

El dolor y los mecanismos de analgesia

Miguel Condés-Lara*
Rosa María Sánchez-Moreno*
Guadalupe Martínez Lorenzana*
Esther Talavera*

Summary

The Central Nervous System has a complex structural and functional organization. Among its functional properties we may emphasize sensorial processes, motor control, vegetative regulation, emotions and cognitive processes. The integrity of these functions allows organisms to maintain an interaction with environment; furthermore, sensorial activity assures communication with either internal or external milieu. Pain as a sensorial process is integrated by a sequence of neuronal signs with important bio-electrical and bio-chemical correlates, that advise about the eventual or current body tissue damage. Some of the neuronal cells are in charge of the noxious stimuli reception while others transmit this information to specific neuronal structures; certain cells, by the integration of this information, produce a conscious pain sensation; moreover, there are cells involved in the motor responses and, finally, cells that regulate the noxious information including the analgesia. This work points out general and basic relations between the nervous activity and the sensorial process specifically related with pain. In this sense we intend the reader to give a brief look at some of the sensorial system functions. For this purpose, we describe some electrophysiological data concerned with the diminution of pain responses and the alterations in the receptive fields during experimental noxious activation.

Resumen

El Sistema Nervioso Central presenta una compleja especialización estructural y funcional. Entre sus propiedades funcionales destacan los sistemas sensoriales, el control motor, la regulación de la vida vegetativa, la emotividad y los procesos cognoscitivos. La integridad de estas funciones permite al organismo interactuar con su ambiente, así, las funciones sensoriales tienen como finalidad el ponernos en contacto con el medio externo e interno. El dolor como un proceso sensorial, se integra en una serie de señales nerviosas, con importantes correlatos bio-eléctricos y bio-químicos, que nos advierten sobre un eventual o actual daño a los tejidos del cuerpo. Unas se encargan de captar los estímulos nocivos, otras acarrear las señales nerviosas a estructuras específicas, otras integran estas señales y producen una sensación consciente, otras más interconectan las señales nerviosas sensoriales con las estructuras encargadas de las respuestas motoras, y otras llevan a cabo una función reguladora de la sensación dolorosa, incluyendo a la analgesia. En este trabajo se señalan algunos aspectos generales y básicos de la actividad nerviosa y su relación con los procesos sensoriales, particularmente con el dolor. De esta forma pretendemos que el lector tenga una visión del funcionamiento de los sistemas sensoriales. Con este objetivo presentamos algunos resultados experimentales llevados a cabo por nuestro grupo de investigación. En ellos se describen

algunos correlatos electrofisiológicos implicados en la disminución de las respuestas al dolor y de las alteraciones en el tamaño de los campos receptivos periféricos por la activación algógena.

Este trabajo está escrito con la finalidad de que el lector no especializado en el estudio del Sistema Nervioso Central (SNC), tenga acceso a una información básica. Así mismo, a partir del estudio de la percepción dolorosa, pretendemos dar algunos elementos básicos y actualizados sobre los mecanismos implicados en este fenómeno sensorial, así como los que participan en la analgesia. Esto servirá al lector como una aproximación al estudio de las funciones del SNC.

En este contexto, primero debemos precisar que el dolor es una sensación **normal** que ocurre dentro de la esfera de la percepción, en el cual se pueden estudiar diversos componentes: el perceptual, el afectivo, el social, el intelectual o incluso puede verse como un problema de salud pública. Considerando este último aspecto, se podría contemplar por ejemplo, el gasto gubernamental en cuidados y medicamentos destinado a pacientes con dolor crónico. Al respecto en los últimos años se ha observado un incremento de las clínicas del dolor. Estas clínicas son centros especializados en el tratamiento de pacientes con dolor y han proliferado tanto en servicio privado como institucional.

El presente artículo delimitará un poco el campo del estudio del dolor y únicamente hará referencia a algunos de los componentes perceptuales y afectivos que forman parte de la sensación dolorosa.

El dolor es una sensación **subjetiva, personal** que tiende a mantener el equilibrio general del organismo que lo experimenta. Entendido como tal, el dolor es una **alarma** que indica el eventual daño tisular, y en este sentido resultaría **anormal** no sentir dolor. La función protectora del sistema sensorial que se encarga de captar (por medio de receptores específicos), codificar (por medio de la actividad de neuronas especializadas), y transmitir (a través de vías y centros nerviosos específicos) la información dolorosa (26); está claramente ilustrada en la rara condición de la ausencia congénita de percepción al dolor. Las personas en estas circunstancias carecen del sistema neuronal que permite la detección del dolor. Esto tiene como consecuencia que en múltiples ocasiones se lastimen al ser incapaces de detectar altas tempe-

* Departamento de Neurofisiología. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Talpan 14370, México, D.F.

raturas, presiones excesivas, sustancias corrosivas, etc. Estos pacientes tienen serias dificultades para adaptarse al medio ambiente al no contar con el sistema de alarma que detecta los sucesos ambientales nocivos (21).

En este sentido, en medicina, el dolor es considerado como un síntoma común a muchas enfermedades. El médico usa los reportes sobre la localización, la calidad y el curso temporal del dolor para determinar su causa. Así mismo usa el reporte de intensidad y duración, para juzgar la eficacia del tratamiento. Es entonces, desde este punto de vista que el dolor se puede definir como "una sensación desagradable que se origina en una región específica del organismo y es comúnmente producida por un proceso que daña o tiende a dañar los tejidos del organismo".

Como se acaba de señalar, el dolor posee un componente subjetivo muy importante. Debido a esta particularidad, el aspecto subjetivo de la percepción dolorosa, únicamente puede ser explorado en el humano. Para hablar de dolor en los animales utilizamos la palabra **nocicepción**. Así, para fines prácticos y específicos, el estudio experimental del dolor puede dividirse en el que se efectúa en el hombre y en el realizado en otras especies.

Ahora bien, si el dolor es una sensación normal de protección, aún no sabemos cuál es el significado de su persistencia, es decir, qué significado puede tener la sensación continua de dolor que en algunos casos se acompaña de la ausencia aparente de estimulación. Hasta aquí hemos considerado que para que ocurra la percepción del dolor hace falta un estímulo, pero en los casos del dolor crónico, las características de respuesta a la estimulación dolorosa están profundamente alteradas. Por ejemplo en el caso de la **alodinia**, los estímulos que normalmente no son dolorosos producen dolor en el llamado "**miembro fantasma**" (alteración que generalmente sigue a la amputación de un miembro) en algunas ocasiones el inexistente miembro, produce una sensación dolorosa. También está el caso de la **hiperalgesia**, en donde la estimulación dolorosa produce una reacción exacerbada. Así parece haber mecanismos distintos implicados en el dolor agudo y en el dolor crónico.

Por otro lado, queremos dar importancia al hecho de que el dolor sigue los mismos principios fisiológicos que otros sucesos perceptuales. Entre estas características, tal vez la más importante, sería resaltar que el dolor es una sensación particular que se asocia a un componente subjetivo de sensación **desagradable**. Este componente displacentero puede hacer traspasar al dolor de una sensación individual a una sensación que involucra otros factores como el social. De esta forma el dolor trasgrede la frontera de lo **individual** y abarca también la dimensión **colectiva**, involucrando al núcleo social del que padece esta situación. Así, el dolor es una sensación altamente subjetiva, y por lo tanto, única y restringida al sujeto que lo experimenta, repercutiendo en una gran cantidad de aspectos psicológicos y perceptuales. Un ejemplo de este aspecto serían los soldados heridos durante la Segunda Guerra Mundial, quienes requerían de menor cantidad de analgésicos que los civiles con

lesiones similares. Lo anterior sugiere que sentían menos dolor (6). Este ejemplo permite concluir que los factores ambientales, como el estrés de guerra, pueden modificar la percepción dolorosa. Estudios de este tipo, ilustran la falta de correlación entre la magnitud del estímulo doloroso o nociceptivo y la percepción del dolor. En las últimas décadas, se han identificado varios sistemas neuronales encargados de modificar la percepción del dolor que pueden explicar los hechos anteriores. Por ejemplo, en el año de 1969 Reynolds (25), describió que la estimulación de ciertas áreas cerebrales producen una fuerte analgesia en la rata, de modo que incluso se podía efectuar una laparotomía sin necesidad de otros medios analgésicos. Estudios más recientes han demostrado efectos similares en el hombre. Más aún, la demostración de que la analgesia producida por este tipo de estimulación puede ser revertida por la naloxona (antagonista específico de la morfina), sugiere la presencia de sistemas endógenos de opiáceos.

Los estudios experimentales que más adelante se describen, están enfocados a los mecanismos que participan en la percepción, pero también en la eliminación del dolor, es decir en la **analgesia**. El estudio del dolor está dirigido a los mecanismos implicados en la supresión del mismo. Sin embargo, es pertinente aclarar que el estudio de la supresión del dolor debería estar encaminado a eliminar el componente **desagradable**, y no la percepción misma del dolor. Los componentes perceptuales de la identificación y de la localización del dolor, tienen una función protectora que debe ser conservada.

Toda variación ambiental posee al menos cuatro características para ser definida como una estimulación sensorial: **modalidad** (si afecta al sistema visual, auditivo, somático, etc.), **intensidad**, **duración** y **localización**. Esta última característica es muy importante, ya que todos los sistemas sensoriales poseen una representación topográfica a todo lo largo de la vía sensorial. Así, se sabe que existe una representación (en el caso de la visión) de la retina, a todo lo largo de la vía visual. También el sistema somatosensorial cuenta con una representación de toda la superficie corporal a lo largo de las vías que conducen la información somática, y de la misma forma para el sistema auditivo, hay una representación de las diferentes frecuencias audibles en la cóclea y a lo largo del sistema auditivo.

Es interesante señalar que la comparación entre los diferentes sistemas sensoriales nos ayuda a comprender mejor parte de su función. Así, el hombre es un animal de predominancia visual, y esto se manifiesta en la magnitud de inervación ocular. Cada nervio óptico engloba cerca de 1 millón de fibras, cantidad que contrasta con las 30 mil fibras del nervio auditivo. En otra comparación, si se consideran únicamente a las fibras de las raíces dorsales que entran a la médula espinal, el sistema somatosensorial cuenta con la misma cantidad de fibras aferentes primarias que el sistema visual (12,13). Esto da una idea de la importancia de la sensibilidad somática, aunque claro está que no todas las fibras que llegan por las raíces dorsales producen dolor, pero las que sí lo hacen, son

CUADRO 1
Clasificación de nociceptores de acuerdo a Price y Dubner (24)

<i>Tipo de nociceptor</i>	<i>Tipo de fibra</i>	<i>Tipo de activación</i>
Térmicos	A Delta A Delta y C A Delta y C	Frío Calor Alto umbral
Mecánicos	A Delta C A Delta y C	Alto umbral Alto umbral Bajo umbral
Mecánicos y térmicos	A Delta C A Delta y C	Calor Polimodal Mecánicos y frío

capaces de desencadenar la función de alarma y de protección para el organismo.

Tal vez el componente más primitivo y universal del dolor es la irritabilidad celular, desafortunadamente no tenemos evidencias que indiquen en qué momento en la escala filogenética, aparecen las células especializadas para responder específicamente a estímulos que tienden a producir daño tisular. A este tipo de células o receptores sensoriales se les ha denominado **nociceptores**. Estos pueden ser de varios tipos como se presenta en los siguientes cuadros 1 y 2.

Con estos antecedentes podemos introducirnos al estudio de los sistemas neuronales que transmiten y modulan el dolor.

Entre cualquier estímulo sensorial y la experiencia subjetiva hay una serie compleja de sucesos químicos y eléctricos. Entre estos distinguimos al menos cuatro: **transducción, transmisión, modulación y percepción**.

La **transducción** implica el cambio de energía física del estímulo, en energía químico-eléctrica. Este cambio se lleva a cabo en los receptores sensoriales (fig. 1). Estos receptores sensoriales se encuentran distribuidos en todo el organismo y presentan una distribución que corresponde con las áreas corporales que tienen mayor sensibilidad. Así encontramos regiones donde se concentran (palmas de las manos y cara) y otras donde son escasos (costados). Hay una representación funcional de la superficie corporal que se mantiene a todo lo largo de toda la vía somato-sensorial. De esta forma existe una representación corporal en la médula espinal, en el tálamo y en la corteza cerebral. Esta representación corporal está en relación directa con la cantidad de inervación y no con el área de la superficie corporal. De esta manera, por

ejemplo, la representación en la corteza cerebral de los dedos de las manos es mayor que la representación de las piernas.

La comunicación entre las diferentes estructuras neuronales se conoce como **transmisión nerviosa**. La **transmisión** se refiere a los sucesos neuronales que siguen a la transducción, esto es, después de que el estímulo ha sido codificado en impulsos nerviosos que se propagan entre las redes neuronales. El resultado de la transmisión por medio de uno o varios sistemas de conducción específicos o inespecíficos a lo largo del SNC, tendrá como consecuencia los fenómenos perceptuales. Existen tres grandes componentes implicados en este proceso: los *nervios periféricos*, que llevan la información hacia la médula espinal, las *neuronas de relevo*, que envían la información proveniente de la médula espinal, al tallo cerebral, al tálamo y a la corteza cerebral (fig. 2). Particularmente, nuestro interés experimental se centra en las *interacciones recíprocas entre el tálamo y la corteza cerebral*.

El proceso de la transmisión nerviosa es muy complicado debido a que se ve amplificado por el número posible de sinapsis que se establece entre las diferentes neuronas. Por ejemplo, en una clasificación simple podríamos tener dos tipos de sinapsis: sinapsis tipo I con vesículas redondas (excitadoras) y sinapsis tipo II con vesículas ovaladas (inhibitorias). Si consideramos que 1mm³ de corteza visual en el gato contiene cerca de 50 mil neuronas, de las cuales *cada una* puede establecer 6 mil contactos sinápticos tendríamos 300 millones de posibles contactos sinápticos; de éstos, el 84 % corresponderían al tipo I y el 16 % al tipo II. Siguiendo con otro ejemplo se calcula que el área cortical de un hemisferio cerebral humano es de aproximadamente cien mil mm². Esta área podría albergar a diez mil millones de neuronas con sesenta billones de posibles contactos sinápticos. Esta enorme cifra puede aumentarse, tomando en cuenta que el número de neuronas calculado para la totalidad del SNC humano es de diez billones de neuronas (12). Por otro lado, las sinapsis que se efectúan sobre una célula dependen de muchos factores, así por ejemplo las células de Purkinje del cerebelo reciben la entrada sináptica de alrededor de otras 100000 neuronas (4). De esta forma, la cantidad de interacciones neuronales que puede llevarse a efecto es incalculable, pero nos sirve para ilustrar la enorme complejidad de la función de la transmisión nerviosa.

Ante esta enorme complejidad del SNC tenemos que recurrir a algunas propiedades comunes que faci-

CUADRO 2
Tipos de fibras de conducción nociceptiva y sensación que generan con su activación modificado del Kandel y col. (19). Note las similitudes con el cuadro 1

<i>Tipo de nociceptor</i>	<i>Tipo de fibra</i>	<i>Sensación</i>
Mecánico	A Delta	Dolor agudo, picante y puntual
Térmico y mecánico-térmicos	A Delta	Dolor agudo, picante y puntual
Térmicos y mecánico-térmicos	C	Dolor lento, quemante y difuso
Polimodal	C	Dolor lento, quemante y difuso

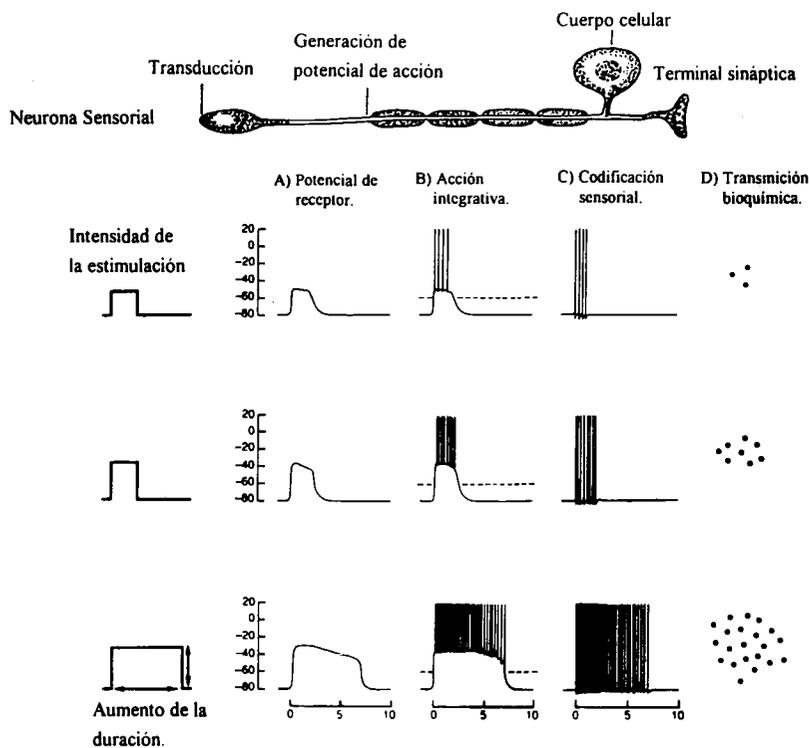


Figura 1. Esquema que ilustra el proceso de transducción que se lleva cabo en los receptores modificados de Kandel (19). El dibujo superior representa las diferentes regiones morfológicas de una neurona sensorial somática. En los siguientes dibujos, se muestra cómo cada región de la célula sensorial es capaz de efectuar una etapa distinta en el proceso de transducción, codificación sensorial y transmisión bioquímica. De esta forma puede ser percibida la modalidad, la intensidad y la duración del estímulo. Primeramente un estímulo específico es captado por el órgano receptor (transducción). Esto genera cambios en la permeabilidad iónica que se manifiestan como un potencial local (potencial de receptor). Este potencial al propagarse hacia la fibra nerviosa genera una serie de potenciales de acción que viajan a todo lo largo de la célula. Finalmente cuando los potenciales de acción alcanzan la terminal sináptica, la señal bioeléctrica se convierte en una transmisión bioquímica, que eventualmente generará un potencial en otra neurona. Así mismo se puede notar cómo este mismo proceso cualitativo tiene diferencias cualitativas dependiendo de las particularidades del estímulo. De esta forma esta célula sensorial es capaz de transducir en forma diferente dos estímulos de diferente intensidad (primer y segundo trazo), así mismo es capaz de distinguir una mayor duración en los estímulos (tercer trazo).

litan su estudio, mismo que se ha obtenido a partir de estudios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos, además de los de otras varias disciplinas afines a las neurociencias. Algunas de estas propiedades se muestran a continuación:

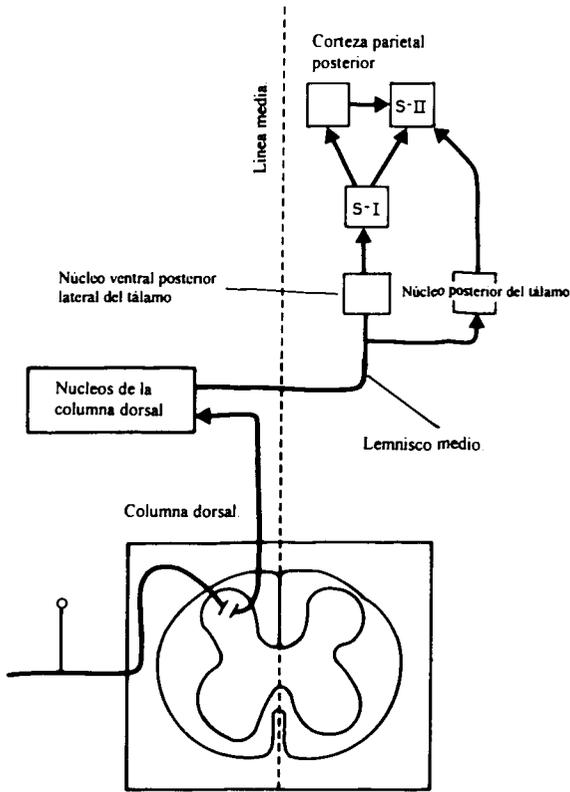
Características en la organización de los sistemas funcionales en el SNC.

1. No hay células que en lo individual lleven a cabo una función nerviosa.
2. Las células nerviosas se agrupan en capas, núcleos, estructuras y sistemas.
3. Cada una de estas agrupaciones realiza relevos sinápticos con otras estructuras mediante dos tipos de elementos:

- 3.1 Neuronas locales o interneuronas (efectúan contactos sinápticos con elementos de la misma estructura o núcleo).
- 3.2 Neuronas de proyección (envían la información y realizan contactos sinápticos con neuronas de estructuras o núcleos diferentes).

4. Cada sistema tiene varias vías funcionales; por ejemplo, el sistema visual tiene vías para detectar el movimiento, el color, la forma, la orientación. El sistema somatosensorial además de detectar la modalidad o submodalidad sensorial (tacto, presión, dolor, etc.), también detectan la localización en donde se aplicó el estímulo sobre la superficie corporal.

SISTEMA DEL LEMNISCO MEDIO Y COLUMNA DORSAL.



SISTEMA ANTERO-LATERAL.

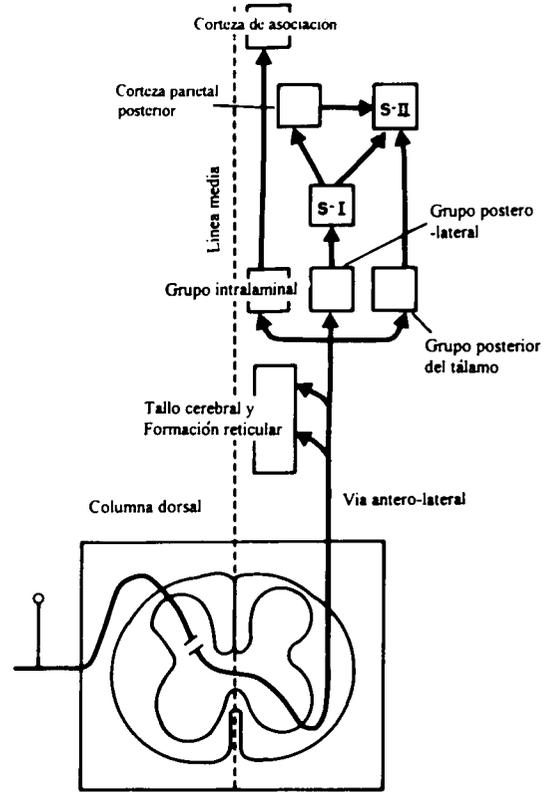


Figura 2. Representación esquemática de las principales vías de transmisión nerviosa de la sensibilidad somática modificada (19). En la parte izquierda se observan las vías que transmiten la sensibilidad táctil y propioceptiva (sistema de las columnas dorsales). En la parte derecha se observan las vías de transmisión del dolor y la temperatura (sistema entero-lateral).

5. Cada vía sensorial tiene una organización topográfica funcional.
6. Las vías sensoriales son cruzadas, es decir, llevan la información al lado contrario del lugar donde se aplicó el estímulo sensorial.

El dolor se conduce por dos tipos de fibras. Las fibras A-Delta con una velocidad de conducción de 30 m/seg y las fibras C con una velocidad de conducción de 0.5 m/seg. Esta diferencia en las velocidades de conducción es la responsable de los dos tipos de dolor ante un solo estímulo sensorial: epicrítico y protopático, rápido y lento o localizado y difuso.

La **modulación** es un proceso que se refiere a los cambios en la actividad bioeléctrica y bioquímica que pueden alterar la actividad de las neuronas que conducen la información sensorial (para nuestro caso nociceptiva). En este aspecto varias vías y sistemas han sido descubiertos en el SNC, que selectivamente inhiben a las células que transmiten dolor. Estas vías pueden activarse por factores como el estrés o sustancias analgésicas como la morfina, etc. Estas vías se han puesto de manifiesto, por la estimulación eléctrica de regiones cerebrales como es el caso de la **sustancia gris periacueductal**, la cual produce una supresión de las respuestas al dolor. Otro sistema que es capaz de modular la actividad nociceptiva es el denominado

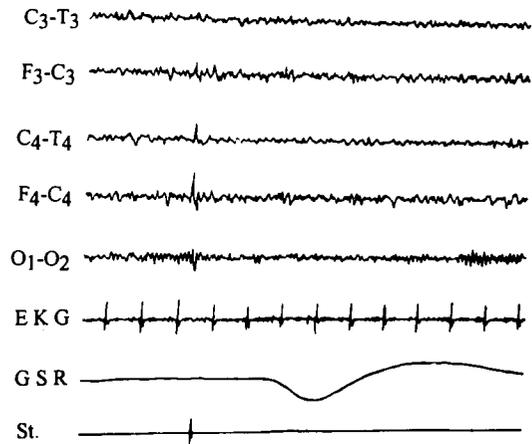


Figura 3. Registro múltiple de variables fisiológicas durante la estimulación dolorosa de la pulpa dental en humanos. En los cinco primeros canales, de arriba hacia abajo, se observa el registro electroencefalográfico de varias regiones cerebrales. En el canal seis aparece el registro electrocardiográfico (EKG), en el siguiente se muestra la respuesta galvánica de la piel (GSR) y por último, el artefacto del estímulo (St). Nótese cómo se produce un potencial en las últimas cuatro derivaciones del EEG, así como una variación de los potenciales cardíacos y una respuesta galvánica de la piel. Estas respuestas electrofisiológicas se asocian a la magnitud de los estímulos dolorosos y sirven para la cuantificación del dolor.

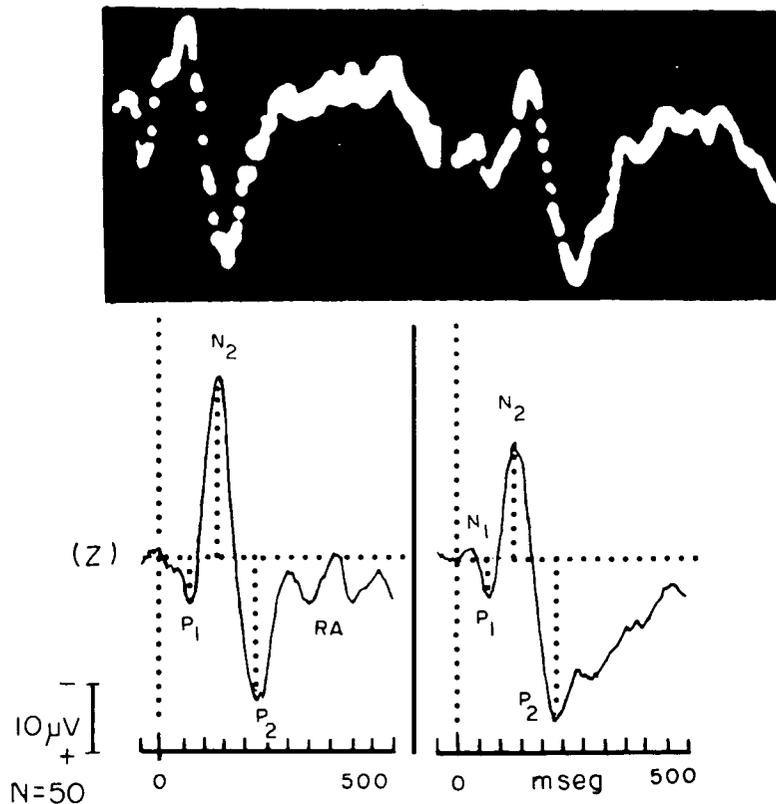


Figura 4. Registro comparativo de potenciales provocados por la estimulación de la pulpa dental en sujetos humanos. En la parte superior se muestra el trazo promediado de la actividad EEG de los potenciales evocados, registrado durante nuestro estudio. Los trazos inferiores son los obtenidos por Chatrian y col. (7). Nótese la similitud morfológica entre las respuestas de ambos estudios.

Control Inhibitorio Difuso del Dolor (DNIC) (1,5,9,10, 21,22,23).

El resultado final de estos procesos (transducción, transmisión, y modulación) será la **percepción**. En algún lugar y con la integridad funcional del organismo, la actividad de las neuronas que transmiten el dolor desencadenan este correlato subjetivo (particularmente creemos que es entre las interacciones tálamo-corticales). ¿Cómo pasa esto último, cómo y dónde se da el cambio de actividad neuronal a percepción?, o bien, ¿cómo la actividad neuronal forma parte del correlato subjetivo? La respuesta es un total enigma. Parte de este desconocimiento se basa en que el dolor es una experiencia fundamentalmente subjetiva. Lo anterior acarrea gran cantidad de limitaciones inherentes para su comprensión.

Tomando en cuenta estos antecedentes, a continuación pasaremos a describir brevemente algunos hallazgos significativos de trabajos realizados en nuestro laboratorio que nos han permitido obtener datos sobre el complejo proceso de la percepción del dolor.

Primeramente decidimos estudiar, en el hombre, la evolución temporal de las respuestas al dolor agudo por estimulación de la pulpa dental (8). Nuestra intención en este trabajo, fue la de poder establecer una medida confiable para cuantificar el dolor a partir de

variables fisiológicas y así contar con un método para valorar la potencia de diferentes analgésicos. De esta forma nuestro estudio contempló la valoración de cambios en: la actividad electroencefalográfica, los potenciales evocados, la respuesta galvánica de la piel, la frecuencia cardíaca y respiratoria, la actividad muscular y sus correlatos con los reportes verbales asociados. Los resultados mostraron que los cambios de estas variables fisiológicas se relacionan estrechamente con los reportes subjetivos de la sensación dolorosa, lo cual demuestra que el método utilizado es adecuado para la valoración de la potencia de sustancias analgésicas. En la figura 3 se muestra el tipo de actividad que se presenta en estos sujetos cuando se alcanza el umbral del dolor.

En las regiones donde se registró el electroencefalograma, se obtuvieron potenciales evocados por la estimulación dolorosa. Los potenciales evocados por estimulación dental en el humano fueron inicialmente descritos por Chatrian y cols. (7). En la figura 4 se muestra una comparación entre los descritos por este autor y los que se analizaron en nuestro estudio. En esta figura se puede observar la gran semejanza entre ambos.

Otro de los hallazgos interesantes de este trabajo fue la descripción de las variaciones de las respuestas al

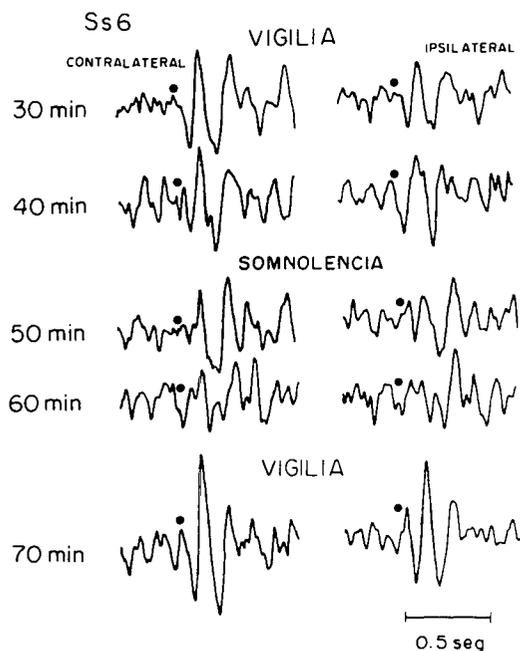


Figura 5. Potenciales evocados registrados en ambos hemisferios cerebrales de un sujeto voluntario en distintos estados de alerta durante la estimulación de la pulpa dental. Se puede observar cómo a medida que pasa el tiempo, la misma estimulación (señalada con un pequeño círculo relleno) produce después de una corta latencia, un potencial de menor amplitud. Esto se le conoce como **habitución** (30-40 min). La habitución frecuentemente se acompaña de somnolencia (50-60 min). Esta disminución en la amplitud de las respuestas corticales también se correlacionó con una disminución del reporte verbal de la sensación dolorosa. La habitución ante un estímulo puede ser suprimida cuando se presentan cambios en las características de la estimulación sensorial. Así en el último trazo (70 min), el potencial evocado se incrementa como consecuencia de la deshabitación. Esto se acompañó de un incremento en la vigilancia y en el reporte subjetivo. Por otro lado, se observa que este fenómeno de habitución y deshabitación se presenta en ambos hemisferios, aunque es más claro en el contralateral, debido a que la mayor parte de las vías de conducción dolorosa son cruzadas.

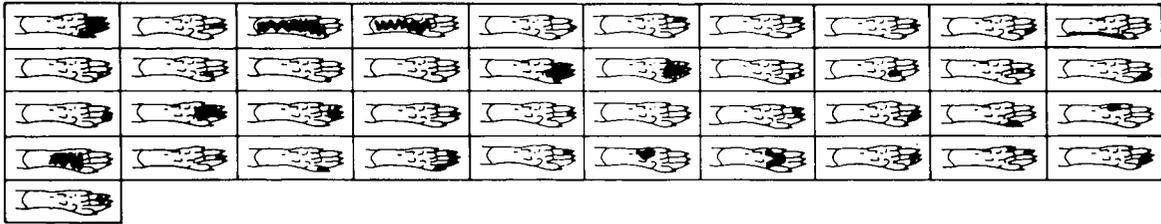
dolor que se presentan, dependiendo de los estados de atención, es decir, durante la vigilia no atenta y la somnolencia (fig. 5). Estas variaciones son congruentes con la teoría del control central de la transmisión aferente propuesta por el doctor Raúl Hernández Peón (17). Así mismo este hecho nos introduce y nos señala la propiedad que tiene el SNC de modular la sensación y la respuesta al dolor, tomando al fenómeno de la atención como un mecanismo de selección y de rechazo de información.

Ahora bien, aunque el dolor involucra procesos que tienen que efectuarse a nivel talámico y cortical para que exista la percepción consciente, también están involucrados mecanismos a nivel periférico. A continuación se describen algunas de las alteraciones que ocurren en los campos sensoriales periféricos como consecuencia de un proceso inflamatorio producido por la carragenina en la rata. La carragenina es un

polisacárido que al ser inyectada subcutáneamente, produce una inflamación acompañada de dolor. Esta sustancia ha sido utilizada para estudiar los mecanismos del dolor crónico por diferentes autores (2,14,15, 16,20). En principio, el registro de la actividad neuronal de la corteza somatosensorial primaria nos permitió detectar el tamaño de los campos sensoriales, cuya estimulación activaba las células en registro, y de esta forma pudimos estudiar los cambios en el tamaño de estos campos al inyectar la carragenina. La comparación se efectuó entre los campos sensoriales de la región plantar de una pata sin carragenina, contra la pata inyectada con el polisacárido. Nuestros resultados mostraron que los campos sensoriales de la pata inyectada fueron más extensos que los de la pata no inyectada (fig. 6). Estos resultados pueden ser interpretados por que los procesos inflamatorios y/o de lesión tisular, producen una secreción de sustancias algógenas que activan a los receptores sensoriales que anteriormente no se habían activado. Esto da como resultado un aumento en la extensión de la región periférica que puede activar a las neuronas centrales. También se obtuvieron datos que involucran componentes centrales en el proceso de extensión de la región que produce el dolor. Así, al valorar la frecuencia de descarga de neuronas somatosensoriales en ratas que previamente habían sido inyectadas en una pata trasera, pudimos observar que las neuronas de ambos hemisferios cerebrales que presentaban campos sensoriales táctiles y articulares, no mostraron ningún cambio en su frecuencia de descarga. En cambio, las células corticales que aparentemente no respondían a la estimulación sensorial pero que estaban localizadas en la región que recibe las aferencias de la pata inyectada, mostraron un aumento significativo en su frecuencia de descarga (de 2 Hz. a 7.3 Hz) (14). Este hecho puede ser interpretado como que las neuronas que aparentemente no reciben aferencias directas de la región lesionada, pueden aumentar su frecuencia de descarga como una respuesta generalizada ante los estímulos algógenos. Estos análisis también indican que las estructuras asociadas indirectamente con la información algógena, de alguna manera participan en la nocicepción. Queda por estudiar con precisión la importancia que desempeñan este tipo de neuronas tanto en el dolor como en la analgesia.

Si bien en un principio el dolor crónico involucra mecanismos que tienen como origen la activación periférica, con el transcurso del tiempo se involucran otros sistemas. En este sentido, una de nuestras preocupaciones más importantes es el conocer los mecanismos centrales del dolor, los cuales implican procesos de sensibilización como los de la hiperalgesia y aquellos fenómenos en donde otro tipo de estimulación no dolorosa produce dolor, como en el caso de la alodinia. Una explicación posible para describir los cambios en función del tiempo, sería el *aprendizaje* de una actividad neuronal que acompaña al dolor. De esa forma podemos ver que en el dolor crónico, la sección de las raíces dorsales (rizotomía), la sección de los fascículos ascendentes de la información del dolor (laminectomía) y las lesiones a nivel talámico y de la

PATA INYECTADA



PATA NO INYECTADA

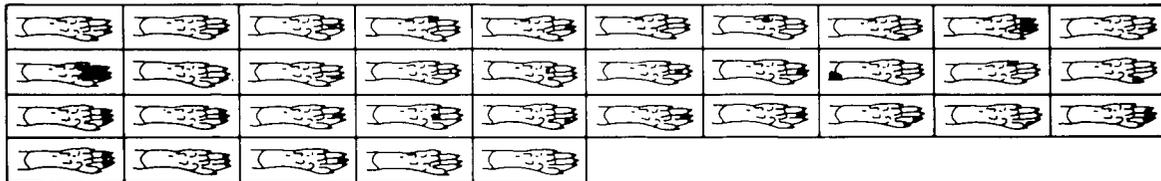


Figura 6. Representaciones esquemáticas de la región plantar de las patas traseras de la rata. Se marca la extensión de los campos sensoriales de las neuronas que proyectan hacia la corteza sensorial primaria. Nótese cómo en muchos casos, la extensión de estos campos receptivos aumentan después de 72 hrs. de la aplicación de carragenina (pata inyectada).

corteza frontal que se efectúan con la intención de eliminar el dolor, tienen como resultado únicamente la supresión parcial del dolor. En esta situación el dolor desaparece, pero en una mayoría de los casos reaparece, lo cual puede ser interpretado como un aprendizaje de las estructuras que están por arriba de las lesiones. En la figura 7 se ilustra esquemáticamente una posible explicación de las anomalías perceptuales como la hiperalgesia, alodinia y también la extensión de los campos sensoriales, que al ser estimulados producen la sensación de dolor.

Por otro lado, el estudio de las **relaciones tálamo-corticales** y en particular de las interacciones del tálamo medio y de la corteza medial prefrontal, está en estrecho vínculo con el componente afectivo de la nocicepción, afirmación hecha a partir de los datos experimentales obtenidos en el hombre. En un estudio realizado por Albe-Fessard y col. (3) se describe que los tres componentes del dolor: identificación, localización y el componente afectivo, se integran en el grupo posterior talámico, complejo ventral posterior y núcleos intralaminares talámicos, respectivamente.

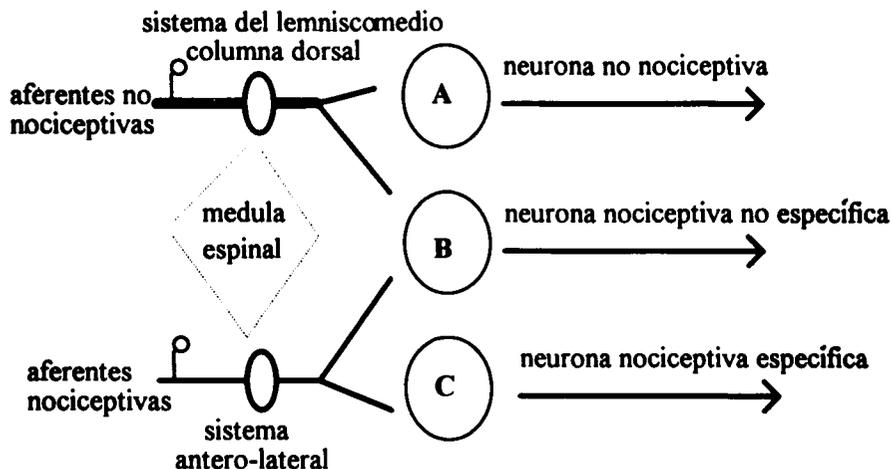


Figura 7. Posible mecanismo responsable de las anomalías perceptuales de la respuesta nociceptiva. La liberación de sustancias algógenas en regiones lesionadas, puede activar aferentes no nociceptivas (A). Esto daría como consecuencia una extensión del campo periférico, pero si la información llega a neuronas nociceptivas no específicas en donde también convergen respuestas de los nociceptores (B), se podría generar una respuesta de hiperalgesia. En C se codificaría la sensación normal de dolor.

Además, esta integración de la información sensorial se lleva a cabo con las interacciones que tienen cada una de estas áreas con otras áreas del SNC, principalmente la corteza cerebral (fig. 8).

El **componente afectivo** que se integra en los núcleos intralaminares talámicos, tiene interacciones funcionales con la corteza prefrontal media (PCx). En trabajos recientes de nuestro grupo, hemos descrito un mecanismo a nivel tálamo-cortical, que es susceptible de modificar las respuestas al dolor en los núcleos intralaminares. Este efecto se puede llevar a cabo al *bloquear* la actividad de la PCx. Esta desaparición de la actividad cortical produce la desaparición de las respuestas a la estimulación nociceptiva que se registran en los intralaminares (fig. 9). Este mecanismo podría ser muy interesante para poder suprimir la parte afectiva (desagradable) del dolor de forma selectiva. En un trabajo reciente realizado en humanos, Jeanmonod y col. (18) señalan que la lesión del tálamo medio y en particular la del núcleo central lateral, da como resultado en el 67 % de los pacientes con dolor crónico, una mejoría de entre el 50 al 100 %. Este mismo autor describe que los sitios en donde se hacen las lesiones tienen una actividad rítmica característica, la cual corresponde a la actividad que se ha encontrado en nuestros experimentos en la rata. De tal suerte que este tipo de actividad rítmica resultaría en un *marcador* de los sitios en donde se integra el dolor. De esta forma la supresión experimental de la actividad cortical en la PCx, podría ser un mecanismo alternativo en el tratamiento al dolor crónico en el hombre.

¿Qué conclusiones podemos sacar de esta breve introducción al estudio del sistema nervioso y su relación con los procesos de dolor y analgesia?

Los correlatos cualitativos y cuantitativos entre variables fisiológicas y el reporte verbal, nos permiten el

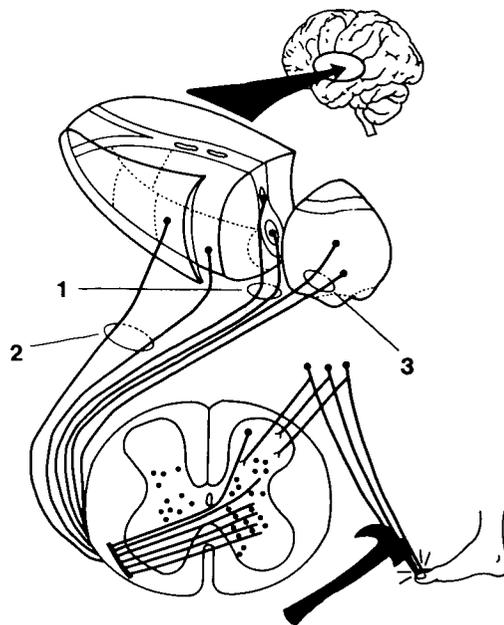


Figura 8. Representación esquemática de la ubicación en el SNC de la integración de la sensación dolorosa según Albe-Fessard y col. (3). El estímulo doloroso aplicado en la periferia es conducido hacia las astas dorsales de la médula espinal. De ahí las neuronas espino-talámicas cruzan la línea media y se dirigen divergentemente hacia tres regiones talámicas: las que proyectan hacia los núcleos intralaminares (1), en donde se produciría el aspecto emotivo; las que se dirigen hacia el grupo posterior (3), en donde se efectúa la identificación del dolor, y las que proyectan hacia el núcleo ventro-postero-lateral (2), en donde se efectúa la localización de la región que fue estimulada. Posteriormente se integraría esta información en regiones corticales, y en particular el aspecto emocional con el sistema límbico.

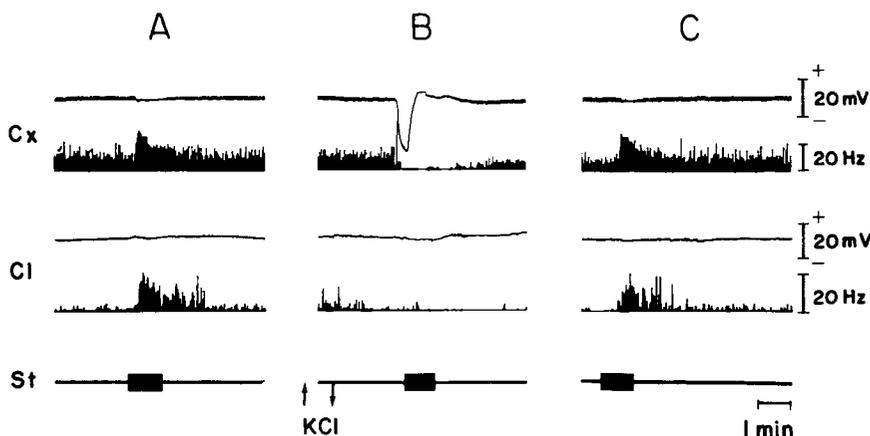


Figura 9. Registro simultáneo de la actividad de dos células durante la estimulación nociceptiva. El primer y segundo trazo corresponden a la actividad de una célula de la corteza medial prefrontal (Cx), registro DC y de la frecuencia de descarga por segundo. El tercer y cuarto trazo corresponden a una célula talámica localizada en el núcleo central lateral (Cl). El quinto trazo corresponde a la aplicación de estímulos nociceptivos calóricos (St). En A se muestran los incrementos en la frecuencia de descarga de ambas células, al aplicar el estímulo nociceptivo. En B se muestra el bloqueo de las respuestas al suprimir de manera transitoria y reversible la actividad cortical aplicando KCl. En C se muestra la recuperación de las respuestas a los pocos segundos de la recuperación de la actividad cortical. Este ejemplo muestra que las interacciones tálamo corticales son capaces de suprimir las respuestas al dolor.

estudio del dolor y de los efectos de sustancias analgésicas en el hombre, de manera confiable.

El fenómeno de habituación y la deshabituación al dolor deben ser estudiados para conocer los mecanismos endógenos que originan la desaparición de las respuestas al dolor.

Existe un mecanismo ascendente (cortico-talámico, núcleos del rafe y *locus coeruleus*), que modula la transmisión de la información nociceptiva. Este mecanismo que recientemente se ha postulado, es objeto de estudios actuales en nuestro laboratorio, con la finalidad de documentarlo ya que creemos que al actuar podría suprimir el componente desagradable en casos de dolor crónico.

Diferentes mediadores neuroquímicos están involucrados y el estudio de ellos se hace prioritario con la ayuda de técnicas como la microdiálisis y las inyec-

ciones de estos neurotransmisores para observar los cambios de la excitabilidad celular en neuronas tálamo-corticales, con la finalidad de precisar los mecanismos implicados en el sistema tálamo-cortical que se relaciona con la supresión del dolor.

El estudio de los mecanismos tálamo-corticales y en particular el de la supresión de la actividad cortical, nos podría sugerir una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento del dolor crónico en el hombre.

Agradecimientos

Los autores reconocen la ayuda prestada por José Luis Calderón en la preparación de los experimentos y la de Raúl Cerdoso por las ilustraciones y fotografías. Este trabajo fue parcialmente financiado por medio de los proyectos del IMP.

REFERENCIAS

1. AKIL H, LIEBESKIND J C: Monoaminergic mechanisms of stimulation produced analgesia. *Brain Research*, 94: 279-296, 1975.
2. ALBE-FESSARD D, GIAMBERARDINO M A, RAMPIN O: Comparation of the different animal models of chronic pain. En: Lipton S (Ed.) *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 17 Raven Press, Nueva York pp. 11-27, 1990.
3. ALBE-FESSARD D, BERKLEY K J, KRUGER L, RALSTON III H J, WILLIS W D: Diencephalic mechanisms of the pain sensations. *Brain Research Reviews*, 9:217-296, 1985.
4. ALBERTS B, BRAY D, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K, WATSON J D: *Molecular Biology of the Cell*. Garland Pub, Inc. Nueva York, p. 1070, 1983.
5. BASBAUM A I, CLANTON C H, FIELDS H L: Opiate and stimulus produced analgesia: functional anatomy of medullospinal pathways. *Proc Natl Acad Sci*, 73:4685-4688, 1976.
6. BEECHER H K: *Measurement of Subjective Responses; Quantitative Effects of Drugs*. Oxford University Press, Nueva York, 1959.
7. CHATRIAN G E, CANFIELD R C, KNAUSS T A, LETTICH E: Cerebral responses to electrical tooth pulp stimulation in man. An objective correlate of acute experimental pain. *Neurology*, 25: 745-757, 1975.
8. CONDES-LARA M, CALVO J M, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation. *Pain*, 11:185-200, 1981.
9. DICKENSON A H, LE BARS D, BESSON J M: Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): effects on trigeminal nucleus caudalis neurons in the rat. *Brain Research*, 200:293-305, 1980.
10. DICKENSON A H, LE BARS D: Diffuse nociceptive inhibitory controls (DNIC) involve trigemino and spinothalamic convergent neurones. *Exp Brain Research*, 49: 174-180, 1983.
11. FIELDS H L: *Pain*. McGraw-Hill, Nueva York, p. 354, 1987.
12. GORDON M S (Ed): *The synaptic organization of the brain*. Tercera Edición. Oxford University Press, Nueva York, p. 560, 1990.
13. GORDON M S: *The Synaptic Organization of the Brain. An Introduction*. Oxford University Press, Nueva York, 364, 1974.
14. GUILBAUD G, BENOIST J M, CONDES-LARA M, GAUTRON M: Further evidence for the involvement of Sml cortical neurons in nociception: Their responsiveness at 24 hr after carrageenin-induced hyperalgesic inflammation in the rat. *Somatosensory and Motor Research*, 10(3):229-244, 1993.
15. GUILBAUD G, BENOIST J M, NEIL A, KAYSER V, GAUTRON M: Neuronal responses threshold to an encoding of thermal stimuli during carrageenin hyperalgesic inflammation in the ventro basal complex of the rat. *Exp Brain Research*, 66:421-431, 1987.
16. GUILBAUD G, KAYSER V, BENOIST J M, GAUTRON M: Modification in the responsiveness of rat ventro basal thalamic neurons at different stages of carrageenin produced inflammation. *Brain Research*, 385:86-98, 1986.
17. HERNANDEZ-PEON R: Central mechanisms controlling conduction along central sensory pathways. *Acta Neurol Lat Amer*, 1:256-264, 1955.
18. JEANMONOD D, MAGNIN M, MOREL A: Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. *Neuro Report*, 4:475-478, 1993.
19. KANDEL E R, SCHWARTZ J H, JESSELL T M: *Principles of Neuronal Science*. Tercera edición, Elsevier, Nueva York, p. 1135, 1991.
20. KOCHER L, ANTON F, REEH P, HANDWERKER H O: The effect of carrageenin produce inflammation on sensitivity of unmyelinated skin nociceptors. *Pain*, 29:363-373, 1987.
21. LE BARS D, DICKENSON A H, BESSON J M: Diffuse nociceptive inhibitory controls (DNIC) I: effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6:283-304, 1979.
22. OMAÑA I, CONDES-LARA M, TALAVERA E: Los péptidos opioides en el control del dolor. *Salud Mental*, 17:32-39, 1994.
23. OMAÑA-ZAPATA I, CONDES-LARA M: Mecanismos de control del dolor. *Salud Mental*, 14:1-10, 1991.
24. PRICE D D, DUBNER R: Neurons that subserve the sensory discriminative aspects to pain. *Pain*, 3:307-338, 1977.
25. REYNOLDS D V: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164: 444-445, 1965.
26. WILLIS W D: *The Pain System*. Karger, París, pp. 346, 1985.