

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## Los mecanismos neurofisiológicos del dolor

Miguel Condés-Lara\*

### Summary

This work presents some data showing the development of a research field considering the relationship between the cerebral electrical activity and the perception of algesic stimulation. Data obtained in humans and other species suggest a suppressive and selective mechanism for the unpleasant characteristics of pain perception, preserving the identification and localization properties of pain. A description of habituation to pain in humans and a thalamo cortical mechanism which suppresses the responses to noxious stimulation is made. In this way, a possible new alternative therapeutic approach for chronic pain is proposed.

### Resumen

Este trabajo sintetiza algunos de los datos que muestran el desarrollo de una línea de investigación sobre los correlatos entre la actividad eléctrica cerebral y la percepción de los estímulos algésicos. Los datos obtenidos, tanto en el hombre como en otras especies, sugieren un mecanismo selectivo en la supresión de las características desagradables del dolor, preservando sus propiedades de identificación y localización. Se describe el fenómeno de habituación al dolor en el hombre y los resultados de un mecanismo talamo cortical que bloquea las respuestas a la estimulación nociceptiva. De esta forma se plantea una posible alternativa terapéutica en casos de dolor crónico.

Esta línea de investigación tiene como uno de sus objetivos principales poder documentar la participación de las vías y las estructuras neuronales que intervienen en la percepción de los estímulos que producen la sensación de dolor, así como de los sistemas que pueden desencadenar la supresión de esta percepción, entre los cuales encontramos los mecanismos responsables de la analgesia.

El estudio de la actividad eléctrica cerebral asociada con la estimulación nociva se inició en 1984 en la División de Investigaciones en Neurociencias del IMP. Su origen está en un estudio en el que describimos el

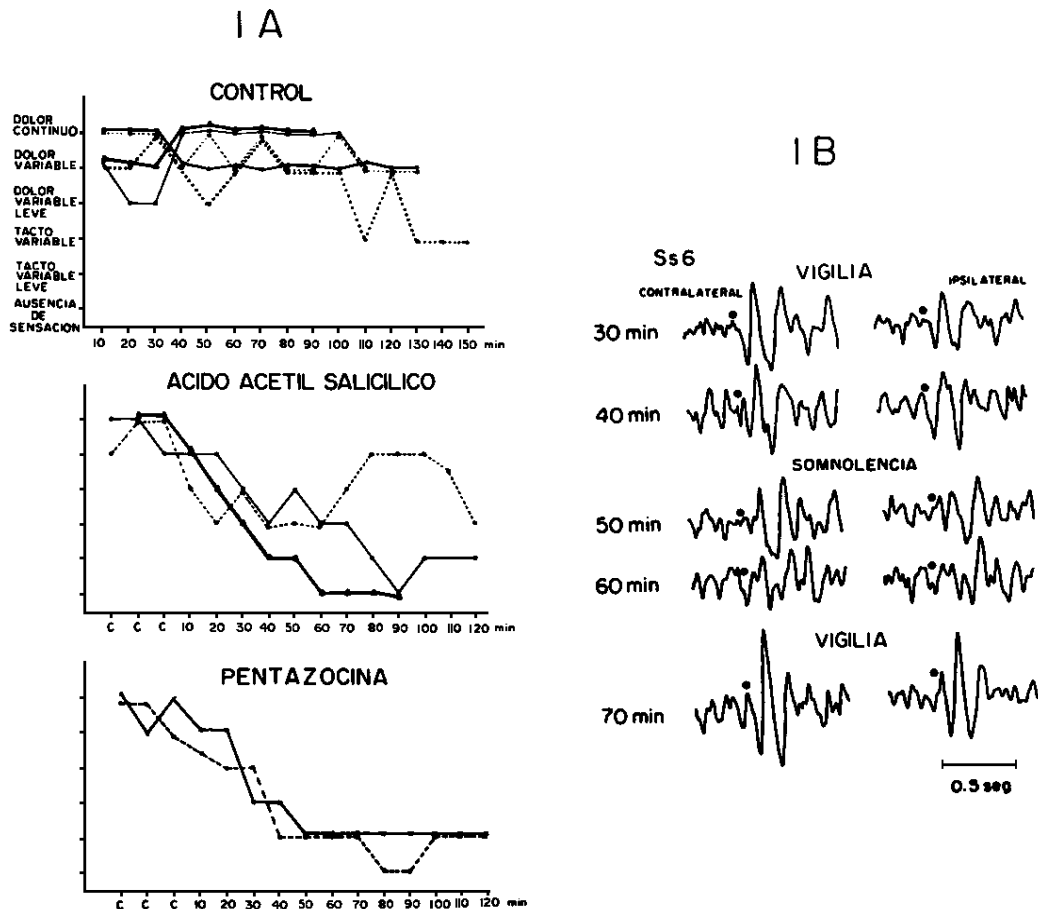
fenómeno de la habituación al dolor en el hombre (6). Es decir, teníamos evidencias de un mecanismo que podía hacer que las respuestas al dolor disminuyeran espontáneamente, lo que implica que estábamos ante un proceso de analgesia.

La habituación es un fenómeno en el que intervienen numerosas estructuras del sistema nervioso central. Ocurre con la repetición de la estimulación y consiste en la progresiva disminución de las respuestas. El estudio del dolor en el hombre se efectuó en sujetos voluntarios que presentaban caries dentales de primer grado. Se les colocó un par de electrodos de estimulación en una de las piezas dentales, y en estas condiciones se registró el electroencefalograma, la respuesta galvánica de la piel, el electrocardiograma, la frecuencia y amplitud de la respiración, así como la actividad de los músculos maceteros. Se procedió a aplicar estimulaciones eléctricas de creciente intensidad hasta obtener un informe sobre la sensación de dolor producida por la estimulación. Los sujetos indicaron haber sentido sensaciones de presión débil y fuerte, vibración de diferentes intensidades y dolor de tipo agudo y bien localizado de breve duración. Con la intensidad necesaria para producir un breve dolor agudo, localizado, que los sujetos calificaron de soportable, se procedió a hacer una estimulación repetida cada 10 seg por un periodo de 120 min, durante los cuales los sujetos permanecían en reposo. Cada 30 min eran interrogados respecto a las características subjetivas que producía la estimulación de las piezas dentales.

Los sujetos indicaron que la estimulación que inicialmente les producía dolor disminuía progresivamente, incluso, hasta dejar de ser percibida. Esta disminución se interrumpía con los interrogatorios, pero era acumulativa con el tiempo de la prueba. Es interesante señalar que la administración de fármacos analgésicos hacía que estos efectos fueran más pronunciados (fig. 1A). Este fenómeno de disminución en las respuestas y su reaparición con los interrogatorios se identificó con el proceso de habituación y deshabitua- ción a la estimulación dolorosa.

Este proceso de decremento de la sensación se correlacionó con las variaciones en el electroencefalograma, los potenciales provocados que se podían re-

\* Jefe del Departamento de Neurofisiología. División de Investigaciones en Neurociencias. Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101. Tlalpan 14370, México, D.F.



**FIGURA 1.** Resultados obtenidos en el hombre, que señalan el proceso de habituación al dolor experimental. En 1A se muestra el análisis de los reportes verbales respecto a las sensaciones producidas por la estimulación de la pulpa dental. La valoración se realizó a partir de los reportes y fue de DOLOR CONTINUO cuando todos los estímulos fueron sentidos como dolor; DOLOR VARIABLE cuando todos los estímulos fueron sentidos como dolor de diferente intensidad; DOLOR VARIABLE LEVE los estímulos eran reportados como dolor y como sensación táctil; TACTO VARIABLE los estímulos producían sensaciones táctiles de diferente intensidad; TACTO VARIABLE LEVE los estímulos se sentían como tacto pero no se sabía cuantos estímulos, y finalmente AUSENCIA DE SENSACION en donde no obstante que la estimulación era la misma a lo largo del experimento no producía ninguna sensación. Note los efectos del ácido acetil salicílico y de la pentazocina así como la variabilidad que presentan los reportes en situación control. Cada curva representa un sujeto. En 1B se muestran los potenciales evocados por la estimulación de la pulpa dental durante la vigilia y durante la somnolencia. Note la disminución que se presenta por la somnolencia tanto en la zona ipsilateral como en la contralateral al sitio de estimulación. Los potenciales se registraron en las áreas fronto parietales.

gistrar en las regiones parietales y temporales del registro electroencefalográfico, la actividad galvánica de la piel, las respuestas musculares y la aparición de signos de somnolencia (fig. 1B).

Este trabajo nos indujo a estudiar los mecanismos de las estructuras talámicas y corticales (10) responsables de la desaparición de las respuestas al dolor (15). De esta forma empezamos a trabajar registrando la actividad unitaria extracelular de las neuronas que responden a la estimulación nociceptiva en la rata, como animal de experimentación. Inicialmente estudiamos el mecanismo del tálamo cortical y su acción sobre las respuestas al dolor por estimulación aguda y, en la actualidad, nos encontramos estudiando los efectos de este mecanismo sobre el dolor crónico.

Ahora bien, el proceso del dolor es muy complejo e involucra una gran cantidad de factores (8,16,23,24, 25,26). Entre éstos podemos distinguir, por lo menos, tres que son comunes a todas las sensaciones y, en consecuencia, a todo tipo de estímulo sensorial. Se distingue la modalidad, es decir, que el dolor tiene características particulares que tienden a dañar el tejido; la duración, en la que podemos distinguir el dolor agudo y el crónico, en los cuales es muy posible que actúen mecanismos neuronales diferentes y, finalmente, la localización (la región corporal en la que se aplicó el estímulo), en donde la cantidad de receptores sensoriales va a permitir una mayor o menor capacidad de discriminación, es decir, que la finesa en la sensibilidad depende de la cantidad de inervación y

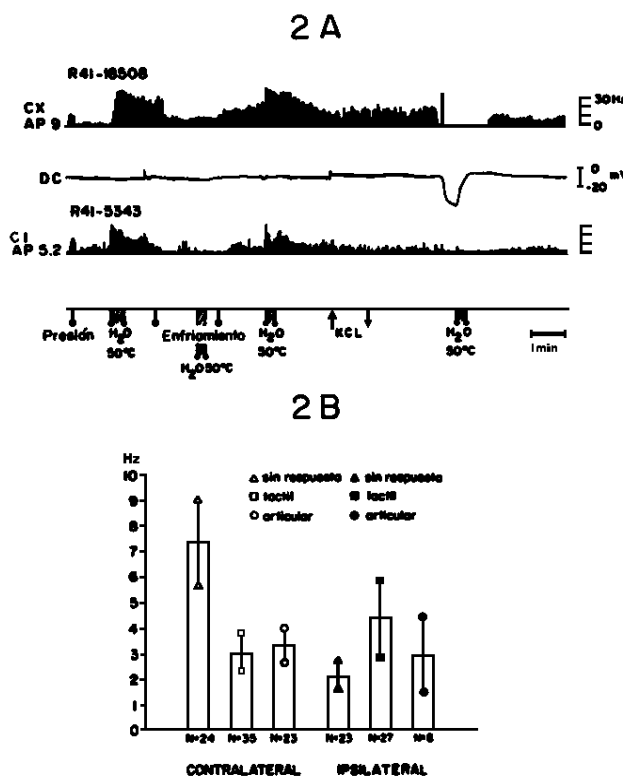
no de la cantidad en el área de la superficie corporal. Hay otras características no menos importantes, como son la frecuencia de la estimulación y su intensidad. Todas estas particularidades del estímulo nociceptivo van a provocar que intervengan, por lo menos, tres diferentes grupos talámicos que nos van a permitir interpretar la información sensorial. El grupo de los núcleos ventral posterior lateral y medial nos permiten localizar la región corporal en donde se aplicó el estímulo; el grupo posterior nos permite identificar el tipo de estimulación y, finalmente, el grupo de los núcleos intralaminares talámicos genera el componente afectivo que, en el caso del dolor, es por lo regular desagradable. Estas tres características de localización, identificación y componente afectivo no se pueden presentar en estas estructuras sin la participación de las regiones corticales que se interconectan con cada una de ellas y, en particular, en el caso del componente afectivo, que son las interconexiones que tienen los núcleos intralaminares talámicos con el sistema límbico. La descripción detallada de estos componentes se puede encontrar en una revisión de Albefessard y col. (5)

Tomando en cuenta estos datos, decidimos estudiar la posibilidad de suprimir selectivamente el componente afectivo del dolor. Por el carácter intrínsecamente desagradable que posee, este componente es sólo importante como la señal de alarma del organismo ante un estímulo que produce daño tisular o tiende potencialmente a producirlo. Esta afirmación es válida para el caso del dolor agudo, pero en el caso del dolor crónico no podemos reconocer su utilidad real. Por el contrario, en el caso del dolor, son esenciales los componentes de identificación del tipo de estímulo y de su localización en el tejido corporal, ya que tienden a preservar la integridad del organismo. Es por esta razón, entre otras, por lo que emprendimos el estudio experimental de la supresión selectiva del componente afectivo del dolor.

Para esto utilizamos la técnica de la Depresión Cortical Propagada (DCP), que se produce aplicando epiduralmente cloruro de potasio 1M. Esta maniobra produce inicialmente una depolarización local de las células corticales, la cual se propaga a todas las regiones de la corteza cerebral. La acción de esta maniobra se restringe a la corteza cerebral pero permite ver la acción de ésta sobre otras regiones del sistema nervioso central (1,2,3,4,7,13,20). Así describimos un control facilitador de la corteza medial prefrontal (CxMPf) sobre la actividad de los núcleos intralaminares talámicos (ITal). Al ser bloqueado por los efectos de la DCP, este control produce un efecto de desfacilitación de la actividad en los ITal. De esta forma pudimos poner en evidencia el control cortical sobre la actividad de los ITal, núcleos que reciben la información producida por la estimulación nociceptiva (10), de tal suerte que la supresión de la actividad de la CxMPf y la aplicación simultánea de estímulos nociceptivos, dan como resultado el bloqueo de la actividad producida por la estimulación nociva a nivel de los ITal. Este efecto es selectivo, es decir, la supresión de la actividad de la CxMPf actúa sobre la actividad de los ITal. Este efecto y su selectividad fueron confirmados

mediante el enfriamiento de la CxMPf, el cual es local y, por lo tanto, no se propaga a otras áreas corticales (17). Ambos procedimientos, tanto el de la DCP como el enfriamiento, son procesos reversibles, de manera que ambos procesos nos permitieron confirmar la presencia de respuestas a la estimulación nociceptiva en las células de los ITal antes y después de la supresión de la actividad de la corteza medial prefrontal. Su desaparición está restringida únicamente al período del bloqueo cortical medial prefrontal (fig. 2A) (7,10).

En un intento por entender cuáles estructuras neuronales participan tanto en el fenómeno de habituación al dolor como en la supresión de las respuestas talámicas al dolor por la supresión de la actividad cortical, decidimos estudiar las interconexiones de la CxMPf y de los ITal con las estructuras que son conocidas por participar en los fenómenos de la analgesia (11,12,14). De esta forma, utilizando la peroxidasa del rábano (HRP) como trazador de vías neuronales, documentamos qué tan conectados están la CxMPf y los ITal de manera directa con el *locus coe-*



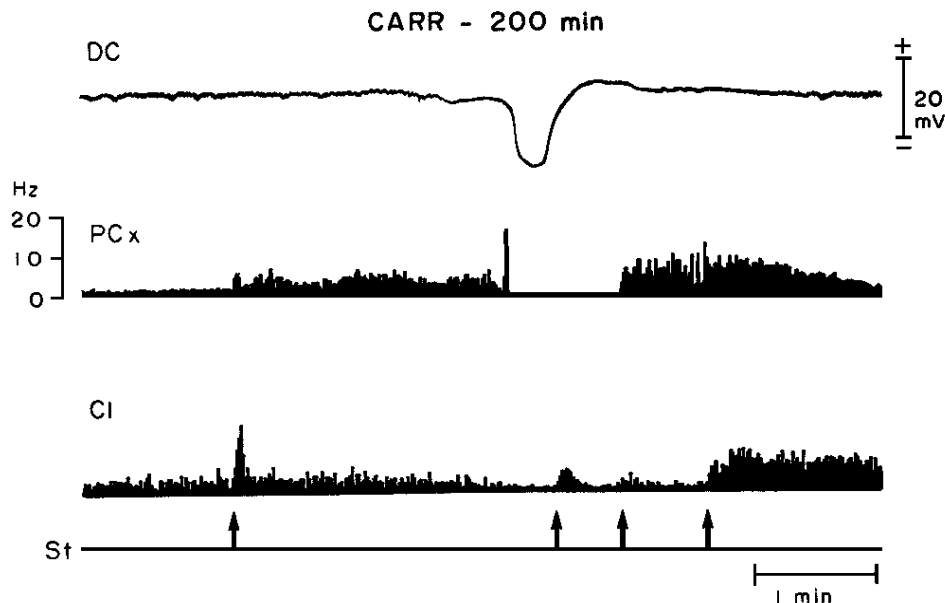
**FIGURA 2.** En 2A se muestran los histogramas de frecuencia por segundo del registro simultáneo de una célula cortical (CX AP9) y una del núcleo central lateral del tálamo (C1 AP5.2), el segundo canal es el registro de la corriente extracelular de la célula cortical (DC). El cuarto trazo muestra los momentos en que se aplicó: presión; agua caliente a 50°C; enfriamiento cortical y agua caliente; aplicación de cloruro de potasio(KC1); y los efectos del agua caliente sobre los producidos por el KC1. En 2B, se muestran la frecuencia de descarga de células corticales que respondían a diferentes campos sensoriales: táctil; articular y sin respuesta. Note que las células que no presentaban respuestas a la estimulación periférica en la corteza contralateral al sitio del proceso algogeno tienen la frecuencia aumentada.

*ruleus* y los núcleos del raqué (14). Estas dos últimas estructuras tienen altos contenidos de noradrenalina y de serotonina. Así mismo, estas sustancias neurotransmisoras intervienen en los fenómenos de la analgesia y del ciclo sueño-vigilia. En la actualidad, los experimentos están encaminados a conocer los efectos de la administración tópica de pequeñas cantidades de noradrenalina y de serotonina sobre las células talámicas y corticales que responden a la estimulación nociceptiva.

En colaboración con G. Guilbaud (21), en 1990 empezamos el estudio de los mecanismos corticales que intervienen en el dolor crónico. En estos experimentos estudiamos la actividad de las neuronas corticales del área somatosensorial primaria (SSI) que tenían campos receptivos periféricos (CRP) delimitados en la pata posterior contralateral. Se estudió el patrón de la frecuencia de descarga a la estimulación táctil (utilizando pelos de Von Frey), articular, térmica y nociceptiva de los campos periféricos de las patas que tenían un proceso inflamatorio nociceptivo, y se comparó con la actividad control. Este estudio mostró que el tamaño de los campos receptivos periféricos aumentaba, y que las respuestas celulares eran de mayor duración y frecuencia. Un dato interesante es que la actividad espontánea aumentaba en las células corticales que no respondían a la estimulación sensorial (fig. 2B), pero que estas células tenían una localización similar a la de las que sí respondían. Este incremento en la frecuencia de descarga de las células corticales en el área SSI podría representar la acción de un mecanismo regulatorio sobre las neuronas que

si responden a la estimulación periférica.

Como se señaló en párrafos anteriores actualmente nos encontramos trabajando en este mismo sistema talámo cortical, en el que al suprimir la actividad cortical se bloquean las respuestas producidas por la estimulación nociceptiva en los núcleos ITal, pero tratando de conocer cuál es su acción ante la estimulación nociceptiva crónica (fig. 3) (26). Uno de los primeros resultados que hemos encontrado es que la actividad de los ITal y de la CxMPf se modifica de manera progresiva cuando los animales de experimentación se encuentran sujetos a un proceso de dolor crónico. El dolor crónico se produce al inyectar 0.2 ml de carragenina al 4 % en una de las patas traseras. Este proceso se acompaña de inflamación, hiperalgesia y alodinia. En esta situación, la actividad de las células talámicas de los ITal presenta un patrón rítmico anormal que puede ser suprimido mediante el bloqueo de la actividad de la corteza medial prefrontal, por lo que nos encontramos ante un posible mecanismo de analgesia que puede ser una alternativa terapéutica para el dolor crónico. Nuestros datos experimentales coinciden con los reportados por Jeanmonod y col. (22), que señalan que en el hombre que sufre de dolor crónico se presenta una actividad rítmica similar a la señalada por nuestro grupo, y que se localiza en el núcleo central lateral del talámo. Este núcleo pertenece al grupo de los ITal, y los mismos autores señalan que la lesión de esta estructura reduce notablemente el dolor de sus pacientes. La diferencia con nuestros resultados es que nosotros estamos actuando a nivel cortical para suprimir la activi-



**FIGURA 3.** Efectos de la estimulación nociva producida por carragenina 200 min después de la aplicación y efectos de la depresión cortical. En los trazos 2 y 3 se muestran los registros de la frecuencia de descarga por segundo de una célula cortical y una talámica, respectivamente. El primer trazo representa el registro DC de la célula cortical. En el último trazo las flechas representan la estimulación del campo sensorial periférico correspondiente. Note cómo durante los efectos del bloqueo cortical las respuestas a la estimulación sensorial son muy pequeñas (segunda y tercera flecha).

dad producida por los estímulos nociceptivos y que nuestra propuesta es la de bloquear transitoria y reversiblemente (por tiempo indeterminado) la actividad cortical utilizando la infusión lenta de cloruro de potasio mediante bombas osmóticas.

Por otro lado, sabemos que el dolor es una aportación sensorial compleja, en la que intervienen diferentes estructuras neuronales, y que puede afectar diferentes tipos de comportamiento. Desde esta perspectiva hemos estudiado sobre la actividad neuronal de las células localizadas en las estructuras del sistema límbico, con la intención de conocer su participación en la percepción de los estímulos dolorosos. Nuestros resultados señalan que el núcleo central de la amígdala recibe información por estimulación nociceptiva (18). Su participación en los diferentes componentes del dolor aún está por determinarse, pero no hemos abandonado esta investigación, y en un futuro próximo continuaremos estudiando las estructuras del sistema límbico en la codificación de los estímulos nociceptivos. Así mismo hemos estudiado en la conducta sexual (19) nuestra propuesta de suprimir la actividad de la corteza medial prefrontal para bloquear el dolor crónico. Las ratas que han sido sometidas a un proceso de neuropatía experimental por la ligadura del nervio ciático, han mostrado tener deficiencias en la conducta de apareamiento. Estas alteraciones no se han observado en los animales que, en las mismas

circunstancias, tienen una lesión de la corteza medial prefrontal.

Estos datos, aunados a los de la bibliografía internacional, permiten concluir que el dolor es una sensación que, como tal, ha sido poco estudiada no obstante los avances de la farmacología en particular. De la misma forma, podríamos concluir que estamos de acuerdo en que los mecanismos del dolor agudo y del experimental son diferentes, ya que en este último intervienen otras áreas y otros sistemas que no se manifiestan en el dolor agudo. Por lo tanto, los fenómenos en los que interviene la divergencia en la información sensorial, actuarían afectando las estructuras que inicialmente no estaban involucradas. Estas afirmaciones se pueden corroborar por el caso de las células corticales, que sin tener un campo somatosensorial aumentan su frecuencia de descarga en respuesta a un proceso algésico. Por otro lado, los sistemas que pueden producir analgesia, como es el caso de la habituación al dolor, tienen que ser estudiados para poder indicar claramente cuáles son los procesos principales que intervienen en este fenómeno.

En conclusión, los resultados que hemos ido obteniendo a través de los años hacen que el estudio del dolor sea muy alentador por describir las alteraciones que ocurren y por las nuevas técnicas que, encaminadas a la terapéutica del dolor crónico, representan una alternativa para este tipo de padecimiento.

## REFERENCIAS

1. ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, KESAR S, SANDERSON P: Tonic cortical controls acting on spontaneous and evoked thalamic activity. En: Machhi G, Rustioni A, Spreafico R. (Eds.). *Progress in Brain Research. Somatosensory Integration in the Thalamus*. Elsevier Science Publishers. Amsterdam, 273-285, 1983.
2. ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, SANDERSON P: The focal tonic cortical control of intralaminar thalamic neurons may involve a cortico thalamic loop. *Acta Morphologica Hungarica*, 31(1-3):9-26, 1983.
3. ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, SANDERSON P, LEVANTE A: Attentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic. Projections in patients with deafferentation pain syndromes. En: Kruger L, Liebeskind J (Eds.). *Neural Mechanisms of Pain. Advances in Pain Research and Therapy*, Raven Press, Nueva York, (6):167-182, 1984.
4. ALBE-FESSARD D, SANDERSON P, CONDES-LARA M, DELANDSHEER E, GIUFFRIDA R, CESARO P: The use of Leao spreading depression for the study of relationships between central structures. *Anals da Academia Brasileira de Ciencias*, 56(4):371-384, 1984.
5. ALBE-FESSARD D, BERKLEY K, KRUGER L, RALSTON III HJ, WILLIS WD: Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res Rev*, 9:217-296, 1985.
6. CONDES-LARA M, CALVO JM, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation. *Pain*, 11:185-200, 1981.
7. CONDES-LARA M, KESAR S, ALBE-FESSARD D: Comparison of caudate nucleus and substantia nigra control of medial thalamic cell activities in the rat. *Neuroscience Letters*, 31:129-134, 1982.
8. CONDES-LARA M, GUTIERREZ-AGUILAR R: La neurofisiología del dolor. *Salud Mental*, 9(2):78-83, 1986.
9. CONDES-LARA M: Relaciones tálamo corticales. *Salud Mental*, 10:33-40, 1987.
10. CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I: Suppression of noxious thermal evoked responses in thalamic central lateral nucleus by cortical spreading depression. *Pain*, 35:199-204, 1988.
11. CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M: Dorsal raphe and nociceptive stimulations evoke convergent responses on the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex neurons. *Brain Research*, 499:145-152, 1988.
12. CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M: Dorsal raphe neuronal responses to thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex electrical stimulation. *Brain Research*, 499:141-144, 1989.
13. CONDES-LARA M, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M, OMAÑA-ZAPATA I: Double cortical control acting upon activities of intralaminar thalamic cells. *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos*, (Mex.), 37:63-68, 1989.
14. CONDES-LARA M, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M, OMAÑA-ZAPATA I: Mesencephalic projections to the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex A WG-HRP study. *Brain Research*, 509:321-324, 1990.
15. CONDES-LARA M, LEON-OLEA M, SANCHEZ-ALVAREZ M, OMAÑA-ZAPATA I: Nocicepción: participación de un mecanismo modulador a nivel talámico y cortical. *Estudio y Tratamiento del Dolor*, 2:4-18, 1990.
16. CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I: Aspectos neuroanatómicos y funcionales de los mecanismos del dolor y de la analgesia. *Dolor*, 3:2-7, 1991.
17. CONDES-LARA M, OMAÑA-ZAPATA I, TALABERA E: Facilitating action of medial prefrontal cortex upon the noxious thermally-evoked responses in thalamic centralis lateralis nucleus. *J Physiol* (Paris), 85:188-194, 1991.
18. CONDES-LARA M, VEINANTE P, FREUND-MERCIER MJ: Correlation between oxytocin neuronal sensitivity and oxytocin-binding sites in the amygdala of the rat:

- electrophysiological histoautoradiographic study. *Brain Research*, 637:277-286, 1994.
19. FERNANDEZ-GUASTI A, OMAÑA-ZAPATA I, LUJAN M, CONDES-LARA M: Actions of sciatic nerve ligature on sexual behavior of sexually experienced and inexperienced male rats: Effects of frontal pole deortication. *Physiology and Behavior*, 55:577-581, 1994.
  20. GIUFFRIDA R, SANDERSON P, CONDES-LARA M, ALBE-FESSARD D: Corticofugal influences on dorsal column nuclei an electrophysiological study in the rat using the cortical spreading depression technique. *Exp Brain Res*, 61:649-653, 1986.
  21. GUILBAUD G, BENOIST JM, CONDES-LARA M, GAUTRON M: Further evidence for the involvement of the SM1 cortical neurons in nociception: their responsiveness in 24 hours-carragenin induced hyperalgesic inflammation. *Somatosensory and Motor Research*, 10: 309-325, 1993.
  22. JEANMONOD D, MAGNIN M, MOREL A: Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. *Neuroreport*, 4:475-478, 1993.
  23. OMAÑA I, CONDES-LARA M, TALAVERA E: Los péptidos opiodes en el control del dolor. *Salud Mental*, 17:32-39, 1994.
  24. OMAÑA I, CONDES-LARA M: Mecanismos de control del dolor. *Salud Mental*, 14:1-10, 1991.
  25. OMAÑA-ZAPATA I, CONDES-LARA M: Participación de las opiopeptinas en los mecanismos ascendentes de control del dolor. *Dolor*, 3:75-80, 1991.
  26. OMAÑA-ZAPATA I, SANCHEZ-MORENO RM, CONDES-LARA M: Cortical facilitatory action on central lateralis thalamic activity during the development of carrageenin produced inflammation. *Pain*, 1994 (en prensa).