferencias en la incidencia de cefalea pospunción entre cirugía programada o de urgencia y especialidades. Los tiempos quirúrgicos y el aporte de fluidoterapia fueron similares (tabla V).

En cuanto a **la técnica anestésica y posoperatorio**, la cefalea pospunción dural no se relacionó con número de punciones, lugar de punción o inicio de deambulación.

La administración de lidocaína presentó significativamente mayor incidencia de cefalea ($p=0,001$), no influyendo la baricidad del anestésico o el volumen administrado.

En relación con EL CICLO MENSTRUAL, motivo de la hipótesis de trabajo, no se presentaron diferencias entre el período perimenstrual y posmenstrual, confirmandose la hipótesis nula ($p=0,4$).

La distribución de las cefaleas en las fases en que nosotros dividimos el ciclo menstrual, figura en el gráfico n° 10. Dentro del período B (posmenstrual), aunque se presentaron tres cefaleas en cada división, la incidencia fue mayor para el período 2B (10,7%) comparativamente con el 1B (4%). Estas diferencias no resultaron significativas ($p=0,4$).

Los valores analíticos de las diferentes hormonas, tanto para el grupo control como para las portadoras de CPPD, se correspondieron con la cronología del ciclo menstrual. Estos niveles hormonales tampoco presentaron diferencias significativas entre las mujeres con cefalea pospunción y los controles.

La historia de cefaleas menstruales y los hábitos tóxicos tampoco se relacionaron con el desarrollo de CPPD.

Tabla II

Características demográficas del estudio preliminar

	Mujer	Hombre
	n=247	n=364
Edad (años)	35.5±10	35.4±11
ASA I/II/III	68/159/20	102/232/30
Historia Cefaleas (n)	87	55

Distribución homogénea. Datos expresados en número de mujeres, media y desviación estándar.



Tabla III.

Distribución según edad y sexo.

Edad (años)	15-24	25-34	35-44	45-55	Total
Mujer (n)	48	70	68	61	247
Hombre (n)	91	86	84	103	364
Total (n)	139	156	152	164	611

Sin diferencias significativas

Tabla IV
Características demográficas

Mujeres (n)	160
Edad (años)	33,7±10
Talla (cm)	157±20
Peso (kg)	67,2±19
ASA I/II/III	80/72/8
Antecedentes de cefaleas (n)	82 (52,8%)
Cefalea menstruales	35 (42,5%)
Cefaleas no menstruales	24 (29,5%)
Ambas cefaleas	23 (28%)
Consumo de alcohol (n)	12 (8%)
Consumo de tabaco (n)	55 (34%)
Consumo de café (n)	91 (57%)

Datos expresados en media y desviación estándar, número y porcentaje de pacientes.

Tabla V

Características demográficas, hábitos tóxicos y datos de la cirugía en las mujeres que presentaron CPPD y el resto de las pacientes.

	CPPD	no CPPD
	n=7	n=153
Edad (años)	32,5±8	33,8±9
Talla (cm)	161,8±6	156±21
Peso (kg)	63,3±14	67,1±19
IMC	24,2±7	25,1±3
ASA I/II/III	3/5/0	77/67/8
Consumo de alcohol (n)	2	10
Consumo de tabaco (n)	3	52
Consumo de café (n)	4	87
Antecedentes de cefaleas (n)	5	77
Cefaleas menstruales (n)	2	33
Cefaleas no menstruales (n)	1	23
Ambas cefaleas (n)	2	21
Cirugía P/U	6/1	84/69
Tiempo quirúrgico (min)	47±23	58,3±52
Fluidoterapia (ml)	1042±435	867±551
Anestésico volumen (ml)	2,35±0,8	2,05±0,8

No se observaron diferencias significativas $P > 0,05$.
 Todos los valores se expresan en media, desviación estándar y número de pacientes.

IMC= Índice de masa corporal, solo en las mujeres control.
 U/P= Cirugía programada o urgente.

Tabla VI

Niveles hormonales de las mujeres con CPPD y control

	CPPD n=7	Control n=14
Estradiol (pg/ml)	66,8±5	55,9±3
Progesterona (nmol/l)	9,6±12	9,4±10
FSH (U/L)	5,8±3,6	4,2±3
LH (U/L)	7,2±7	7±8
Prolactina (ng/ml)	24,3±3	25±3
Estradiol/Progesterona	36,1±6	16,9±14

No se observaron diferencias significativas. Todos los valores se expresan como media y desviación estándar.

Características demográficas del estudio preliminar

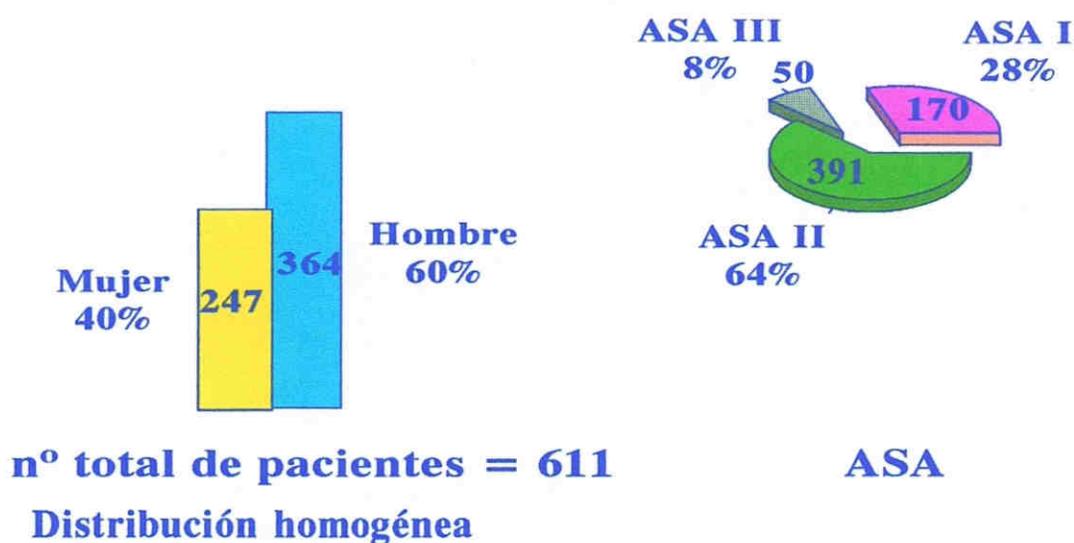


Gráfico nº 1

Estudio preliminar Anestésico Local

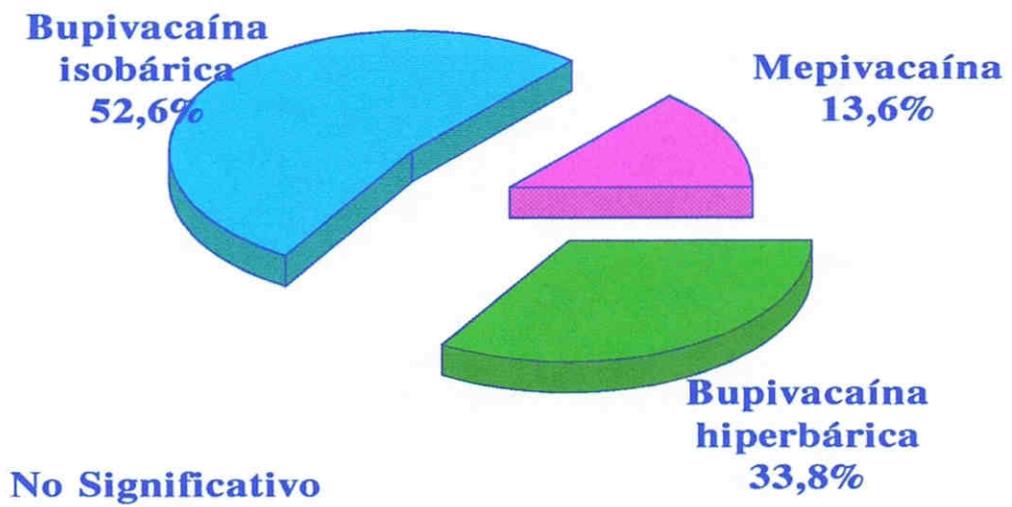


Gráfico nº 2

Estudio preliminar Deambulaci3n

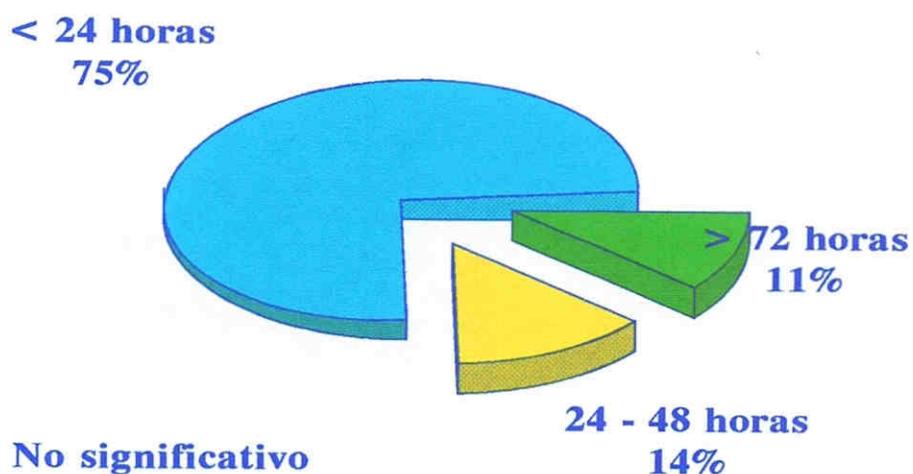
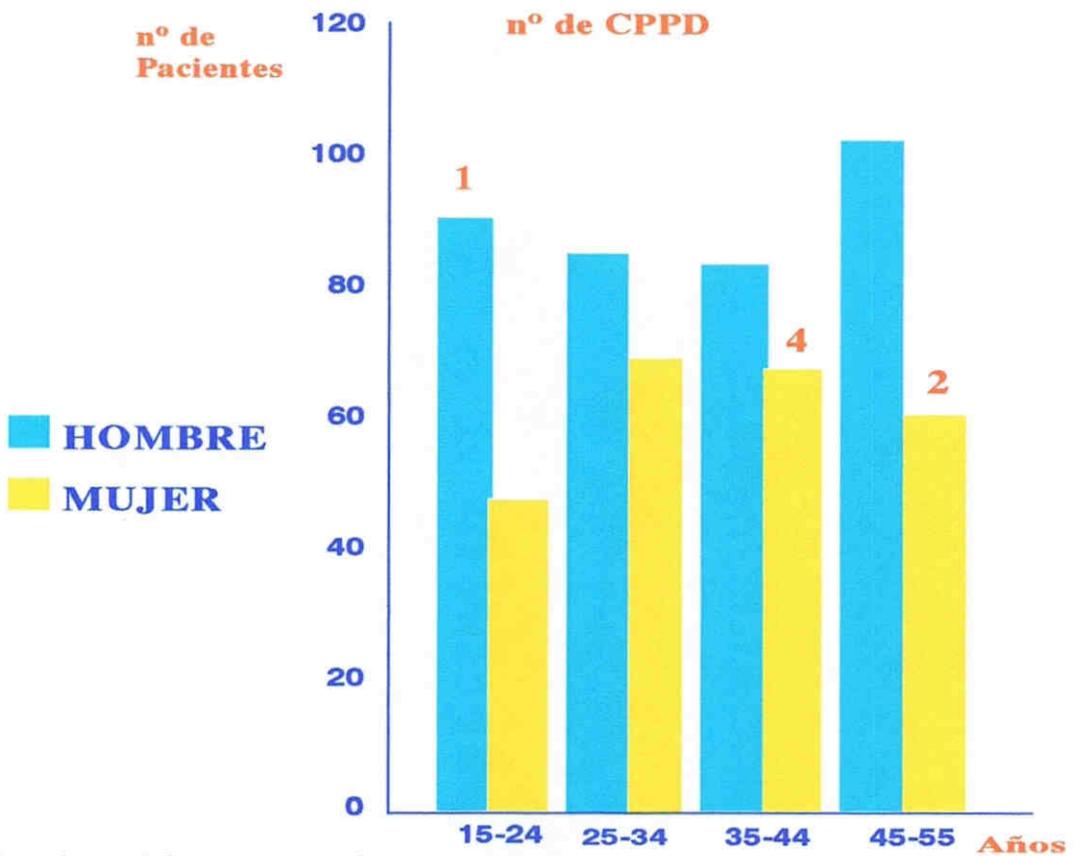


Gráfico nº 3

Estudio preliminar CPPD y Sexo



Distribución homogénea: edad y sexo
CPPD $p=0,03$

Gráfico nº 4

Distribución de las mujeres en los diferentes períodos del ciclo

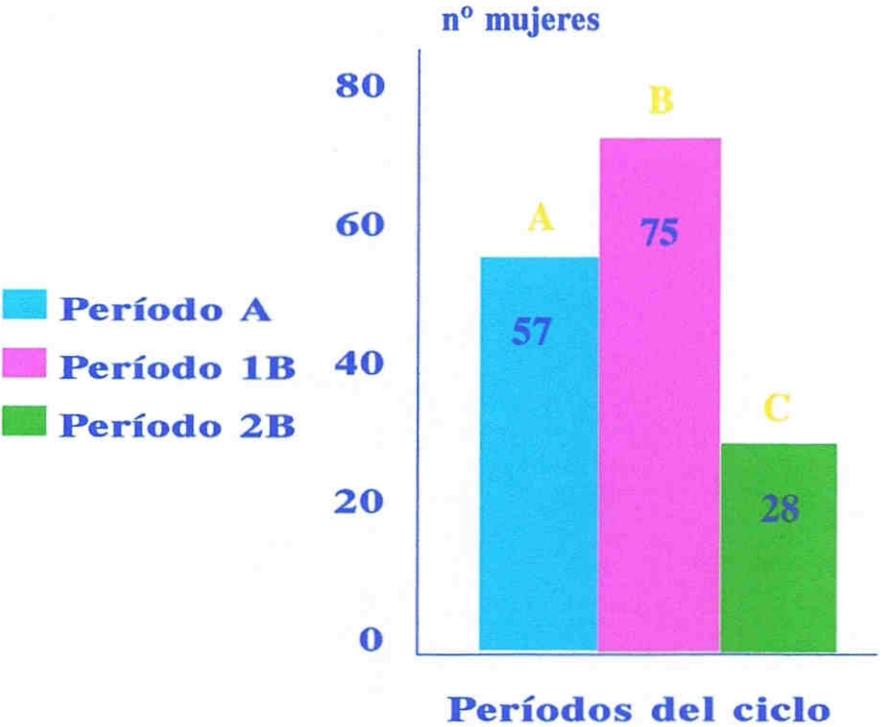
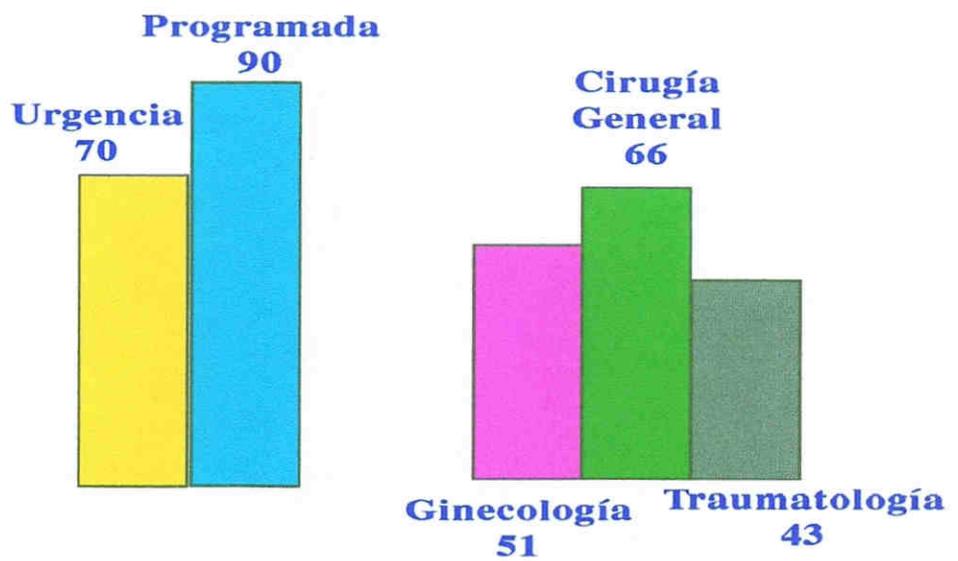


Gráfico nº 5

Servicios quirúrgicos Carácter de la Cirugía



Tiempo quirúrgico $57,9 \pm 51$ min

Gráfico nº 6

Nivel de Punción

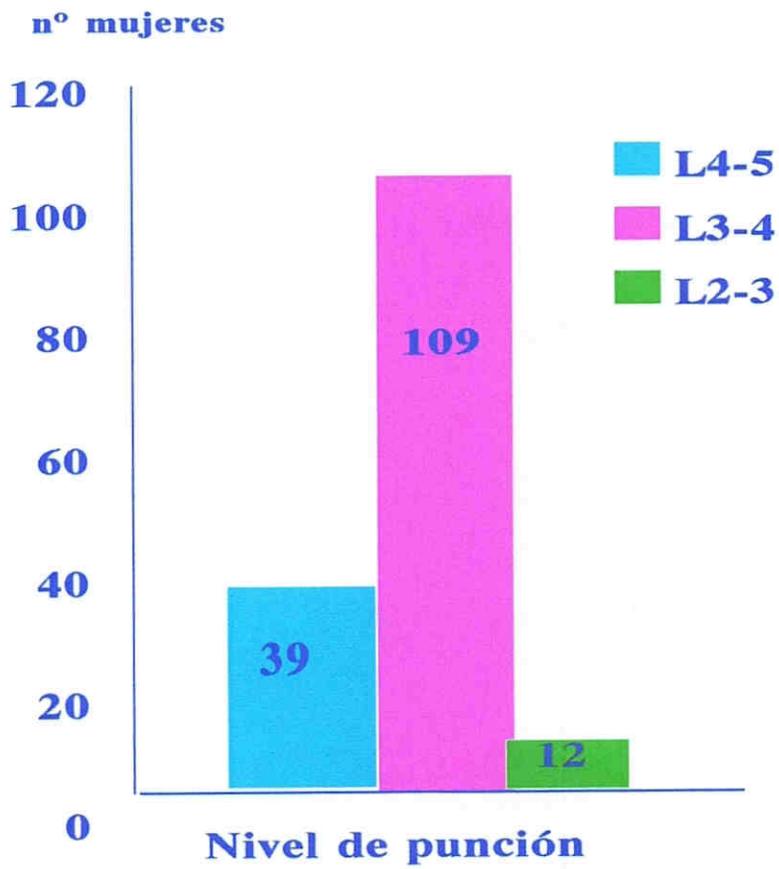


Gráfico nº 7

Nº de Punciones

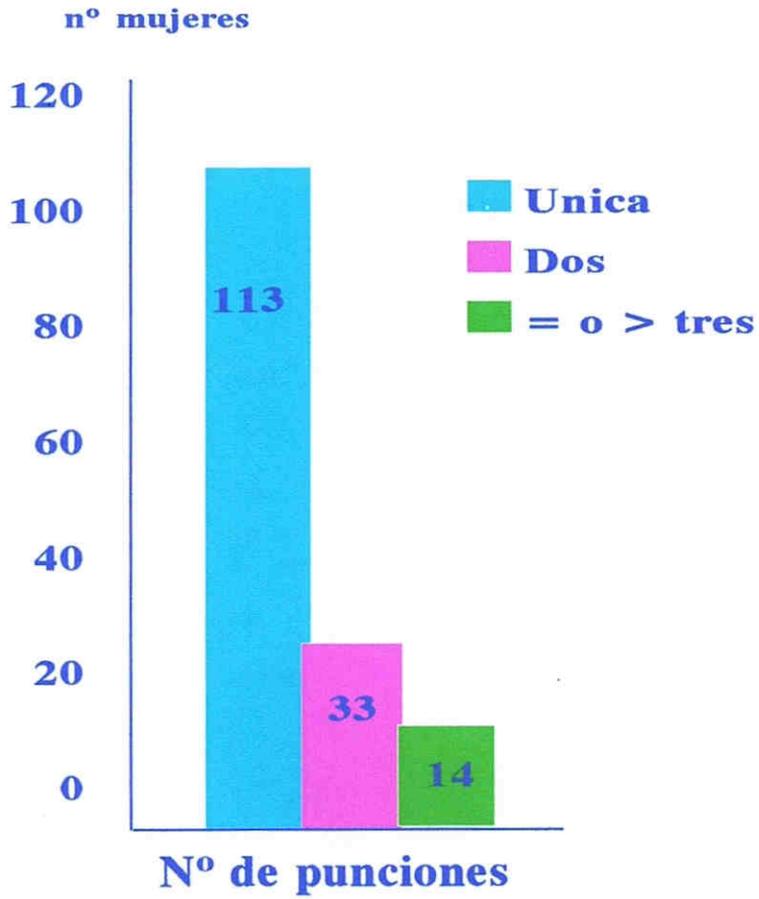


Gráfico nº 8

Anestésico Local

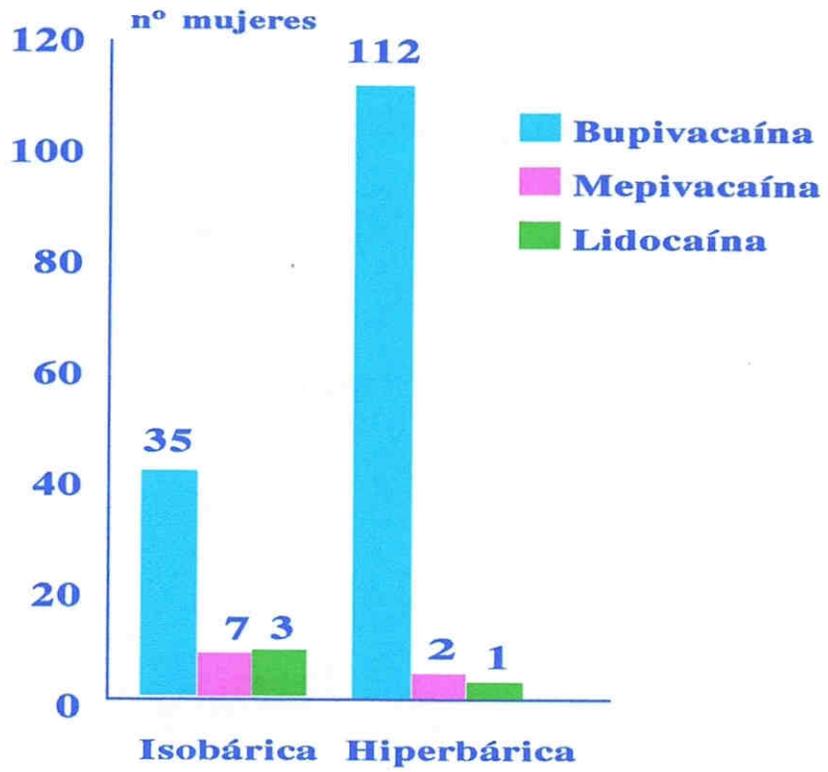


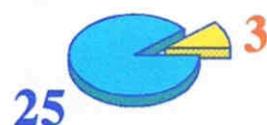
Gráfico nº 9

CPPD en las diferentes fases del ciclo menstrual

del -2 día antes al 7º día del ciclo.



del 21º día a 2 días antes del ciclo



del 8º día al 20º día del ciclo

No significativo

Gráfico nº 10

5. Discusión

5. DISCUSSION.

Una de las principales objeciones para la práctica de la anestesia intradural, tanto por el anesthesiólogo como por el paciente, ha sido el miedo a la cefalea pospunción dural como complicación de la técnica.

Están descritos una gran diversidad de factores que influyen en la aparición de CPPD: edad, sexo, calibre de la aguja, dirección del bisel y ángulo de penetración, anestésico, hidratación, factores psicológicos, historia previa de cefaleas y la destreza del personal que realiza la punción. Ante tal variedad de factores, es difícil establecer comparación entre los resultados de las distintas publicaciones.

La incidencia de CPPD a la que se hace referencia en pacientes con edades inferiores a 50 años ha sido muy amplia, desde un 1% en estudios utilizando agujas de pequeño calibre, como al 30-40% con agujas de calibre igual o superior a 25G^{12,13,15,16,37,41,71}.

Con los nuevos diseños de las agujas de punción tipo

WHITACRE o SPROTTE, la frecuencia de CPPD se ha reducido a porcentajes que han minimizado el temor a que el paciente desarrolle cefalea pospunción dural y que ésta no sea una objeción a la hora de optar por la anestesia intradural^{20-24, 55, 56, 69}. Se coincide en la opinión de que los resultados observados con las agujas atraumáticas, son consecuencia de una mayor separación y un menor número de fibras seccionadas de la duramadre. Esta conclusión se ve refrendada por el trabajo de READY⁶¹ realizado en modelos humanos de duramadre y con agujas de diseños y calibres diferentes.

En la situación actual, al poder controlar la aguja de punción, considerado el factor más importante implicado en el desarrollo de la cefalea pospunción, se tiene la posibilidad de analizar más exhaustivamente otros factores que pueden predisponer a su aparición como son la edad y el sexo.

Tanto en el estudio preliminar como en la hipótesis de trabajo, la incidencia de cefalea pospunción dural, 1,1% y 4,3% respectivamente, no difiere de los resultados publicados con agujas de SPROTTE y WHITACRE.

Nosotros no coincidimos con algunos autores sobre la edad media de presentación de CPPD. BENZON, KORTUM y KAUKIEN²⁸⁻³⁰ definen la edad de mayor riesgo la comprendida entre 20 y 29 años. En el estudio preliminar, donde el número de pacientes fue mayor, la edad media de cefalea en la mujer

fue de 42,7 años, sin diferencia significativa con la edad del total de los pacientes. En la hipótesis de trabajo disminuye la edad media de aparición de CPPD (32,5 años), probablemente como consecuencia de reducir por debajo de 50 años la selección de las mujeres y excluir mujeres menopáusicas. Al ser la edad media de las mujeres en ambos trabajos similares (35,5 y 33,7 años) se podría deducir que el riesgo de desarrollar cefalea pospunción es mayor a partir de los 30 años. Así nosotros coincidimos con FLAATTEN³¹, quien también observa una mayor frecuencia de CPPD entre los 30 y 40 años seguido de los 40 a los 50 años.

Un estudio retrospectivo de VANDAM y DRIPPS³² demostró que la mujer presentaba el doble de CPPD que el hombre, y posteriormente en el año 1982, DRIPPS³⁵ ratifica estos resultados. No todos los autores han coincidido en este punto; hay trabajos que siguen obteniendo incidencias de CPPD similares en ambos sexos^{12,13,18,59,142}. Los resultados publicados sobre el mayor riesgo de cefalea pospunción en el sexo femenino, se han obtenido de estudios en poblaciones heterogéneas, no diseñados específicamente para analizar este factor, y con tamaños muestrales con escasa capacidad de detectar diferencias significativas.

Nuestros resultados preliminares coinciden con los de otros autores en la incidencia de cefalea que presenta la aguja " punta de lápiz" n° 24G de SPROTTE. Además observamos

que el sexo femenino es una condición que favorece la aparición de CPPD ($p=0,03$).

Sólo se ha sugerido la edad inferior a 40 años y la gestación como causa que justifique la predisposición de la mujer a la CPPD. Creemos que se podría descartar la edad como factor predisponente, al haber analizado una población de hombres y mujeres distribuidos homogéneamente por edades.

En este estudio nos hemos encontrados con dos dificultades. Por una parte, hoy día al representar la CPPD una complicación de baja incidencia, el análisis de factores predisponentes precisa del seguimiento de un amplio número de pacientes. Por otra parte, no disponemos de estudios que investiguen la incidencia de la cefalea pospunción dural y el sexo específicamente, así como los factores que puedan influir en su desarrollo. Por todo ello no podemos contrastar nuestros resultados al no haber publicaciones al respecto; sólo podemos apoyarnos en las investigaciones que relacionan hormonas sexuales, serotonina, sustancia P y su implicación en la migraña, descritas en la bibliografía.

Recientemente NAKANO¹⁴³ investiga los niveles de sustancia P y serotonina plaquetaria entre mujeres migrañosas y normales. Este autor observó una mayor concentración de sustancia P y menores niveles de serotonina en las primeras, con una relación mayor sustancia P/serotonina. Su conclusión

es que la sustancia P liberada cerca de las terminaciones del nervio trigémino pudiera causar migraña a través de una acción directa sobre los vasos, o por liberación de serotonina de las plaquetas.

SOLOMON et al.¹⁴⁴ estudian la hipersensibilidad a la sustancia P como posible etiología de la cefalea pospunción dural, argumentando que el origen de la cefalea pudiera ser la liberación de sustancia P en pacientes con una hipersensibilidad a ella, y con predisposición a cefaleas. En su trabajo observan que la punción lumbar produce liberación de sustancia P, sin embargo los niveles plasmáticos como en LCR, fueron significativamente menores en pacientes que sufrieron CPPD. Los antecedentes de cefalea crónica no influyeron en los resultados.

El estudio de SOLOMON se basa en trabajos previos de ARAKI¹⁴⁵ y ALMAY¹⁴⁶ que informaron de los bajos niveles plasmáticos de sustancia P en pacientes migrañosas y en el LCR en pacientes con dolor crónico respectivamente, comparándolos ambos con grupos control. También se ha observado en pacientes migrañosas su elevación durante el ataque en relación con los niveles basales^{145,147,148}.

Los bajos niveles de sustancia P en el dolor crónico y en la cefalea pueden reflejar un estado de hipersensibilidad.

La sustancia P, además del efecto directo nociceptivo, también puede modular a los receptores de varios neurotransmisores¹⁴⁹. La sustancia P es importante para la regulación de la función del receptor de serotonina. Eide y Hole sugieren que la ausencia o el descenso de su liberación puede estar involucrado en el desarrollo de una mayor sensibilidad del receptor de serotonina^{149,150}.

En la teoría trigémino-vascular de la migraña, la estimulación del nervio trigémino conduce a la liberación de sustancia P dentro de las meninges y vasos sanguíneos de la duramadre. Los receptores de serotonina en el nervio trigémino pueden regular la liberación de sustancia P. Esta causa vasodilatación, extravasación de proteínas plasmáticas y liberación de histamina de los mastocitos y serotonina de las plaquetas.

Los niveles de sustancia P se elevan de forma aguda ante un estímulo nocivo o tensión nerviosa¹⁵¹.

Los estrógenos puede modificar los receptores de serotonina⁷² y de opioides¹⁵², posiblemente alterando la sensibilidad del receptor de sustancia P¹⁴⁴.

Así, PRIEST¹⁵³ estudia la relación entre la sustancia P y su regulación por la liberación de gonadotropinas en ratas. Confirma que el tratamiento con estrógenos induce a una

elevación de la beta-preprotakinina mRNA, la cual engloba a las sustancia P y otras quininas, contrarrestando estudios previos que han dudado de esta modulación.

OKAMURA¹⁵⁴ investiga en ratas de ambos sexos, el efecto de los estrógenos en el número de neuronas que contienen receptores estrogénicos y/o de sustancia P empleando anticuerpos específicos para receptores de ambos. Los resultados que obtiene son por una parte, que la rata hembra posee un alto número de receptores de estradiol y menor de sustancia P en el núcleo periventricular anteroventral; mientras que las ratas macho contienen pequeñas cantidades de receptores de estrógenos. Con la administración de estradiol disminuyó el número de receptores de estradiol y se indujo un incremento de los receptores de sustancia P.

BECKHAM⁷⁹ valoró, en mujeres con criterios de migraña, los niveles de estradiol y progesterona en cuatro fases del ciclo: menstrual, ovulación, lútea y premenstrual. Las crisis migrañosas fueron relacionadas en la fase lútea y premenstrual con niveles elevados de progesterona. Las manifestaciones del síndrome premenstrual se relacionaron con niveles plasmáticos elevados de estradiol, mayor relación estradiol/progesterona y mayor incidencia de cefaleas.

Según nuestros resultados el período perimenstrual no presenta una mayor predisposición a la cefalea pospunción

dural, razón que hubiera podido justificar las diferencias existentes entre ambos sexos. Tampoco hemos advertido que el resto de los días del ciclo menstrual influya en la CPPD ni que los niveles de estradiol y progesterona difieran significativamente entre estas mujeres y las del grupo control. Aunque se ha observado un porcentaje superior de CPPD en el período 2B (10,7%) en comparación con el 1B (4%), esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa.

Se podría deducir que los mecanismos que favorecen la predisposición de la mujer para la cefalea pospunción dural no son los mismos que los que intervienen en la producción de la migraña, donde los cambios en los niveles de estradiol y progesterona y su mediación en la liberación de serotonina han sido demostrados. Esto podría justificarse en base a:

Primero, la cefalea pospunción no se presentó con mayor incidencia en el período perimenstrual, momento éste de la mayor fluctuación de los niveles hormonales.

Segundo, no hubo diferencias en los niveles hormonales entre las mujeres con cefalea pospunción y las mujeres control.

Tercero, no hallamos mayor incidencia en las mujeres con antecedentes de cefaleas (incluyendo las cefaleas menstruales) que apoyara la hipótesis de mecanismos similares.

Basándonos en la hipótesis de SOLOMON, los niveles de estrógenos y progesterona, y su acción directa sobre los niveles de prostaglandinas o bien el efecto modulador sobre los niveles de sustancia P (sustancia álgica), podrían ser la razón de la predisposición de la mujer a sufrir CPPD. Esto explicaría que la aparición de CPPD es independiente del momento del ciclo menstrual en que se encuentre, a diferencia de lo que sucede en la migraña, donde sí existe dependencia de la fluctuación de los niveles hormonales.

Se ha publicado en el año 1994 la administración de sumatriptan para el tratamiento de la cefalea pospunción dural obteniendo resultados satisfactorios¹⁵⁵. El sumatriptan es un agonista de los receptores 5-HT 1-like (subtipo de receptores de serotonina) distribuidos por las estructuras vasculomeníngicas sensibles al dolor. A ellas abocan las terminaciones nerviosas del sistema trigémino-vascular con función aferente y también capacidad eferente de liberar péptidos algógenos. El sumatriptan también actúa sobre receptores de serotonina de la pared contractil de los vasos intracraneales, en especial de arterias de grueso calibre. Se supone que interfiere de dos formas: primero produciendo vasoconstricción en arterias intracraneales gruesas y segundo bloqueando la reacción inflamatoria estéril que tiene lugar en las meninges próximas a los senos duros en respuesta a la liberación de sustancias por el sistema trigémino-vascular. Este fármaco actúa de forma presináptica bloqueando

la respuesta inflamatoria mediada por neuropéptidos que sucede tras la estimulación trigeminal, y la transmisión entre las neurona trigeminales. Independientemente de cual sea el mecanismo de la cefalea pospunción, este fármaco pudiera resultar eficaz en su tratamiento al interrumpir la transmisión de los estímulos dolorosos por la vía del nervio trigémino.

Los antecedentes de cefaleas previas y factores psicológicos, aunque han sido comentados como factores predisponentes, no han sido demostrados. LYBECKER¹⁸ observa en su estudio que los pacientes con antecedentes de CPPD, tienen mayor predisposición a presentar nuevamente CPPD, ratificando la observaciones realizadas por otros autores^{156,157}. FLAATTEN⁶⁴ observa que pacientes con antecedentes de cefaleas presentaron cefaleas de ambos tipos después de la cirugía, pero este antecedente no influyó en la nueva aparición de CPPD. Sin embargo KAUKINEN et al.¹⁵⁸ consideran que la historia de cefaleas debe de ser una contraindicación relativa para la realización de anestesia intradural.

En publicaciones anteriores analizamos este factor, y nuestros resultados coinciden con las observaciones de FLAATTEN^{21,22}. En este estudio, nos llama la atención la alta incidencia de antecedentes de cefaleas, si bien es cierto que la muestra está seleccionada dentro de la edad de mayor

predisposición. De los resultados actuales, los antecedentes de cefaleas menstruales como de cefaleas a lo largo del ciclo menstrual, no se relacionaron con la presencia de cefalea pospunción dural. No podemos, por lo tanto, confirmar la influencia de los antecedentes de cefaleas sobre la presentación de CPPD.

La paciente obstétrica ha requerido la atención de los investigadores por una supuesta mayor predisposición a la CPPD^{24,52-58}. Para BONICA⁵² son varios los factores responsables de la aparición de esta complicación. El volumen del LCR puede verse reducido en la mujer al final de la gestación por la deshidratación provocada tanto por pérdidas durante el parto y falta de ingesta de líquidos, como por el incremento de la diuresis en el postparto. Según este mismo autor, el incremento de presión del LCR provocado por el trabajo de parto, unido a los cambios de presión intraabdominal y peridural después del mismo, pueden favorecer su pérdida por el orificio de punción. Además, se ha sugerido que en la embarazada el aumento de la presión intraabdominal puede ocasionar el desarrollo de canales venosos que atraviesan el espacio epidural lumbar, favoreciendo la protusión de la duramadre sobre el espacio subaracnoideo con la consiguiente reducción del volumen del LCR¹⁵⁹. En esta situación, pequeñas variaciones en la cantidad de LCR perdido podrían ser determinantes en la aparición de CPPD.

Si se considera la posible implicación de los estrógenos en la cefalea pospunción, como mecanismo similar al de la migraña menstrual, esta pudiera ser otra de las razones que se debieran sumar a las ya aportadas por BONICA para justificar la mayor predisposición de CPPD que ha presentado hasta la actualidad la paciente obstétrica. Si los descensos de los niveles estrogénicos son los desencadenantes de una agregación plaquetaria y liberación de serotonina o si la observación de mayor número de receptores de serotonina que presenta el sexo femenino, está inducida por los niveles elevados de estrógenos, la gestante a término es la paciente que presentaría evidentemente la mayor incidencia de CPPD.

Desconocemos si con anterioridad a la introducción de las agujas atraumáticas se realizó algún estudio comparativo entre mujeres gestantes y no gestantes, que apoyara la mayor predisposición de CPPD de la parturienta.

En contra de esta creencia, en la actualidad se ha podido demostrar que la mujer gestante presenta similar incidencia de CPPD que la población joven. Recientes trabajos con aguja SPROTTE en cesáreas han venido a demostrar, a pesar de las anteriores consideraciones, que la incidencia de CPPD puede ser inferior al 2%^{24,55-58}. Un estudio realizado por ECHEVARRIA y col⁵⁸ analiza la incidencia de cefalea pospunción dural, con aguja de SPROTTE, en gestantes a las que se realiza cesárea y en mujeres intervenidas de otros procesos

quirúrgicos, ambas con edades inferiores a 40 años. Los resultados obtenidos fueron un 1% de CPPD, similar para ambos grupos de estudio. Estos resultados conducen a afirmar que la gestante no presenta otro factor que justifique la incidencia elevada de cefalea postpunción, más que el del sexo femenino. Este trabajo también apoya la idea que el ciclo menstrual o cambios hormonales, no influye en la predisposición a padecer CPPD.

NAULTY³³ observó una mayor incidencia de CPPD con la administración de lidocaína y bupivacaína hiperbárica, sugiriendo que el propio anestésico y la glucosa pudieran ser dos factores que influyeran en la CPPD, como se ha expuesto anteriormente. Este autor postula dos teorías de producción de CPPD, la primera originada por la permanencia en el LCR de las amidas que originaría cefaleas de inicio temprano, intensidad leve y corta duración; y la segunda, la propia fuga del LCR por el orificio de punción, presentándose esta cefalea a partir del segundo día, de intensidad más severa y duración prolongada. En el presente trabajo se puede observar que la lidocaína isobárica presentó un porcentaje mayor de CPPD al compararla con bupivacaína o mepivacaína. Existen dos diferencias de nuestros resultados con los del trabajo de NAULTY; por una parte la selección de los tres anestésicos administrados son amidas de estructura química similar y por otra parte el tamaño muestral de NAULTY es de 2.511 pacientes, muy superior al nuestro, con lo que pudo detectar

pequeñas diferencias. Además las cefaleas tras la administración de lidocaína en nuestras mujeres, aunque comenzaron en las primeras 12 horas, su intensidad fue en una mujer moderada y de un día de duración, y la segunda CPPD fue intensa y de larga duración, no coincidiendo esto con la teoría propuesta por NAULTY. Creemos que el anestésico como factor predisponente en la presentación de CPPD, juega un papel imperceptible.

En la actualidad se aceptada que el mecanismo principal de producción de CPPD es la salida de LCR a través del orificio originado por la aguja de punción al atravesar la duramadre⁵⁻⁷. Diferentes autores^{7,14} han relacionado la incidencia, gravedad y duración de la cefalea directamente con el tamaño de dicha lesión.

Desde los estudios de GREENE en 1926¹⁶⁰, la duramadre tradicionalmente se ha considerado una membrana fibroelástica organizada longitudinalmente. Recientemente, los trabajos de HOPE y DITMAN^{25,26} han demostrado la estructuración de la duramadre definiéndola como una imagen de celosía con un grosor entre 0.5 y 2.0 mm. FINK²⁷ estudió la duramadre bajo microscopio electrónico y observó ramas de fibras elásticas muchas de las cuales discurren en sentido longitudinal. Biomecánicamente la duramadre puede ser clasificada como un material viscoso-elástico^{161,162}.

Otro estudio¹⁶³ con microscopía electrónica de barrido demostró que la cara externa de la duramadre está formada por delgadas fibras de colágena (0,08-01 micrones) agrupadas en bandas onduladas que se entrecruzan en diferentes direcciones con predominio de una dirección, variable según la zona. En la superficie y espesor de la duramadre observaron fibras elásticas. La duramadre en su cara interna, es similar a la cara externa, con mayor densidad de fibras que se fusionan entre sí formando láminas en aposición de 8-20 micrones de diámetro. En cortes longitudinales radiales los autores observaron que está formada por múltiples capas con una sistematización y distribución de fibras que caracteriza a cada una de esas capas; el espesor está formado por la suma de muchas láminas paralelas unidas por puentes de colágeno, contando un promedio de 50 a 65 láminas. Cada lámina tiene conformación diferente según la zona y cada laminilla está formada por centenares de fibras de colágeno similar a la superficie externa de la duramadre.

Se pudiera sugerir también como otra posible hipótesis que justifique la diferencia de CPPD en relación con el sexo, la posibilidad de presentar el hombre y la mujer configuración diferente de la duramadre. Desconocemos si estas diferencias existen. DITTMAN observó en su trabajo que los orificios originados en zonas de mayor grosor en la duramadre, se retraen antes que aquellos originados en zonas más finas. Si la duramadre de la mujer presentara una

constitución más fina que la del hombre, esto podría justificar la mayor incidencia de CPPD en la mujer, al producirse mayor pérdida de LCR y ser este el mecanismo de CPPD aceptado actualmente.

Si este fuera el origen de la mayor cefalea pospunción observada en la mujer, también explicaría que en este momento la incidencia de CPPD entre gestantes y pacientes no obstétricas sea similar.

Como resumen, en nuestro estudio la cefalea pospunción dural se presenta con mayor incidencia en el sexo femenino, sin influir el ciclo menstrual o los niveles hormonales. Los antecedentes de cefaleas no representan una contraindicación relativa para la realización de la anestesia intradural.

6. Conclusiones

CONCLUSIONES.

Primera

La incidencia de cefalea pospunción dural obtenida en ambos trabajos, 2,4 y 4,3 % respectivamente, no difiere de los resultados publicados por otros autores con agujas atraumáticas.

Segunda

Ambos estudios, que incluyeron pacientes de edades entre 15 y 55 años, mostraron que el grupo de edad de mayor riesgo se encontraba entre los 30 y 45 años.

Tercera

Confirmamos la mayor predisposición del sexo femenino a presentar cefalea pospunción dural.

Cuarta

Tanto el período perimenstrual, motivo de hipótesis de trabajo, como las otras fases del ciclo menstrual, no influyeron en el desarrollo de cefalea pospunción dural. Así mismo, tampoco se relacionaron los niveles hormonales de estradiol y progesterona con la incidencia de cefalea

pospunción dural.

Quinta

El antecedente de cefaleas no es un factor que predisponga a la cefalea pospunción dural.

Sexta

Al no ser la cefalea pospunción dural dependiente de las fluctuaciones hormonales que se producen a lo largo del ciclo menstrual, la mayor predisposición de la mujer a su desarrollo pudiera deberse a la propia fisiología hormonal que difiere del hombre; o bien, por una diferente constitución de la duramadre, más fina que la del hombre, donde el orificio producido por la punción dural se cerrase más lentamente y conllevara mayor pérdida de LCR, mecanismo reconocido de la cefalea.

7. Bibliografía

7. BIBLIOGRAFIA.

1. CORNING JL. Spinal anaesthesia and local medication of the cord. NY Med J 1885; 42:183-185.
2. WYNTER WE. Four cases of tuberculous meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed. Lancet 1891; 1:981-982.
3. QUINCKE H. Die lumbalpunkture des hydrocephalus. Berl Klin Wochenschr 1891; 28:929-933.
4. BIER AKG, Von Esmarch JFA. Versuche über Cocainisiring des Rückenmarkes. Dtsch Z Chir 1899; 51:361-369.
5. BROWNRIDGE PA. A three years survey of an obstetric epidural service with top-up doses administered by midwives. Anaesth Inten Care 1982; 10:16.
6. WOLFF HG. headache and other pain, Nueva York, Oxford University Ed. 1963; 110-120.

7. TOURTELLOTTE WW, Haerer AF, Heller GL, Sommers JE. Post-lumbar puncture headache. Springfield (Illinois), Thomas CC, 1969;87-95 y 98-131.
8. POOL JL. Myeloscropy: intraspinal endoscopy. Surgery 1942;169.
9. BROWN BA, Jones OW. Prolonged headache following accidental dural puncture. Response to surgical treatment. J Neurosurg 1960; 19:349-350.
10. THORSEN G. Neurologic complications afther spinal anesthesia. Act Chir Scand 1947; (suppl 1), 121.
11. LIEBERMAN LM. Prolonged post-lumbar puncture cerebrospinal fluid leakage from lumbar subarachnoid space demostrated by radioisotope myelography. Neurology (Munneap) 1971; 21:925-929.
12. FLAATTEN H, Rodt S, Vamnes J, Rosland J, Wisborg T, Koller ME. Postdural puncture headache: A comparison between 26 and 29 gauge needles in young patients. Anaesthesia 1989; 44:147-149.
13. GEURTS JW, Haanschoten MC, Van Wijk RM, Kraak H, Besse TC. Postdural puncture headache in young patients: A

comparative study between the use of 0.52 mm (25-gauche) and 0.33 mm (29-gauche) spinal needles. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34:350-353.

14. JOVANEN J and Sulvana R. Duration of postural headache after lumbar puncture: effect of needle size. Headache 1986; 26:224-226.

15. RASMUSSEN BS, Blom L, Hansen P, Mikkelsen SS: Postspinal headache in young and elderly patients: Two randomised, double-blind studies that compare 20 and 25 gauge needles. Anaesthesia 1989; 44:571-573.

16. MARTIN YN, Guiavrc'h M, Oliver J, Ducrot P: Rôle du calibre 22G et 25G de l'aiguille dans l'apparition de céphalées après rachianesthésie. Cah d'anesthésiol 1987; 35:535-537.

17. De ANDRES JA, Bolinches R, Nalda MA: Importancia de la aguja en anestesia regional. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1990; 37:71-74.

18. LYBECKEC H, Moller JT, May O, Nielsen H: Incidence and prediction of postdural puncture headache: A prospective study of 1021 spinal anesthesias. Anesth Analg. 1990; 70:389-394.

19. HART JR, Whitacre RG. Pencil-point needle in prevention of postspinal headache. JAMA 1951; 147:657-658.

20. SPROTTE G, Schedel R, Pajunk H, Pajunk H: Eine atraumatische universalkänüle für einzeitige regionalanaesthesien. Reg Anaesth 1987; 10:104-108.

21. ECHEVARRIA M, Caba FJ, Martinez D, Cruz Ortega A, LLamas Bulo JM, Gragera Collado I et al. Incidencia de cefalea postpunción dural con la utilización de la aguja "punta de lápiz" 24G. Estudio prospectivo en 100 pacientes jóvenes. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1991; 38:370-372.

22. ECHEVARRIA M, Caba F, Cruz A, Martinez D, Olmedo L, Mato M et al. Cefalea postpunción dural en pacientes jóvenes. Estudio prospectivo de 611 casos con aguja "punta de lápiz 24G". Rev Esp Anesthesiol Reanim 1993; 40:376.

23. AGUILERA CELORRIO L, Martinez- Garbizu I, Saez de Equilaz Izaola J.L. Sarrionaindía Azola S, Arteta Barcena M et al. Influencia del bisel de la aguja, edad y sexo en la aparición de la cefalea postpunción dural. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1989; 36:16-19.

24. CESARINI M, Torrielli R, Lahaye F, Mene M. and Cabiro C: Sprotte needle for intrathecal anaesthesia for caesarean

section: Incidence of postdural headache. *Anaesthesia* 1990; 45:656-658.

25. HOPE A, Wilkinson K, Bloxham CA: Dural punctures. *Anaesthesia* 1989; 44:164-165.

26. DITTMAN M: Anatomical reevaluation of lumbar duramater with regard to postspinal headache. *Anaesthesia* 1988; 43:635-637.

27. FINK R. and Walker S. Orientation of fibers in human dorsal lumbar dura mater in relation to lumbar puncture. *Anesth Analg* 1989; 69:768-772.

28. BENZON HT, Linde HW, Molloy RE, Brunner EA: Postdural puncture headache in patients with chronic pain. *Anaesth Analg* 1980; 59:772-774.

29. KORTUM K, Nolte H, Kenkmann HJ: Sex difference related complication rates after spinal anaesthesia. *Reg Anaesth* 1982; 5:1-6.

30. KAUKINEN S, Kaukinen L, Kannisto K, Katasa M. The prevention of headache following spinal anaesthesia. *Ann Chir Gynaecol* 1981; 70:107-110.

31. FLAATTEN MD. Spinal anaesthesia for outpatients surgery. *Anaesthesia* 1985; 40:1.108-1.111.
32. VANDAM LD, Dripps RD. Long term follow-up of patients who received 10,098 spinal anaesthetics: syndrom of decreased intracranial pressure (headache and ocular and auditory difficulties). *JAMA* 1956;161:586-591.
33. NAULTY JS, Hetwing L, Datta S, Weiss JB, Ostheimer GW: Influence of local anaesthetic solution on postdural puncture headache. *Anesthesiology* 1990; 72:450-454.
34. KAPLAN G. The psychogenyc etiology of headache postlumbar pucture. *Psychosomat Med* 1967; 29:376-379.
35. DRIPPS RD, Eckenhoff JE, Vandam LD. Introduction to anaesthesia. The principles of safe practice. Filadelfia, WB Saunders, 1982; 216-228.
36. MEYER-HAME K, Stratmenn D, Waterman WF, Gotte A. Postspinal headache: a clinical problem. *Der anaesthesist* 1979; 28:77-80.
37. VILMING ST, Schrader H, Monstad I. The significance of age, sex, and cerebrospinal fluid pressure in post-lumbar-puncture headache. *Cephalalgia* 1989; 9:99-106.

38. SOMERVILLE BW. Estrogen-withdrawal migraine. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology* 1975; 25:239-244.
39. ABOULEISH E, de las Vegas S, Blendinger I, Tio T. Long-term follow-up of epidural blood-patch. *Anaesth Analg* 1975;54:459-463.
40. SYMONDS C. Headache. *Guys Hosp Gazette* 1946; 60:202.
41. SECHER PH, Abel L. Post-spinal anesthesia headache treated with caffeine. Evaluation with demond method. Part 1. *Curr Ther res* 1978; 24:307-312.
42. SECHER PH. postspinal anesthesia headache treated with caffeine. Part 2. Intracranial vascular distension, a key factor. *Curr Ther Res* 1979; 29:440-448.
43. GRANT R, Condon B, Hart I, Teasdale GM. Changes in intracranial CSF volume after lumbar puncture and their relationship to post_LP headache. *Journal of Neurosurgery, and Psychiatry* 1991; 54:440-442.
44. STONE D. Postspinal headache in older patients. *Anesth Analg* 1990; 70:222.

45. SCHER C, Ginsburg I, Amar D et al. Postdural puncture headache in children with cancer. Reg Anesth 1992; 17 Suppl:91.

46. AXELSSON K, Widman B. Clinical significance of specific gravity of spinal anaesthetic agents. Acta Anaesthesiol Scand 1979; 23: 427-434.

47. CHAMBERS WA, Edstrom HH, Scott DB. Effect of baricity on spinal anaesthesia with bupivacaina. Br J Anaesth 1981; 53:279-282.

48. SCARSELLA G, Toschi G, Bareggi SR, Giacobini E. Molecular forms of cholinesterases in cerebrospinal fluid, blood plasma, and brain tissue. J Neurosci Res 1979; 4:19-24.

49. JOHNS RA, Difazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. Anesthesiology 1985; 62:141-144.

50. WILLATTS DG, Reynolds F. Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. An intradermal study. Br J Anaesth 1985; 57:1006-1011.

51. QUAYNOR H, Corbey M, Berg P. Spinal anaesthesia in day-care surgery with a 26 gauge needle. B J Anaesth 1990;



65:766-769.

52. BONICA JJ. Postspinal complications. In: Obstetrical Anesthesia. Shnider, ed Baltimore: The Williams and Wilkins Co, 1970:170-179.

53. THORNBERRY EA. and Thomas TA: Posture and postspinal headache. A controlled trial in 80 obstetric patients. Br J Anaesth 1988; 60:195-197.

54. CRAWFORD JS. Experience with spinal analgesics in a British obstetric unit. Br J Anaesth 1979; 51:531-535.

55. MAYER DC, Quance D, Weeks SH. Headache after spinal anesthesia for cesarean section: a comparison of the 27-gauche Quincke and 24-gauche Sprotte needles. Anesth Analg 1992; 75:377-380.

56. ROSS BK, Chadwick HS, Mancuso JJ, Benedetti C. Sprotte needle for obstetric anesthesia: decreased incidence of post dural puncture headache. Reg Anesth 1992; 17:29-33.

57. BARKER P. Are obstetric spinal headaches avoidable?. Anaesth Intens Care 1990; 18:553-554.

58. ECHEVARRIA M, Caba F, Olmedo L, Cruz A, Llamas JM,

Rodríguez R. Cefalea pospunción dural en gestantes a término. Estudio comparativo con pacientes no obstétricas. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1994; 41:217-220.

59. LYNCH J, Krings-Ernest I, Strick K. Use of a 25 gauge Whitacre needle to reduce the incidence of postural puncture headache. B J Anaesth 1991; 67:690-693.

60. FLAATTEN H, Rodt S, Rosland J, Vamnes J: Postoperative headache in young patients after spinal anaesthesia. Anaesthesia 1987; 42:202-205.

61. MIHIC DM. Postspinal headache and relationship of needle bevel to longitudinal dural fibers. Reg Anesth 1985; 10:76-81.

62. READY LB, Cuplin S, Haschke R, Nessly M. Spinal needle determinants of rate of transdural fluid leak. Anesth Analg 1989; 69:457-460.

63. HILTON-JONES D, Harrad RA, Gill MV, Warlow CP. Failure of postural manoeuvres to prevent lumbar puncture headache. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1982; 45: 743-746.

64. FLAATTEN H, Rodt S, Rosland J, Vamnes J. Postoperative

headache in young patients after spinal anaesthesia. Anaesthesia 1987; 42: 202-205.

65. SARMA JV, Boström U: Intrathecal anaesthesia for day-care surgery: A retrospective study of 160 cases using 25 and 26-gauge spinal needles. Anaesthesia 1990; 45:769-711.

66. TOURTELLOTTE WW, Henderson WG, Tucker RP, Gilland O, Walker JF, Kokman E. A randomised double-blind clinical trial comparing the 22 versus 26 needle in the production of the post-lumbar puncture syndrome in normal individuals. Headache 1972; 12:73-78.

67. LESSER P, Bembridge M, Lyons G, Macdonald R: An evaluation of a 30 gauge needle for spinal anaesthesia for caesarean section. Anaesthesia 1990; 45:767-768.

68. KREUSCHER H, Sandmann G. Relief of headache following spinal anesthesia by use of a Whitacre canula. Clinical study. Regional Anaesthesie 1989; 12:46-49.

69. CAMPBELL D, Douglas J, Pavy JG, Merrick P, Flanagan ML, McMoland GH. Comparison of the 25-gauge Whitacre with the 24-gauge Sprotte spinal needle for elective caesarean section: cost implications. Can J Anaesth 1993; 40:1136-1142.

70. ABRAHAM G, Odell W, Swerdloff R et al. Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17-OH progesterone and estradiol during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 45:312.
71. VANDE WIELE RL, Bogumil J, Dyrenfurth I . Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res* 1970; 26:63-70.
72. SILBERSTEIN S, Merriam G. Estrogens, progestins, and headache. *Neurology* 1991; 41:786-793.
73. FINK G, Stanley HF, Watts AG. Centralnervous control of sex and gonadotropin release: peptide and nonpeptide transmitter interactions. In Krieger D, Brownstein M, Martin J, eds. *Brain peptides*. New York: Wiley, 1983: 413-435.
74. MERRIAN G, Brody SA, Collins RL, Evans WS, Klibanski A, Koppelman MC. Episodic gonadotropin secretion in normal and hyperprolactinemic men and women. In: *Gonadotropins and prolactin*. Milan:Dotti, 1984:61-94.
75. FILICORI M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984; 73:1639-1647.

76. BACKSTROM CT, McNeilly AS, Leask RM, Baird DT. Pulsatile secretion of LH, FSH, prolactin, estradiol and progesterone during the human menstrual cycle. Clin Endocrinol 1982; 17:29-42.
77. EPSTEIN MT, Hockaday JM, Hockaday TDR. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle. Lancet 1975; 1:543-548.
78. NATTERO L. Menstrual headache. In Critchley M, ed Adv Neurol 1982; 33:215-226.
79. BECKHAM JC, Krug LM, Penzien DB, Johnson CA, Mosley TH, Meeks GR et al. The relationship of ovarian steroids, headache activity and menstrual distress: a pilot study with female migraineurs. Headache 1992; 32:292-297.
80. OSOFSKY HJ, Blumenthal SJ (eds): Premenstrual syndrome: current findings and future directions. Washington, American Psychiatric Press Inc. 1985.
81. FRANK RT. The hormonal causes of premenstrual tension. Arch Neurol Psych 1931; 26:1053.
82. PARKER AS. The menstrual tension syndrome. Med Clin North Am 1960, 44:1238.

83. BRAHAMS D. Pre-menstrual syndrome. A disease of the mind?. Lancet 1981; 2:1238.
84. REID RL, Yen SSC. The premenstrual syndrome. Clin Obstet Gynecol 1983; 26:710-718.
85. TITUS F, Targa C, Martinez- Lage JM. Clasificación of the headache. Cephalalgia 1988 (sup. 7): 9-96.
86. WATERS WE, O'Connor PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971; 34: 148-53.
87. KEENAN PA, Lindamer La. Non-migraine headache across the menstrual cycle in women with and without premenstrual syndrome. Cephalalgia 1992; 12:356-359.
88. LANCE JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brainstem influences on the cephalic circulation: experimental data from cats and monkeys of relevance to the mechanisms of migraine. Headache 1983; 23: 258-265.
89. BLAU JN. Migraine pathogenesis: The neural hypothesis re-examined. J Neurol Neurosurg 1984; 47:437-442.
90. RASKIN NH. Headache, 2nd ed New York: Churchill

Livingstone, 1988.

91. SILBERSTEIN S. The role of sex hormones in headache. *Neurology* 1992; 42:37-42.

92. GOLDSTEIN M, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. In: Critchley M ed *Adv Neurol* 1982; 33:377-390.

93. WELCH KMA, Darnley D, Simkins RT: The role of estrogen in migraine: a review and hipotesis. *Cephalagia* 1984; 4:227-236.

94. EDELSON RN: Menstrual migraine and other hormonal aspects of migraine. *Headache* 1985; 25: 376-379.

95. MACGREGOR EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalagia* 1990; 10:305-310.

96. WHITTY CWM, Hockaday JM. Migraine, a follow-up study of 92 patients. *Br Med J* 1968; 1: 735-736.

97. SOMERVILLE BW. A study of migraine in pregnancy. *Neurology* 1972; 22:824-828.

98. RATINAHIRANA H, Darbois Y, Bousser MG. Migraine and pregnancy: a prospective study in 703 women after delivery

(Abstract). Neurology 1990; 40 (suppl 1):437.

99. KUDROW L. Therelationship of headache frecueny to hormone use in migraine. Headache 1975; 15:36-39.

100. SOMERVILLE BW. The role of estradiol wthidrawal in the etiology of menstrual migrañe. Neurology 1972; 22:355-365.

101. SOMERVILLE BW. Estrogen-withdrawal migraine. Neurology 1975; 25:239-244.

102. SOMERVILLE BW. Estrogen-withdrawal migraine. II. Attemped prophylaxix by continuous estradiol administration. Neurology 1975; 25:245-250.

103. ANTHONY M, Hinterberger H, Lancet JW. The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome. Res Clin Stud headache 1968; 2: 29-59.

104. WEISS HJ. Platelet physiology and abnormalities of platelet function. N Engl J Med 1975; 293:531-541/580-588.

105. COUCH JR, Hassanein RS. Platelet aggregability in migraine. Neurology 1977; 27:843-848.

106. GRANT ECG. Relation of arterioles in the endometrium to

headache from oral contraceptives. Lancet 1965; 1:1143.

107. HSU LKG, Kalucy RS, Crisp Ah, Koval J, Chen CN, Carruthers M, Zilkha KJ. Early morning migraine. Nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose and free fatty acids and sleep encephalographs. Lancet i:1977; 447-450.

108. ANTHONY M. Biochemical indices of sympathetic activity in migraine. Cephalalgia 1981; 1:83-89.

109. STEINER TJ, Joseph R, Clifford Rose F. Migraine is not a platelet disorder. Headache 1985; 25:434-440.

110. NATTERO G, Allais G, De Lorenzo C, Torre E, Ancona M, Benedetto CH, Massobrio M. Menstrual migraine: new biochemical and psychological aspects. Headache 1988; 28:103-107.

111. BENEDETTO C, Rosi A, Zonca M, Marozio L, Massobrio M, Nigam S et al. Effects of sex steroids on the sensibility of platelets to prostacyclin, in Abstract book 6th International Conference on Prostaglandins and related compounds. Florence 3-6 1986, p 130.

112. ENDERSBY CA, Wilson CA. The effect of ovarian steroids on

the accumulation of H-labelled monoamines by hypothalamic tissue in vitro. Brain Res 1974; 73:321-331.

113. WIRZ-JUSTICE A, Hackman E, Lichtsteiner M. The effect of estradiol dipropionate and progesterone on monoamine uptake in rat brain. J Neurochem 1974; 22:187-189.

114. BIEGON A, Segal M, Samuel D. Sex differences in behavioral and thermal responses to pargyline and tryptophan. Psychopharmacology 1979; 61:77-80.

115. BIEGON A, Bercovitz H, Samuel D. Serotonin receptor concentration during the estrous cycle of the rat. Brain Res 1980; 187:221-225.

116. ROBERTS JM, Goldfien RD, Insel PA, Tsuchiya M. Uterine alfa-adrenergi receptores increase but platelet alfa-adrenergic receptors decrease with estrogen. Clin Res 1978; 26:494.

117. RAINBOW TC, DeGroff V, Luine N, McEwen BS. Estradiol-17B increases the number of muscarinic receptors in hypothalamus nuclei. Brain Res 1980; 198:239-243.

118. MCEWEN BS, Biegón A, Rainbow T, Paden C, Snyder L and DeGroff V. The interaction of estrogens with intracellular

receptors and with putative neurotransmitter receptors: Implications for the mechanism of activation of sexual behavior and ovulation. In Steroid Hormone Regulation of the Brain 1981, K. Fuxe et al, eds, pp.15-29, Pergamon Press, New York.

119. BIEGON A, McEwen BS. Modulation by estradiol of serotonin₁ receptors in brain. The Journal of Neuroscience 1982; 2:199-202.

120. DALTON K. The premenstrual syndrome, Heinemann Medical, London 1964.

121. DALTON K. Prospective study into puerperal depression. Br J psychiatry 1971; 118:689-692.

122. MONCADA S, Flower RJ, Vane JR. Prostaglandins, prostacyclin, tromboxane A₂, and leukotrienes. In: Gilman AG, Goodman LS, Ral TW, Murad F eds. The pharmacological basis of therapeutics. New York:Macmillan 1985.

123. LEVINE J, Taiwo YO, Collins SD, Tam JK. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. Nature 1986; 323: 158-160.

124. SAMUELSSON B, Wenmalm A. Increased nerve stimulation induced release of noradrenaline from the rabbit heart after inhibition of prostaglandin synthesis. Acta Physiol Scand 1971; 83:163-168.

125. MOSKOWITZ Ma. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984; 16:157-168.

126. CARLSON LA, Ekelund LG, Oro L. Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandin E₁ in man. Act Med Scand 1968; 183:423-430.

127. CHAN WY. Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs in dysmenorrhea. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:131-149.

128. PICKLES VR. prostaglandins and dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand 1979; 87(suppl):7-12.

129. NATTERO G, Allais G, DeLorenzo C. Relevance of prostaglandins in true menstrual migraine. Headache 1989; 29:232-238.

130. YEN SSC. Prolactin in human reproduction . In, Yen SSC, Jaffe RB, eds. Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management. Philadelphia:WB

Saunders, 1986:237-263.

131. PAPAKOSTAS Y, Daras M, Markianos M, Stefanis C. Increased prolactin response to thyrotropin releasing hormone during migraine attacks. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:927-928.

132. MURIALDO G, Martignoni E, De Maria A, Bonura HL, Sances G, Bono G et al. Changes in the dopaminergic control of prolactin secretion and in ovarian steroids in migraine. Cephalalgia 1986; 6:43-49.

133. AWAKI E, Takesihima T, Takashashi K. A neuroendocrinological study in females migraineurs: prolactin and thyroid stimulating hormone responses. Cephalalgia 1989; 9:187-193.

134. KLIMER A. Growth hormone and prolactin release in migraine patients. In: Pfaffenrath V, Lundberg PO, Sjaastad O, eds. Updating in headache. New York: Springer-Verlag 1983; 241-248.

135. POLINSKY RJ, Brown RT, Lee GK, Timmers K, Culman J, Foldes O et al. Beta-endorphin, ACTH, and catecholamines responses in chronic failure. Ann Neurol 1986; 21:573-577.

136. FERRER J, Martinez J, Diaz F, Rios JM, Alonso F, Marin B. Variaciones de la concentración de beta-endorfina plasmática durante el ciclo menstrual de la mujer. Prog Obst Gin 1994; 87:471-478.
137. BACH FW, Jensen K, Blegvad N, Fenger M, Jordal R, Olesen J. Beta-endorphin and ACTH in plasma during attacks of common and classic migraine. Cephalalgia 1985; 5:177-182.
138. FORBES HS, Nason GI. The cerebral circulation. Arch Neurol Psychiatry 1935; 34: 533-547.
139. MARSHALL J. Lumbar-puncture headache. J Neurol Neurosur Psychiatry 1950; 13:71-74.
140. DRIESSEN A, Mauer W, Friecke M, Kossmann B, Schleinzner W. Prospective studies of the post-spinal headache. Reg Anesth 1980; 3:38-41.
141. JONES RJ. The role of recumbency in the prevention and treatment of post-spinal headache. Anesth Analg 1974; 53:788-796.
142. KANG S, Goodnough D, Lee Y, Olson R, Borshoff J, Furlano M, Krueger L. Comparison of 26 and 27G needles for spinal anaesthesia for ambulatory surgery patients. Anesthesiology

1992; 76:734-738.

143. NAKANO T, Shimomura T, Takahashi K, Ikawa S. Platelet substance P and 5-hydroxytryptamine in migraine and tension-type headache. *Headache* 1993; 33:528-532.

144. SOLOMON GD, Clark JW, de Senanayake P, Kunkel RS. Hypersensibility to substance P in the etiology of postlumbar puncture headache. *Headache* 1995; 35:25-28.

145. ARAKI N, Fukuchi Y, Gomi S, Hamada J., Nagata E, Shimizu T. Neuropeptides in migraine. Presented at the Ninth Symposium; International Migraine Trust, September 1992; London, England.

146. ALMAY BGL, Johansson F, Von Knorring L, Le Greves P, Teenius L. Substance P in CFS of patients with chronic pain syndromes. *Pain* 1988; 33:3-9.

147. SOLOMON GD, Kunkel R, Frame J, Proccacino E, Senanayake P. Plasma vasoactive peptide levels in migraine. *Headache* 1990; 30:294-297.

148. BEGVAD N, Jensen K, Fahrekrug J, Schaffalitzky de Muckadell OB, Olessen J. Plasma VIP and substance P during migraine attack. *Cephalalgia* 1985; 5:143-149.

149. EIDE PK, Hole K. The role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtypes and plasticity in the 5-HT systems in the regulation of nociceptive sensitivity. *Cephalalgia* 1993; 13:75-85.

150. EIDE PK, Hole K. Interactions between serotonin and substance P in the spinal regulation of nociception. *Brain res* 1991; 550:225-230.

151. TAGAKI H. Experimental pain and neuropeptides. *Clin Ther* 1984; 7:35-37.

152. MOGIL JS, Sternberg WF, Kest B, Marek P, Liebeskind JC. Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. *pain* 1993; 53:17-25.

153. PRIEST CA, Vink KL, Micevych PE. Temporal regulation by estrogen of beta-preprotachykinin mRNA expression in the rat ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 28:61-71.

154. OKAMURA H, Yokosuka M, Hayashi S. Induction of substance P-immunoreactivity by estrogen in neurons containing estrogen receptors in the anteroventral periventricular nucleus of female but not male rats. *J Neuroendocrinol* 1994; 6:609-615.

155. CARP H, Singh PJ, Vadhera R, Jayaram A. Effects of the serotonin-receptor agonist sumatriptan on postdural puncture headache: report of six cases. *Anesth Analg* 1994; 79:180-182.
156. POUKKULA E. The problem of post-spinal headache. *Ann Chir Gynaecol* 1984; 73:139-142.
157. OWEN CK, Owen JJ, Sargent WF, McGowan JF. Twenty-six gauche spinal needles for the prevention of spinal headache. *Am J sur* 1953; 85:98-103.
158. KAUKINEN S, Kaukinen L, Kannisto K, Kataja M. The prevention of headache following spinal anaesthesia. *Ann Chir et Gynecol* 1981; 70:107-111.
159. BRIDENBAUGH P, Greene N. Bloqueo nervioso intradural. En: Cousins MJ, Bridenbaugh P, eds. *Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor*. Barcelona. Doyma 1991; 215-256.
160. GREENE HM. Lumbar puncture and the prevention of postpuncture headache. *JAMA* 1926; 86:391-392.
161. FUNH YC. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*. New York: Springer-Verlan, 1981: 196-260.

162. PATIN DJ, Eckstein EC, Harum K, Pallares V. Anatomic and biomechanical properties of human lumbar dura mater. *Anesth Analg* 1993; 76:535-540.

163. REINA MA, Lopez A, Escriú MN, Del Caño MC, Cascales MR, Delgado PM. Structure of dur mater by Scanning electron microscopy. *International Monitor* 1994:71-73.

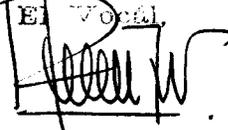
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

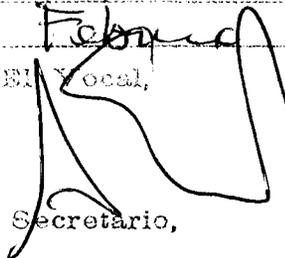
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D.^{ña} Mercedes Echevarría Moreno
titulada Influencia del ciclo menstrual en la
eficiencia respiratoria del

acordó otorgarle la calificación de apto. cum laude

Sevilla, 27 de Febrero 1996

El Vocal,

El Presidente

El Vocal,

El Secretario,

El Vocal,

El Doctorado,
U. Echevarría



