



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS  
PROFESIONALES ZARAGOZA

INFLUENCIA CORTICAL PREFRONTAL SOBRE EL  
NUCLEO CENTRAL LATERAL DEL TALAMO EN EL  
DOLOR CRONICO PRODUCIDO POR CARRAGENINA  
EN LA RATA ALBINA.

T E S I S

Que para obtener el Título de.

B I O L O G O

p r e s e n t a:

ROSA MARIA SANCHEZ MORENO

Director de Tesis: Dra. Imelda Omaña Zapata

Asesor Interno: Biól. Gilberto Matamoros Trejo



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## RESUMEN

En esta tesis se evaluó la influencia cortical prefrontal (CPF) sobre la actividad del núcleo central lateral del tálamo (Cl) en condiciones de dolor agudo y crónico. Para lo cual se realizaron experimentos en ratas albinas macho de la cepa Wistar anestesiadas con uretano (1.5 g/Kg i.p.). La temperatura corporal se les mantuvo constante y se monitoreo el electroencefalograma y el electrocardiograma. Se produjo dolor agudo al inyectarles carragenina al 1% (CAR) en la región plantar de la pata posterior derecha durante el registro y dolor crónico mediante la inyección de CAR 24, 48 y 72 Hrs antes del registro, de esta formase analizaron los efectos agudos y crónicos de la CAR sobre el Cl y la CPF. La influencia cortical se bloqueo de manera transitoria y reversible mediante la tecnica de la Depresión Cortical Propagante (DCF).

Se realizó el registro extracelular unitario simultáneo de la CPF (coordenadas anteroposterior (AP) 9.2 a 11.7; y lateral (L) 1.25 y del Cl (AP 4.8 a 5.4; L 1.25)

Como resultados se obtuvo que en la CPF 39 neuronas fueron registradas en la fase aguda y 37 en la crónica. 25 células respondieron a estímulos inocuos tales como tacto, presión ligera y movimiento. La CAR no modificó sus frecuencias de descarga en la fase aguda ( $4.79 \pm 0.8$  Hz) y en la fase crónica ( $4.5 \pm 0.7$  Hz). La DCP bloqueo la actividad de la CPF en 770 células (91%). En el tálamo 45 neuronas fueron registradas durante la fase aguda ( $6 \pm 0.9$  Hz) y 38 en la crónica ( $20.0 \pm 3.4$  Hz), estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$  ANDEVA). La Hiperactividad evocada por la CAR observada como una actividad de fondo alta no permitió observar las respuestas celulares ante estímulos inocuos y nocivos. Simultáneamente a la DCP, la actividad talámica fue suprimida en 41 (91%) células durante la fase aguda y 33 (87%) en la crónica. La xilocaína no modificó la actividad de la CPF mientras que la hiperactividad provocada por la CAR en

11 (13%) células fué reducida en un 71% ( $p < 0.002$  "t" de Student) Finalmente estos resultados muestran que la inyección de CAR no modifica la actividad registrada en la CPF, en cambio, en el CI la hiperactividad es clara y ésta puede deberse al proceso inflamatorio, ya que dicha actividad puede ser bloqueada por la xilocaína, Finalmente estos resultados muestran que el control cortical tónico facilitador actúa en condiciones de dolor agudo y crónico.

# I N D I C E

pág.

I	RESUMEN .....	1
II	INTRODUCCION .....	4
	CAPITULO 1: CONCEPTO Y TEORIAS DEL DOLOR	
	CAPITULO 2: MECANISMOS PERIFERICOS DEL DOLOR	
	CAPITULO 3: MECANISMOS TALAMICOS	
	CAPITULO 4: MECANISMOS CORTICALES	
III	ANTECEDENTES DEL PROBLEMA .....	34
IV	HIPOTESIS .....	37
V	OBJETIVOS .....	38
VI	METODOLOGIA .....	41
	GRUPOS EXPERIMENTALES	
	ESTEREOTAXIA	
	CIRUGIA	
	REGISTRO ELECTROFISIOLOGICO	
	ESTIMULACION SOMATICA	
	DEPRESION CORTICAL PROPAGANTE	
	APLICACION DEL ANESTESICO LOCAL	
	PROCESAMIENTO HISTOLOGICO DEL TEJIDO REGISTRADO	
	PROCESO PARA EL ANALISIS DE RESULTADOS	
VII	RESULTADOS .....	50
	ACTIVIDAD EXTRACELULAR UNIATARIA POSCARRAGENINA	
	RESPUESTAS A LA ESTIMULACION SOMATICA	
	EFECTOS DE LA DEPRESION CORTICAL PROPAGANTE	
	EFECTOS DE LA APLICACION DEL ANESTESICO LOCAL	
	NEUROANATOMIA DE LAS CELULAS REGISTRADAS	
VIII	DISCUSION DE RESULTADOS .....	65
IX	CONCLUSIONES .....	76
X	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	77

## II INTRODUCCION

## CAPITULO 1 CONCEPTO DEL DOLOR Y TEORIAS

Actualmente se define al dolor como una experiencia sensorial que está asociada no sólo con componentes discriminativos como modalidad, localización, intensidad y duración; sino también con reacciones emocionales tales como sufrimiento, ansiedad y depresión. Asimismo, el dolor refleja eventos corporales como contracciones musculares, respuestas circulatorias y cambios hormonales (Willis, 1985a).

A principios del siglo se originaron dos teorías opuestas sobre el dolor (Dallenback, 1939). La teoría de la especificidad, propone que el dolor es una modalidad sensorial específica como la visión o el oído, que cuenta con su propio aparato periférico y central. En contraparte, la teoría del patrón sostiene que el patrón de impulsos nerviosos para el dolor, es producido por la estimulación intensa de los receptores no específicos; pues para esta teoría no existen fibras ni receptores específicos al dolor. Ambas teorías derivan de los conceptos propuestos por Von Frey y Goldscheider en 1894 (citados en Melzack y Wall, 1965).

De manera particular, la teoría de la especificidad propone la existencia de un mosaico de receptores específicos para el dolor, distribuidos en los tejidos corporales, los cuales envían información al sistema nervioso central (SNC). Esta teoría sostiene que las terminales nerviosas libres son los receptores sensoriales al dolor, los cuales generan impulsos nerviosos que son transmitidos por las fibras A $\alpha$  y C de los nervios periféricos al SNC. En el SNC el tracto paleoespinotalámico transmite la información de la médula espinal hacia el tálamo (Ver capítulo 2). A pesar de la aparente simplicidad, la teoría contiene especializaciones fisiológicas, además está implícita la suposición de una conexión directa entre la periferia y el cerebro. Al analizar estos supuestos, primeramente se sabe que esta teoría considera la existencia de receptores al dolor que responden sólo a los estímulos nocivos. Por otra parte, al

llamar a un receptor sensorial "receptor al dolor" se asume que está implicada la conexión directa del receptor sensorial al cerebro, por lo que la estimulación de un receptor al dolor sólo debe provocar sensación dolorosa. Esto se apoya en el hecho de que existen regiones o puntos en la piel cuya estimulación produce solamente sensación de dolor, demostrado mediante planimetría (Geldard, 1972). Otro apoyo a la propuesta del dolor como modalidad sensorial separada, proviene de las mediciones que se toman cuando la piel se vuelve insensible por el uso de morfina o codeína. Tales drogas hacen que la piel se insensibilice al dolor; aunque, muestran un escaso efecto sobre los demás sistemas cutáneos (Candian, 1968).

Por otra parte, existen evidencias clínicas que refutan lo propuesto en la teoría de la especificidad, una de ellas es la que constituye el hecho de que el tacto suave, la vibración y otros estímulos inocuos aplicados continuamente pueden provocar dolor mediante la sensibilización, más aún, el dolor puede aparecer algunas veces espontáneamente por largos períodos sin una aparente estimulación (Livingston, 1943 y Noordenbos, 1959). Una evidencia más lo constituye la existencia del llamado dolor referido, como consecuencia de la estimulación inocua de una área lejana a la que presenta la sensación. Tal vez la evidencia más contundente sea el fracaso del tratamiento quirúrgico del dolor crónico en las neuralgias o causalgias, en el cual se realizan lesiones a diferentes niveles del SNC (Figura No.1); estas evidencias ponen de manifiesto la complejidad de los mecanismos algésicos (Livingston, 1943 y Noordenbos, 1959). A la luz de los estudios de dolor visceral y de dolor somático no se puede aceptar esta afirmación hecha en los años 40's y 50's. Por otro lado, esta teoría no considera la existencia de una sumación temporal y espacial de la información aferente en la producción de estados dolorosos; por ejemplo en la hiperalgesia producida por la estimulación inocua continua.

La teoría del patrón de Weddell (1955) y Sinclair (1955), apoya la idea de que las modalidades cutáneas son producidas por



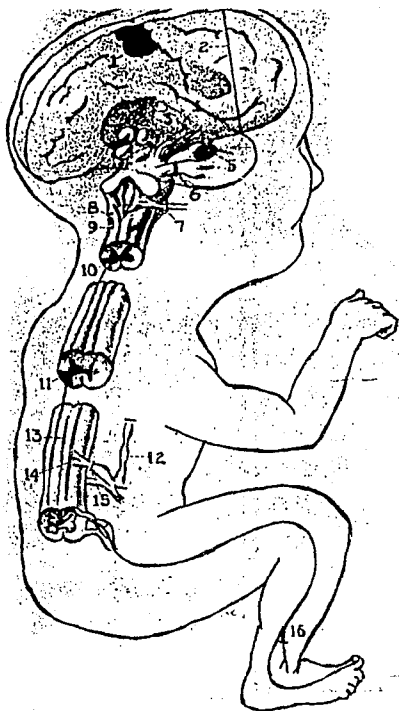


FIGURA No. 1 Procedimientos quirúrgicos diseñados hasta la década de los años 50's para aliviar el dolor en humanos.

1, Girectomía; 2, Lobotomía prefrontal; 3, Talamotomía; 4, Tractotomía mesencefálica; 5, Hipofisectomía; 6, Rizotomía del 6° nervio craneal; 7, Neurectomía del 9° nervio craneal; 8, Tractotomía medular; 9, Tractotomía trigeminal; 10, Cordotomía cervical; 11, Cordotomía torácica; 12, Simpaticotomía; 13, Mielotomía; 14, Tractotomía de Lissauer; 15, Rizotomía posterior; 16, Neurectomía.

El contundente fracaso de estos procedimientos quirúrgicos para aliviar el dolor, constituyó una evidencia contra la teoría que propone al dolor como una sensación específica con un aparato central y periférico propio el cual constituía una conexión directa receptor-cerebro.

(Fuente: Tomado de MacCarty y Drake, 1954, en Melzack y Wall, 1965)

patrones con características espacio-temporales del impulso nervioso, en vez de los tractos neurales involucrados cuando al dolor se le considera como modalidad específica. Esta teoría propone que el patrón para el dolor es producido por estimulación intensa de receptores no específicos (Sinclair, 1955). Al respecto, diversas evidencias fisiológicas (Melzack y Wall, 1962) revelan un alto grado de especialización fibra-receptor, por lo que la teoría del patrón propuesta por Weddell y Sinclair no se considera una teoría del dolor satisfactoria, ya que ignora el hecho de la especialización fisiológica.

En los años sesentas Melzack y Wall (1965) proponen una nueva teoría que es compatible con el concepto de una clase de receptores específicos al dolor, así como con una forma de configuración y sumación central de los impulsos nerviosos: la teoría de la compuerta del dolor. Esta teoría considera que las señales producidas por un estímulo nocivo son transmitidas al SNC a lo largo de los nervios periféricos; también considera que hay células especializadas de la médula espinal y del núcleo del trigémino, las cuales reciben la información nociceptiva y a su vez son susceptibles de recibir influencias inhibitorias o facilitatorias, generadas por otros estímulos sensoriales; finalmente, considera que las células que se encargan de transmitir la información nociceptiva están sujetas a la influencia moduladora de los sistemas centrales descendentes (Wall, 1978).

El mecanismo propuesto para que este sistema de control de entrada actúe es el siguiente (Figura No.2):

Las fibras gruesas A $\beta$  y las delgadas A $\delta$  y C llegan a las células de la sustancia gelatinosa de Rolando, en el cuerno dorsal de la médula espinal, las primeras excitan y las segundas inhiben. Las células de la sustancia gelatinosa inhiben a las células T, de la lámina V, o de transmisión central, las cuales efectúan la transmisión a otras estructuras dentro del SNC. De esta forma los impulsos de las fibras gruesas decremantan la

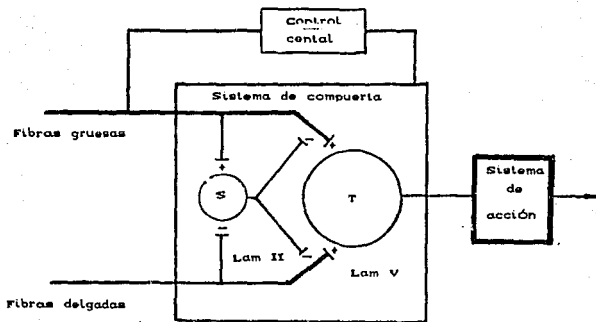


FIGURA No. 2 Diagrama esquemático de la Teoría de la Compuerta de los Mecanismos del Dolor. Se observan los dos tipos de fibras aferentes, las f. gruesas y las f. delgadas. Ambas fibras proyectan a la sustancia gelatinosa (S) y a las células de transmisión central (T). El efecto inhibitorio ejercido por la S en las terminales de las fibras aferentes es incrementada por la actividad en las f. gruesas y decrementada por la actividad en las f. delgadas. La activación del control central está representado por una línea que corre desde las fibras gruesas hasta los mecanismos de control central; estos mecanismos a su vez retroproyectan al sistema de control de entrada. Las células T proyectan a las células del sistema de acción. +, Excitación; -, Inhibición.

(Fuente: Modificado de Melzack y Wall, 1965)

efectividad de los impulsos aferentes, al excitar a las células de la sustancia gelatinosa las que son inhibitorias, por otro lado, las fibras delgadas actúan inhibiendo a estas células y excitando a las células transmisoras. Según el esquema original propuesto por Melzack y Wall (1965), las fibras aferentes, gruesas y delgadas establecen una primera sinapsis en la sustancia gelatinosa y otra a nivel de la lámina V; esto implicaría que una sola fibra aferente podría excitar o inhibir. Para solucionar este problema y debido a que no hay evidencias que lo apoyen, posteriormente se ha incluido en el esquema original una interneurona inhibitoria a nivel de la sustancia gelatinosa la que es excitada por las fibras delgadas, las cuales a su vez excitan a las células T, que se encargan de transmitir los impulsos nociceptivos a otras estructuras del SNC, tales como el tálamo.

Finalmente Wall (1978) en una autoevaluación de la teoría, señala que desde su proposición original en 1965, se han realizado experimentos que muestran que las células transmisoras de la lámina V, puedan ser inhibidas por las aferentes de bajo umbral y por los controles descendentes.

Melzack y Wall (1965) proponían la existencia de un mecanismo en el sistema nervioso, el cual podía activar un control central de impulsos que activaría procesos cerebrales selectivos que ejercen control sobre las aferencias sensoriales. Este mecanismo podía ser activado por cualquiera de estas dos vías: el sistema lemnisco medial- columna dorsal, el cual está constituido por las fibras A más gruesas y rápidas en la conducción de estímulos, estas fibras A entran al cordón espinal y emiten prolongaciones cortas hacia la sustancia gelatinosa y proyecciones largas directamente a los núcleos de la columna dorsal. Las fibras provenientes de esos núcleos forman el lemnisco medial el cual provee una línea directa al tálamo y otra de éste a la corteza somatosensorial.

La otra vía propuesta como la responsable en la transmisión del dolor se origina en el cuerno dorsal proyectándose al núcleo

cervical lateral y de ahí hacia el tallo cerebral y tálamo.

En 1978, Wall reconsidera el modelo propuesto y propone un nuevo modelo en el cual las aferencias son transmitidas en cascada a partir de la lámina II y hasta la V, en este nuevo modelo se sugiere nuevamente la existencia de influencias moduladoras descendentes.

Una consecuencia comprobable de la teoría de la compuerta es que el alivio al dolor se logra al disminuir las aferencias de las fibras pequeñas y al aumentar las de las fibras gruesas. Respecto a esta última solución existe evidencia a favor aportada por Livingston (1948), quien observó que la causalgia podía controlarse de manera efectiva por medio de la terapia que implicaba bañar la región lesionada en agua en movimiento, seguida de un masaje, ambas acciones sirven para aumentar la entrada en el sistema de las fibras grandes. Mas recientemente, Wall y Sweet (1967) aplicaban estímulos eléctricos de baja intensidad que provocaban una sensación de cosquilleo a pacientes con dolores cutáneos crónicos. Estos estímulos son capaces de activar solamente las fibras de diámetro grande ya que éstas tienen el umbral eléctrico más bajo. Después de la estimulación eléctrica durante dos minutos, cuatro de ocho pacientes con enfermedades periféricas experimentaron alivio al dolor por más de 30 minutos. Al respecto Satran y Goldstein (1973) demuestran que la estimulación eléctrica cutánea en adultos normales del sexo masculino elevaba temporalmente (hasta 20 minutos) el umbral para el dolor provocado por choques eléctricos.

La teoría de la compuerta, asimismo, explica algunas de las especulaciones en el dolor de miembro fantasma, o dolor referido a una región del cuerpo amputada. Melzack (1970) ha referido que cuando se amputa un miembro, muere aproximadamente la mitad de las fibras nerviosas cortadas que todavía quedan en el extremo de la amputación; el resto se regenera y crece en el tejido; por lo general estas fibras son pequeñas y de conducción lenta. Con este hecho se explica que al carecerse de

fibras de gran diámetro, disminuya el efecto inhibitor en la trayectoria sensorial. Es decir la compuerta espinal está abierta y en algunos casos el resultado es el dolor.

Melzack (1970) recientemente ha propuesto una nueva teoría para dar explicación a la existencia del dolor del miembro fantasma, llamada teoría de la neuromatriz. Actualmente se ha llegado a estar de acuerdo que el dolor de miembro fantasma no puede ser explicado en términos de mecanismos periféricos, tales como neuromas u otras actividades patológicas en el extremo de la mutilación. Existen referencias de pacientes que han sufrido una lesión en el lóbulo parietal derecho y que niegan que un lado de su cuerpo sea parte de su organismo. Por otra lado, los intentos por solucionar el dolor de miembro fantasma mediante lesiones de la corteza somatosensorial han sido ineficaces, ya que con el tiempo, tanto el miembro fantasma como el dolor vuelven a presentarse.

Melzack (1970) en la teoría de la neuromatriz, propone la existencia de una matriz neuronal genéticamente construída para el cuerpo íntegro que produce patrones de impulsos nerviosos para el cuerpo y para las diferentes modalidades sensoriales que éste siente. Propone que el sustrato anatómico del cuerpo físico está en una red o matriz de neuronas que se extienden a través de amplias áreas del cerebro, que implica además una distribución espacial y contactos sinápticos, los cuales son inicialmente determinados genéticamente y posteriormente modelados por las aferencias sensoriales hasta producir una neuromatriz con características propias. Asimismo, propone que la neuromatriz produce, cuando es privada de las aferencias de los miembros o del cuerpo, un patrón anormal de diferentes intensidades de calor, sensación que es común en el dolor de miembro fantasma.

Esta nueva teoría concibe una neuromatriz que se extiende a través de áreas selectivas del cerebro incluyendo los sistemas somático, visual y límbico. De esta forma, la

destrucción de la neuromatriz del cuerpo físico, la cual genera patrones dolorosos, parece imposible.

## CAPITULO 2 MECANISMOS PERIFERICOS Y MEDULARES DEL DOLOR

En los animales superiores, los nociceptores, son fibras nerviosas localizadas en los tejidos cutáneos y musculares. Estos receptores transducen los estímulos nocivos de tipo mecánico, térmico, químico y eléctrico en impulsos nerviosos que son conducidos a través de las fibras nerviosas A $\delta$  y C (Willis, 1985a).

Actualmente, se sabe que las propiedades fisiológicas en cada receptor y fibra, tales como los intervalos de respuesta, los ritmos de adaptación y el umbral a diferentes intensidades de estímulo, juegan un papel importante en la determinación de las características de los patrones temporales que son generados cuando un estímulo es aplicado a la piel (Melzack y Wall, 1962).

Los nociceptores en el sistema nervioso, son neuronas primarias aferentes cuya terminal se encuentra localizada en el tejido periférico, una fibra aferente que es una vía de conducción, un cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal espinal o en el ganglio del nervio trigémino y terminaciones centrales en la médula espinal o de la protuberancia. Estas células aferentes primarias A $\delta$  y C, anteriormente mencionadas, al ser estimuladas producen dos tipos de dolor a los que se les han dado varios nombres: protopático y epicrítico, lento y rápido, filogenéticamente antiguo y nuevo, respectivamente. Las fibras A $\delta$  son las responsables de la conducción de los impulsos codificados del dolor rápido, localizado y breve y las fibras C del dolor lento difuso y duradero. Ambos tipos de fibras llegan a las astas dorsales de la médula espinal o bien al núcleo principal del trigémino, en donde hacen sinapsis con las células que responden a la estimulación nociceptiva y se localizan en las láminas I-II y V-VII de la médula espinal.

William Willis y colaboradores (Kandel, 1991) han demostrado que en rata, gato, mono, simios y hombre la información nociceptiva es transportada por cinco vías ascendentes que se originan en diferentes láminas del cuerno dorsal.



1. El tracto espinotalámico que es la vía nociceptiva más prominente del cordón espinal y que se origina a partir de las láminas I, V y VII, está compuesta de los axones de las neuronas tanto de las que sólo responden al dolor como las de amplio rango dinámico que terminan en el tálamo. Estas cruzan la línea media y ascienden en la materia blanca anterolateral en el lado contralateral (Figura No.3).

2. Los axones de las neuronas nociceptivas en la lámina VII y VIII forman el tracto espinoreticular, el cual también asciende en el cuadrante anterolateral del cordón espinal. En contraste con el tracto espinotalámico, las fibras que cruzan la línea media, algunas fibras espinoreticulares, forman proyecciones no cruzadas. Algunos axones de este tracto mandan proyecciones que terminan, tanto en la formación reticular como en el tálamo (Figura No.3).

3. Las neuronas nociceptivas de las láminas I y VI emiten proyecciones en el tracto espinomesencefálico, hacia la formación reticular mesencefálica, la parte lateral de la región gris periacueductal y otros sitios del mesencéfalo. (Figura No.3)

4. La mayoría de neuronas en la lámina III o IV del cuerno dorsal responden solamente a estímulos táctiles, aunque algunas también son activados por estímulos nocivos. Las neuronas en estas dos láminas proyectan a través del tracto espinocervical, el cual corre en la parte dorsolateral del cordón espinal hacia el núcleo cervical lateral, un pequeño agrupamiento celular neuronal que está lateral, hacia el cuerno dorsal en el segmento cervical superior del cordón espinal. Los axones provenientes de este núcleo cruzan la línea media y ascienden en el lemnisco medial en el tallo cerebral, hacia los núcleos mesencefálicos y hacia el tálamo. (núcleos ventroposterior lateral y posterior medial) (Figura No.3).

5. Finalmente algunas de las neuronas nociceptivas de la lámina III y IV proyectan sus axones en la columna dorsal del cordón espinal, alineados con los axones colaterales de gran diámetro

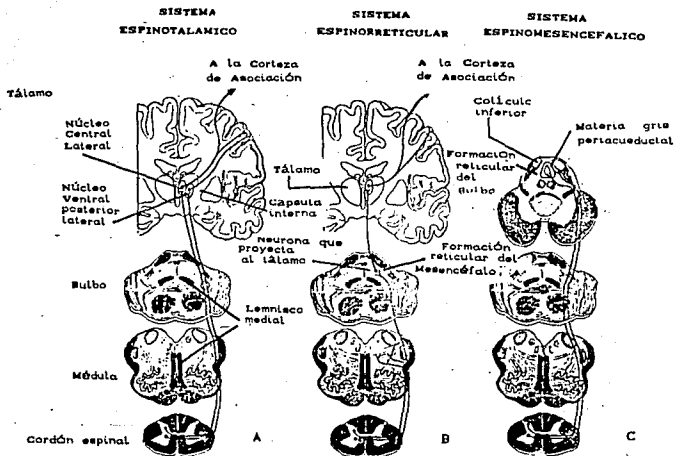


FIGURA No. 3 Vías Ascendentes que transmiten la información nociceptiva desde el cordón espinal hasta los centros respectivos en el cerebro. Las cinco vías mencionadas en el texto se muestran agrupadas en estos tres sistemas A: S. espinotalámico, B: S. espinoreticular y C: S. espinomesencefálico.  
(Fuente: Modificado de Kandel, 1981)

de fibras aferentes primarias mielinizadas hacia el núcleo cuneato y gracilis en la médula (Figura No.3).

De estos cinco tractos, el espinotalámico (Figura No.4) ha sido el estudiado con más detalle, debido a que existen evidencias clínicas que muestran que las lesiones producidas en este tracto (cordotomías) dan como resultado una marcada reducción de las sensaciones dolorosas, y también debido a que se ha observado que la estimulación eléctrica del tracto produce dolor.

De los tractos ascendentes del sistema espinotalámico, el fascículo neoespinotalámico contralateral y el fascículo de la columna dorsal-lemnisco medial, forman el sistema lateral, tienen sus terminaciones en el núcleo ventral posterior del tálamo, de donde las neuronas proyectan sus axones hacia la corteza somatosensorial. El sistema medial lo forman el fascículo paleoespinotalámico, los relevos mesencefálicos y del tálamo medial; este sistema termina en el grupo medial e intralaminar del tálamo, este último, incluye al núcleo central lateral que estudiamos en esta tesis. Esto es, los axones espinotalámicos localizados más lateralmente en el cordón espinal de la rata proyectan hacia el complejo ventrobasal, mientras que los axones localizados más medialmente proyectan hacia el tálamo medio.

El sistema lateral, proporciona información sobre el lugar, duración e intensidad del estímulo nociceptivo, mientras que el sistema medial transmite los impulsos que eventualmente se asocian a los estados emotivos y conductuales provocados por la estimulación nociceptiva (Albe-Fessard y col., 1984)

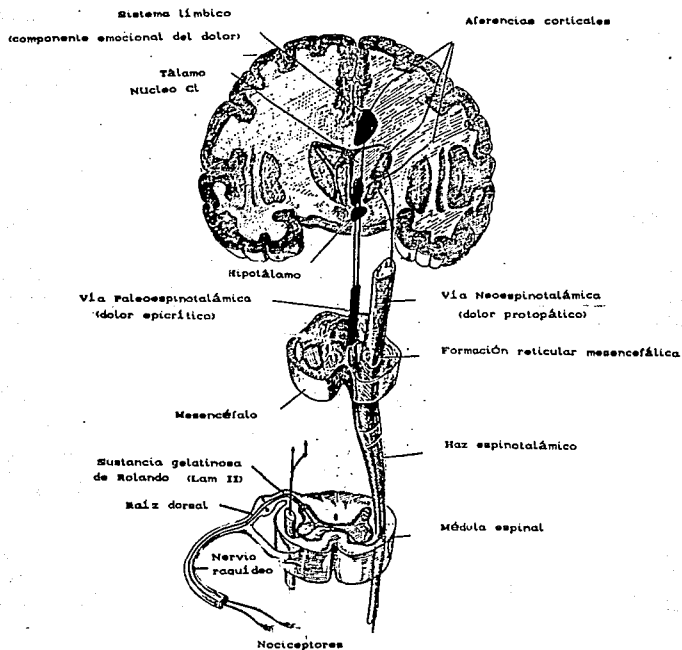


FIGURA No. 4 Tracto espinotalámico. Se observan los receptores especializados en transducir la información dolorosa o nociceptores como terminaciones libres, los componentes medial y lateral del tracto relacionados con el aspecto emotivo y con los componentes discriminativos del dolor, respectivamente. además se muestran las estructuras (núcleo Cl y CPf) cuyas respuestas fueron estudiadas en esta tesis y que forman parte de esta vía nociceptiva.

(Fuente: Modificado de Snyder, 1983)

### CAPITULO 3 MECANISMOS TALAMICOS

El tracto espinotalámico en el humano, en la rata y en el mono termina en el núcleo ventral posterior lateral del tálamo. Otras terminaciones espinotalámicas en estas especies se encuentran en la parte medial del complejo posterior y el núcleo central lateral del complejo intralaminar. Asimismo, hay terminaciones en los núcleos parafascicular, central medial y los núcleos submedianos (Willis, 1985b).

Las proyecciones del tracto espinotalámico que llegan a los núcleos del complejo intralaminar, a diferencia de las que llegan al núcleo ventral posterior lateral, no presentan una organización somatotópica.

El tálamo es un conglomerado de núcleos situado a ambos lados del tercer ventrículo (Figura No.5), dividido cada uno por un conjunto de fibras llamado lámina medular interna que separa a los núcleos talámicos en seis grupos: lateral, medial, anterior, intralaminar, medial y reticular (Jones, 1985) (Figura No.6).

La importancia del tálamo en los procesos sensoriales se debe a que todos los sistemas sensoriales, a excepción del olfato, hacen relevo en el tálamo antes de llegar a la corteza. En cambio, el olfato proyecta directamente a la corteza y después al núcleo medial dorsal talámico; tiene importancia además porque los núcleos talámicos tienen conexiones recíprocas con la corteza cerebral.

Los núcleos talámicos son clasificados funcionalmente en dos grupos: núcleos específicos y núcleos de proyección difusa. El sistema talámico específico está formado por los núcleos ventral posterior, geniculado lateral y geniculado medial, estos núcleos específicos se caracterizan por presentar una organización somatotópica, retinotópica y tonotópica respectivamente, semejante a la que se encuentra en las cortezas primarias; además presentan una selección de la modalidad sensorial que transmiten. El sistema talámico inespecífico está conformado por los núcleos intralaminares, entre éstos el núcleo

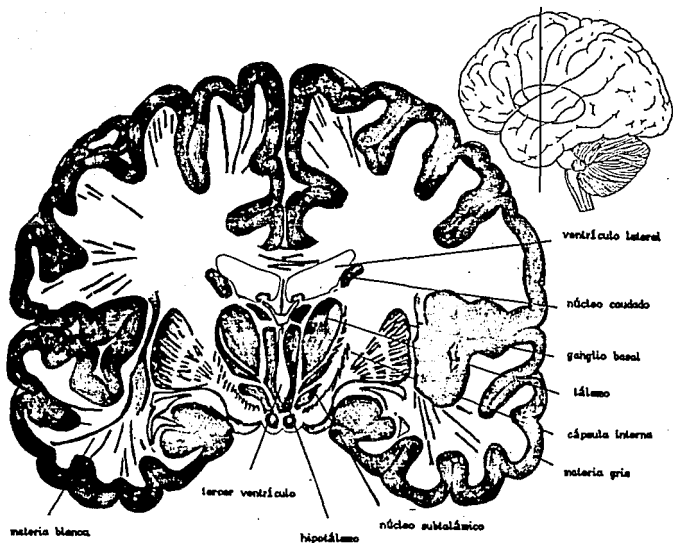


FIGURA No. 5 Localización anatómica del complejo bilateral talámico en relación al tercer ventrículo en un corte coronal, la posición del corte se observa en la figura superior. (Fuente: Modificado de Kandel, 1991)

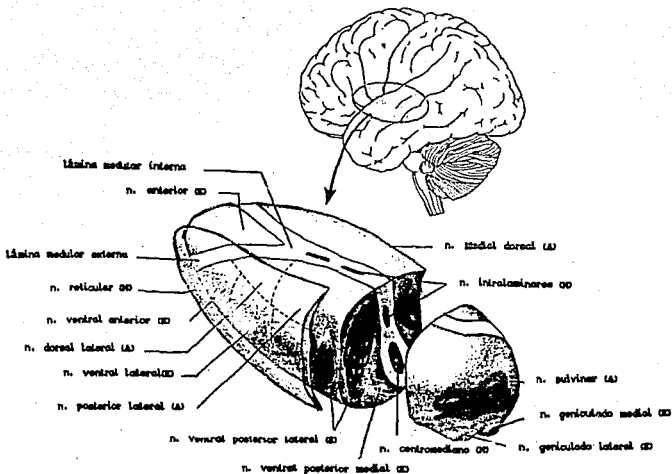


FIGURA No. 6 Esquema superoposterolateral del tálamo izquierdo mostrando las respectivas posiciones de los diferentes núcleos, se observan los núcleos intralaminares incluidos en la lámina medular interna. Asimismo se observa la naturaleza de los núcleos talámicos. E: n. específicos, N: n. no específicos, A: n. asociación. (Fuente: Modificado de Kandel, 1991)

C1, los de la línea media, el ventral anterior y el reticular talámico. Estos núcleos se caracterizan por no presentar una organización somatotópica, por proyectar preferencialmente hacia las áreas corticales de asociación y por presentar respuestas heterosensoriales.

En esta tesis, se destaca la participación de los núcleos intralaminares en los mecanismos de transmisión del dolor.

Los núcleos intralaminares (Figura No.6) se localizan en el interior de la lámina medular interna, este complejo se compone rostralmente por los núcleos central medial, paracentral, central lateral y romboide; mientras que el complejo centromediano y para fascicular constituyen el grupo caudal de los núcleos intralaminares.

En esta tesis se estudia en especial el núcleo central lateral (C1) que está formado principalmente por neuronas de pequeño tamaño y de intensa tinción, similares a las células del núcleo paracentral. Los dos núcleos pueden ser distinguidos uno del otro en las partes anterior y medial de su extensión anteroposterior; así el núcleo central lateral forma una gran extensión dorsolateral, la cual está muy débilmente conectada con el núcleo paracentral. La expansión dorsolateral del núcleo central lateral se presenta donde la lámina medular interna se divide para encerrar a los núcleos dorsal lateral y anteroventral, por lo que esta parte del núcleo central lateral se presenta en forma de Y en algunos animales cuando se observa en secciones frontales.

En los primates la parte dorsal del núcleo C1 es comprimida medialmente por los núcleos de masas elongadas que forman una región pequeña triangular entre el núcleo lateral dorsal y el núcleo paratenial y puede aproximarse a la línea media adyacente al núcleo paraventricular; esta parte ha sido llamada núcleo central lateral superior. Posteriormente, las células del núcleo C1 llegan a ser de mayor tamaño y levemente más teñidas, debido a que la lámina medular interna llega a hacer menos marcados los límites entre los núcleos C1, posterior lateral y dorsomedial.



Por lo tanto, en la parte más posterior, el núcleo C1, consiste en capas de células largas multidirigidas a los márgenes lateral y ventrolateral del núcleo mediodorsal. Estas células largas del C1 persisten a niveles más posteriores que los núcleos medial central o paracentral. En los roedores forman grupos aislados que son de manera muy usual incluidos en el núcleo mediodorsal o permanecen como grupos de células aisladas del núcleo parafascicular. (Jones, 1985)

Las respuestas del núcleo C1 representan otro criterio para la identificación del núcleo. Este núcleo presenta respuestas a estímulos heterosensoriales; estas respuestas electrofisiológicas se observan como una actividad lenta, de corta duración y escasa reproductividad (Albe-Fessard y col., 1985)

#### AFERENCIAS Y EFERENCIAS DEL NUCLEO C1

El núcleo C1 recibe aferencias provenientes del cerebelo en los primates y en el gato (Hendry y col., 1979). Particularmente en la rata existen aferencias provenientes de la sustancia nigra, las cuales terminan en este núcleo (Hendry y col., 1979). En el gato se han confirmado conexiones entre el C1 y el núcleo paracentral, mediante métodos electrofisiológicos (Steriade y Gleen, 1982).

En un estudio de las proyecciones mesencefálicas al núcleo C1 y a la corteza prefrontal mediante el marcaje de transporte axonal se observó que el núcleo raphe, el núcleo raphe mediano, el locus ceruleus, el núcleo tegmental laterodorsal emiten proyecciones al C1; por otra parte el núcleo C1 proyecta axones hacia el cuerpo estriado y hacia amplias zonas corticales (Condés y col., 1990).

#### CAPITULO 4 MECANISMOS CORTICALES

La corteza cerebral está integrada por diversas áreas con función propia cada una de ellas. Las áreas sensoriales primarias, se encargan de la recepción de la información y de iniciar el procesamiento de la información sensorial, éstas proyectan hacia áreas sensoriales de alto grado que elaboran y procesan la respuesta sensorial. Las áreas de alto grado están relacionadas con las áreas de asociación las cuales proveen la unión entre la sensación y la acción mediante las conexiones con las áreas de alto grado motoras. Por el contrario, las áreas motoras de alto orden proyectan hacia la corteza motora primaria, la cual ejerce control directo sobre las neuronas motoras (Figura No.7).

Por otro lado, en una división laminar de la neocorteza se presenta en la isocorteza seis láminas, por lámina se entiende, una disposición celular desde la superficie y hasta la profundidad. Estas láminas son:

La lámina I, la más superficial, es llamada lámina molecular, contiene células gliales, pocas neuronas, dendritas y ramificaciones axónicas en abundancia.

La lámina II, o lámina granular externa, contiene neuronas pequeñas, células piramidales pequeñas y células granulosas de axón corto.

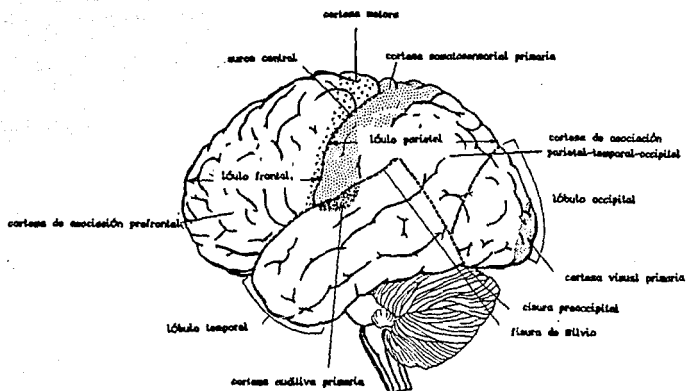
La lámina III, llamada también lámina piramidal interna contiene células estrelladas, granulosas y algunas piramidales.

La lámina IV, o lámina granulosa interna contiene células estrelladas granulosas y algunas piramidales.

La lámina V, o lámina piramidal interna, contiene células piramidales grandes y de mediano tamaño.

La lámina VI es la última lámina cortical, la más profunda y es llamada lámina polimorfa, contiene células fusiformes (Figura No.8).

Los impulsos aferentes a la corteza sensorial primaria son por definición los que viajan por los axones de las células principales de los núcleos talámicos, las fibras llegan a través



**FIGURA No. 7 La Corteza Cerebral. Vista lateral del Hemisferio derecho humano.** En esta vista se pueden apreciar tanto las áreas corticales primarias como las áreas corticales de asociación. Asimismo, se pueden observar, dos grandes áreas asociativas; la corteza de asociación prefrontal y la corteza de asociación parietal-temporal-occipital.  
 (Fuente: Modificado de Kandel, 1991)

de las capas profundas de la corteza y terminan en una amplia arborización.

Por otro lado, las fibras eferentes de proyección de la corteza a niveles subcorticales están constituidas principalmente por los axones de las células piramidales y en menor proporción por los de las células fusiformes.

Con base en lo anterior las capas externas de la corteza (láminas I, II, III y IV) a menudo reciben el nombre de capas receptoras debido a que la mayoría de sus fibras aferentes terminan en ellas; en éstas están las aferencias del C1 a la corteza prefrontal. En forma recíproca, las capas más profundas (láminas V y VI) a menudo reciben el nombre de capas de descarga, ya que la abundancia de células concentradas en ellas son la principal fuente de impulsos aferentes y de fibras de asociación (López, 1980) (Figura No.8).

El área cortical de interés en esta tesis es la corteza de asociación prefrontal (CPF) y su participación en la transmisión del dolor.

Esta corteza está bien desarrollada en los primates superiores y especialmente en el hombre, mientras que en los roedores está escasamente desarrollada.

La CPF en la rata, la cual corresponde a la parte anterior de la corteza ha recibido varios nombres: para Zilles (1985), la CPF forma parte de la corteza frontal dos; para Kolb (1984) se denomina corteza precentral medial; para Leonard (1969) es la corteza prefrontal, finalmente para Brodman (citado por Fuster, 1980) es la "región frontalis" (Figura No.9).

La CPF es el área de proyección primaria de los núcleos inespecíficos del tálamo, entre los cuales se hallan los núcleos intralaminares (Bentivoglio y col., 1981).

Los núcleos intralaminares tienen conexiones recíprocas con las porciones anteriores de los hemisferios cerebrales. En el mono, las conexiones tálamo-corticales prefrontales tienen una proyección en forma de series de columnas paralelas y verticales que atraviesan la lámina medular interna (Kievit y Kuypers,

superficie de la corteza cerebral

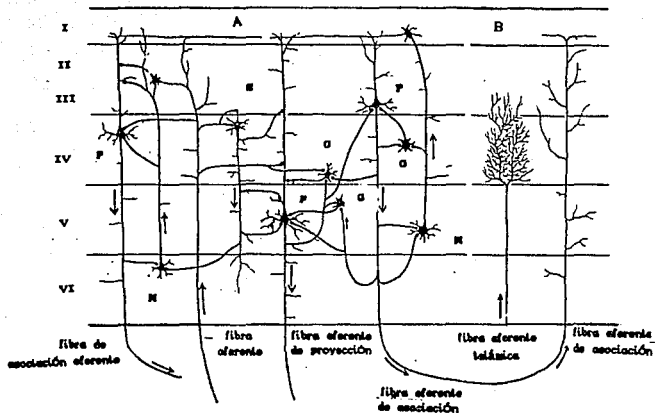


FIGURA No. 8 Laminación de la Neocorteza. Se observan las láminas de descarga ( V y VI ) y las láminas receptoras ( I, II, III y IV ). En A los tipos de neuronas y su conectividad. H célula horizontal, G célula granular, M célula de Martinotti, P célula piramidal, S célula estrellada. En B las principales formas de terminación de fibras corticales aferentes. (Fuente: Modificado de Lorente de Nó, 1949, en López; 1980)

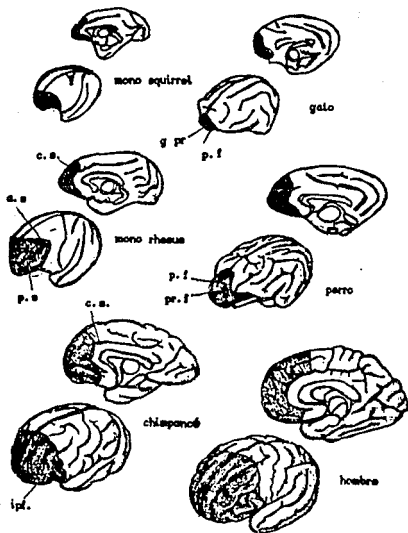


FIGURA No. 9 La Corteza Prefrontal (marcada en sombra) en seis diferentes especies. Abreviaturas: a.s., surco arcuato; c.s., surco cingulado; g.pr., giro proreus; i.p.f. fisura precentral inferior; p.f. fisura presilviana; p.s. surco principal; pr.f., fisura prorreal.

(Fuente : Tomado de Fuster, 1980)

1977).

Los estudios morfológicos de la CPF han mostrado que recibe aferencias diencefálicas (Akert, 1964 ; Jones y Leavitt, 1974), mesencefálicas (Condés y col., 1990 ; Llamas y col., 1977), límbicas y otras áreas de la neocorteza (Goldman y Nauta, 1977; Jones y Powell, 1970). En un estudio de las proyecciones mesencefálicas a la corteza prefrontal y al Cl realizado por la técnica de la peroxidasa de rábano y aglutinina de germen de trigo (Condés y col., 1990) se comprobó las aferencias a la corteza prefrontal provenientes del Cl, Raphe dorsal y Locus Coeruleus; en este trabajo asimismo se comprobó las conexiones recíprocas entre el núcleo Cl y la CPF.

Por otro lado, las eferencias prefrontales se han descrito en diferentes especies y pueden dividirse en grupos; al diencefalo (Albe-Fessard y col., 1983a) a las formaciones límbicas corticales y subcorticales (Auer, 1956; De Vito y Smith, 1964). En el trabajo de Condés y col. (1990) antes mencionado se describen las eferencias prefrontales a varias estructuras mesencefálicas, entre las cuales están, la CPF contralateral, el núcleo rafe dorsal, el núcleo rafe mediano, el núcleo rafe lineal caudal, la formación reticular, el locus coeruleus así como el Cl ipsilateral.

De estos trabajos morfológicos se logran evidencias para apoyar la existencia de un circuito entre la CPF y el Cl, al cual se le atribuye un papel funcional importante en la actividad espontánea del Cl y probablemente también en la activación cortical (Albe-Fessard y col., 1984).

Desde que Penfiel y Boldrey (1937, citados por Willis, 1985c) demostraron que mediante la estimulación eléctrica de la corteza parietal en el humano se podía producir dolor; se han reunido diversas evidencias que apoyan la participación de la corteza en los mecanismos del dolor, algunas de las evidencias pioneras son: la reducción de las sensaciones dolorosas y térmicas producidas por la lesión del área del giro poscentral

(Dejerine y Mouzon, 1915 citados por Willis, 1985c), así como la producción del síndrome talámico doloroso por lesión cortical (Biemond, 1956)

La exacta influencia que la corteza puede ejercer sobre la transmisión del dolor es aún materia de debate, debido a que han sido reportados resultados contradictorios de acuerdo a los paradigmas experimentales usados. Algunos de estos resultados son los obtenidos por Andersen en 1986 y otros (Hagbarth y Kerr, 1954; Hardy, 1985 ; Hardy y Haigler, 1985), quienes describen efectos corticales inhibidores como consecuencia de estimulación eléctrica directa. Otro efecto descrito es una secuencia de potenciales postsinápticos excitatorios seguidos de potenciales postsinápticos inhibitorios, provocados por estimulación eléctrica (Andersen, 1986). Aún más, en corteza SI Lamour y colaboradores (1983) han referido que en esta corteza, las neuronas clasificadas como específicamente nociceptivas son más frecuentes que las neuronas que responden sólo a estimulación inocua. Asimismo, las respuestas más comunes de las neuronas nociceptivas fueron excitatorias en un 94.6 %, sin embargo, el resto de la población neuronal registrada, esto es un 5.4%, presentó respuestas inhibitorias.

Para lograr una mejor comprensión de los trabajos que constituyen los antecedentes inmediatos del problema planteado en esta tesis, se considera necesario describir algunas herramientas metodológicas usadas en estos trabajos y que asimismo fueron empleadas en la metodología de esta tesis.

Varios modelos de dolor crónico han sido desarrollados para entender la complejidad de las enfermedades dolorosas en el humano. Estos modelos son conocidos con este mismo nombre, es decir, como modelos de dolor crónico, debido a que estos copian diferentes síndromes por lo que, cada uno presenta diferentes características. Entre estos modelos se encuentran aquellos en los que las aferencias periféricas son incrementadas; conocidos como modelos de hiperestimulación. Para este grupo de modelos, la conducta clásicamente correlacionada con el dolor es la



vocalización, el rascado o el mordisqueo del área periférica involucrada y el desuso en el apoyo o movimiento del miembro afectado. Esta conducta anormal se asume como una señal de aferencias permanentes de fuertes mensajes nociceptivos a las estructuras centrales. El dolor crónico en estos modelos es producido por la inyección de diferentes fármacos, los cuales son generalmente inyectados subcutáneamente en las patas del animal experimental para producir dolor dérmico, algunas de estas sustancias usadas son la formalina y la carragenina.

El modelo de dolor empleado en esta tesis es el modelo de hiperestimulación, para lograr este modelo se inyectó carragenina subcutáneamente en la región plantar de la pata derecha posterior del animal.

La carragenina (CAR) es una mezcla de sales sódicas de dos polisacáridos,  $\kappa$  y  $\lambda$  carragenina, con acción inflamatoria, la cual es extraída de una alga marina (*Chondus crispus*) (Van Arman y col., 1965). La CAR como modelo de dolor presenta características temporales propias; esto es que el tiempo requerido para que sus efectos aparezcan es 1 Hr. y la duración del dolor crónico es de 2 a 4 Hrs. (Albe-Fessard y col., 1970).

El paradigma experimental más utilizado para estudiar las relaciones cortico-talámicas y el empleado en esta tesis es la Depresión de Leão, particularmente la Depresión Cortical Propagante (DCP). La DCP es una onda despolarizante de la superficie cortical que se propaga en encéfalos lisos desprovistos de circunvoluciones, esta onda despolarizante se propaga a una velocidad constante de 4.5 mm/ min. Como características particulares, la DCP en un registro electrofisiológico se evidencia por la presencia de un breve silencio de la actividad celular de duración entre 100 a 200 mseg. seguido por una descarga fásica que marca el inicio de la despolarización cortical, lo que se observa en coincidencia con la deflexión del registro de la corriente directa, la cual llega a ser hasta 40mV negativa, esta depresión generalmente dura de 2 a 3 minutos.

El estímulo químico más ampliamente usado para provocar la DCP por la fidelidad y reproductividad que proporciona es la aplicación epidural de KCl 1M.

Como previamente se ha mencionado, la Depresión de Leão; específicamente la DCP es el paradigma experimental más usado para estudiar las relaciones cortico-talámicas, aunque existen otras técnicas tales como la inyección de magnesio o la inyección de lidocaína.

Con el objeto de entender la interpretación de la acción cortical del área prefrontal sobre el núcleo central lateral es importante describir la teoría vigente sobre el mecanismo de acción de la DCP: la teoría del potasio.

En condiciones de reposo la membrana neuronal exhibe diferentes valores relativos de permeabilidad a ciertos iones, esto es, la proporción de permeabilidad (representada por P) del  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$ : los iones comunmente relacionados con la transmisión del impulso nervioso, son de  $P_{\text{K}}:P_{\text{Na}}:P_{\text{Cl}} = 1: 0.01: 0.5$ , de la cual se observa que en condiciones de reposo de la neurona, su membrana es casi impermeable a la entrada de  $\text{Na}^+$ . La permeabilidad de la membrana es el parámetro que se ve afectado de manera inmediata cuando se induce un cambio eléctrico, por la aplicación tópica de iones inorgánicos. Estos cambios eléctricos pueden clasificarse en dos grupos, de acuerdo con sus efectos: efectos despolarizantes y efectos hiperpolarizantes, los cuales se inducen incrementando la concentración extracelular de cationes o aniones monovalentes respectivamente. El cambio inducido en la depresión cortical propagante es una despolarización, lo cual significa una reducción del potencial de voltaje como consecuencia de una neutralización de las cargas negativas de la membrana externa en reposo, con los cationes de K extracelulares provenientes de la aplicación epidural de la solución hipertónica de KCl.

Un incremento de  $\text{K}^+$  extracelular que represente el doble o el triple de la concentración en condiciones de reposo, hace que el potencial de voltaje decremente de 70mV a un intervalo de 18

a 30mV, generando un cambio en la permeabilidad de la membrana, la cual, cambia a  $P_{K}:P_{Na} = 1:20$ , lo que significa que ahora la membrana es casi impermeable a la entrada de  $K^{+}$  y muy permeable a la de  $Na^{+}$ , el cual entra a la célula junto con el ión  $Cl^{-}$  y agua promoviendo la salida del ión  $K^{+}$  al espacio extracelular (Bures y col, 1974).

Esta despolarización genera que el impulso eléctrico, básico en la comunicación neuronal, no se presente hasta que las condiciones iónicas se normalicen, esta incomunicación neuronal temporal y reversible se ha empleado en el estudio de la acción cortical sobre otras estructuras con las que establece relación, en este caso con un núcleo intralaminar del tálamo: el núcleo central lateral.

### III ANTECEDENTES

## ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En estudios previos (Condés, 1984) se ha descrito la existencia de un mecanismo corticotalámico tónico facilitador que se hizo evidente al bloquear de manera transitoria y reversible la influencia cortical mediante la DCP con lo que se suprime simultáneamente la actividad espontánea provocada registrada en el Cl. Posteriormente, en nuestro laboratorio, al utilizar la DCP se observó el bloqueo en el Cl de las respuestas nociceptivas (Condés y Omaña, 1988). Más adelante, dicho control se confirma al enfriar localmente la CPF (Condés y col., 1991). Recientemente se ha hecho evidente que la corteza no modifica las respuestas nociceptivas térmicas registradas en la médula espinal (Pellicer y col., 1991); sin embargo, al cambiar el estímulo nociceptivo térmico por otro que produce dolor tónico, se pudo observar el desarrollo de una influencia cortical facilitadora sobre las respuestas a estímulos inocuos registrados en las astas posteriores de la médula espinal (Omaña y col., 1992). Otras evidencias muestran dicho control cortical descendente sobre el 60% de las interneuronas espinales (Rampin y Morain, 1987).

Estos hechos apoyan la hipótesis de la existencia de un control cortical tónico facilitador sobre la actividad espontánea y las respuestas provocadas por estímulos somáticos, incluyendo los nociceptivos. En esta dirección, también se ha demostrado el desarrollo de una influencia cortical facilitadora descendente, un tiempo después de la aplicación de estímulos que producen dolor tónico, como la inyección de carragenina.

En este sentido, los efectos de la carragenina han sido estudiados en la actividad de fibras aferentes (Kocher y col., 1987), médula espinal (Omaña y col., 1992), complejo ventrobasal del tálamo (Guilbaud y col., 1987) y corteza SI (Vin-Christians y col., 1992); sin embargo, hasta el momento no se ha analizado los cambios en la actividad neural del tálamo intralaminar y la corteza prefrontal.

En esta tesis se presentan evidencias de los cambios de la

respuesta neural del CI y la CPF producidos por la inyección de carragenina en las patas posteriores de la rata albina.

**IV HIPOTESIS  
V OBJETIVOS**

## H I P O T E S I S

La Corteza Prefrontal y el Núcleo Central Lateral talámico participan en la transmisión del dolor en la rata albina, si la inyección de carragenina en las patas posteriores de las rata, produce un incremento en la actividad extracelular unitaria basal y en las respuestas al dolor registradas en las neuronas de la Corteza Prefrontal y el Núcleo Central Lateral durante los estados agudos y crónicos postcarragenina, el incremento en el Núcleo Cental Lateral puede ser bloqueado por la supresión transitoria de la influencia cortical mediante la Depresión Cortical Propagante y por la inyeccion de xilocaína en la pata inflamada.



## **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la influencia de la Corteza Prefrontal sobre la actividad espontánea y provocada de el Núcleo Central Lateral talámico en el dolor crónico, producido por la inyección de carragenina en la rata albina; mediante la despolarización cortical lograda por la aplicación de la técnica de la Depresión Cortical Propagante. Asimismo analizar los efectos de un anestésico local sobre la actividad neuronal dolorosa tanto cortical como talámica.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

\* Analizar los efectos de la inyección intraplantar de carragenina (CAR) sobre la actividad espontánea y las respuestas registradas en la Corteza Prefrontal y en el Núcleo Central Lateral de la rata albina.

\* Discriminar los efectos agudos y crónicos de la inyección de CAR sobre la actividad unitaria registrada en la Corteza Prefrontal y el núcleo Central Lateral.

\* Analizar los efectos de la depresión cortical propagante de Leão sobre el CI en la actividad espontánea y la provocada por la inyección de carragenina.

\* Estudiar los efectos de la inyección de un analgésico local (xilocaína) en la pata inflamada, sobre la actividad provocada por la carragenina.

\* Corroborar la localización de los puntos de registro mediante la técnica histológica del procedimiento rápido modificado.

## VI METODOLOGIA

## M E T O D O L O G I A

Para llevar a cabo la contrastación de la hipótesis planteada se realizaron dos tipos de experimentos: los experimentos agudos y los experimentos crónicos. Ambos tipos de experimentos se llevaron a cabo en ratas macho de la cepa Wistar con un peso entre 280g a 300 grs. Los grupos experimentales fueron los siguientes: un grupo control y un grupo con dolor agudo, cada uno con 22 ratas registradas así como un grupo con dolor crónico con 20 ratas registradas.

En los experimentos agudos se inyectó la CAR (20  $\mu$ l de una solución al 2%) en la región intraplantar de la pata posterior derecha del animal y se analizaron los efectos inmediatos y hasta tres horas después de la inyección de carragenina (3 hrs. POSCAR) mediante registros electrofisiológicos simultáneos de la CPF y el núcleo Cl.; en los experimentos crónicos, los efectos fueron analizados 24, 48 y 72 hrs. POSCAR .

Cada experimento, tanto de la fase aguda como crónica constó de 7 etapas que se describen a continuación.

## E S T E R E O T A X I A

Al inicio del experimento, la rata se anestesió con uretano a una dosis de 1200 a 1500 mg/Kg de peso corporal por vía intraperitoneal, posteriormente se le rasuró la cabeza y se le colocó terminales subcutáneas en el tórax para monitorear la frecuencia cardíaca del animal; para controlar la temperatura corporal del animal, éste se colocó sobre un cojinete de agua circulante a 37°C, a continuación se le fijó en el aparato estereotáxico, el cual permitió la ubicación del cerebro en un plano de coordenadas tridimensional.

## C I R U G I A

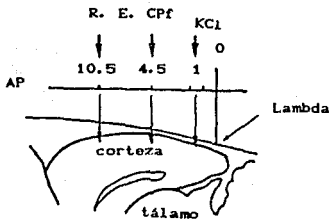
Una vez colocado el animal en el aparato estereotáxico, se procedió a abrir la piel y a remover periostio para exponer el cráneo, en el cual se hicieron tres trépanos con una fresa dental, los cuales quedaron localizados de la siguiente manera

en relación a un valor de anteroposterioridad (AP) cero, ubicado en la intersección de la articulación lambda (visualizada con aumento) con la línea imaginaria interaural. El primer trépano quedó ubicado a la AP de 1 y lateralidad izquierda de 1, el cual se usó para la aplicación epidural de KCl 1M (agente depresor cortical) con el propósito de producir la DCP. El 2o y 3er trépano se hicieron en 4.5 y 10.5 de coordenadas AP y, 0.5 y 2.5 de lateralidad izquierda, de acuerdo al Atlas de Paxinos y Watson (1982), estos permitieron colocar electrodos para registrar la actividad extracelular unitaria del núcleo central lateral y la corteza prefrontal respectivamente. (Figura No.10) Al realizar los trépanos se tuvo especial cuidado en no deteriorar la integridad de las meninges, ya que ésta es importante para lograr la DCP.

#### REGISTRO ELECTROFISIOLÓGICO

En el aparato estereotáxico se montaron dos torres que permitieron la micromanipulación de los electrodos de registro. El registro de la actividad extracelular unitaria se realizó mediante micropipetas de vidrio llenas con una mezcla de solución de azul de pontamina al 4% (colorante vital) disuelta en una solución de KCl 1M (solución electrolítica); con una impedancia de 8 a 10 Mohms. Cada pipeta era protegida por una cánula cuyo extremo, al colocarse sobre las meninges, actuaba como bastidor de las mismas, extendiendo la superficie a penetrar por las micropipetas. Era de importancia retraer la punta de la micropipeta con el fin de conocer el punto de contacto con el tejido, para ubicar el rango de profundidad a registrar en ambas torres. Una vez localizado el punto de contacto (visualizado en el osciloscopio como un cambio en el trazo de la corriente directa de la región anatómica correspondiente) se iniciaba la búsqueda de actividad neuronal cortical en ambos electrodos de registro. Una vez localizados potenciales de acción y el registro de corriente directa, éstos eran conducidos por canales separados a dos amplificadores

A



B

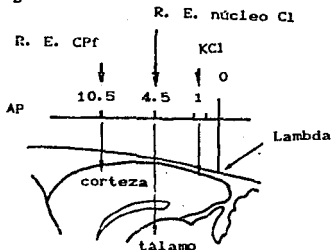


FIGURA No. 10 Diseño experimental. En A se observa la ubicación cortical de los dos electrodos de registro a 4.5 AP y a 10.5 AP utilizado para observar los efectos de la DCP en la actividad cortical así como para calcular la velocidad de propagación de la DCP. En B el electrodo en 4.5 AP se ha desplazado a una profundidad absoluta de 4500 a 7000  $\mu\text{m}$  para registrar las respuestas en el núcleo central lateral.

AP: anteroposterioridad

R.E. :registro electrofisiológico

(GRASS P511), la información a su vez era conducida a digitalizadores lo que permitía observar la actividad en un osciloscopio, la información finalmente podía ser graficada en un graficador (HEWLETT PACKARD 7414 A) o almacenada en una computadora personal (PC) para su posterior análisis (Figura No.11).

Antes de realizar cualquier manipulación era almacenada la actividad control de las células. El registro unitario de cada célula se realizó por 70 minutos o más tiempo.

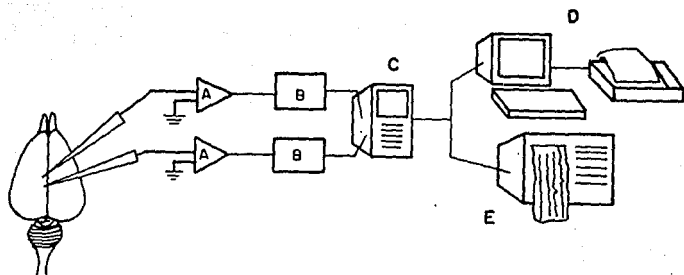
#### ESTIMULACION SOMATICA

Cuando en ambos electrodos se contó con actividad neural del núcleo C1 y la CPF, las células eran caracterizadas. Primeramente se estimulaba táctilmente el cuerpo del animal para localizar posibles campos sensoriales de las células en registro, posteriormente una vez comprobada la existencia o ausencia de campos sensoriales de las neuronas se aplicaron estímulos inocuos para observar posibles respuestas celulares: los estímulos inocuos aplicados fueron: tacto mediante un pincel, tacto y presión ligera aplicada con las manos y movimiento de las extremidades del animal. Una vez observadas las respuestas celulares a estímulos inocuos se observaban con el mismo objetivo estímulos nocivos tales como presión con pinzas y aplicación de agua a 50°C durante 30 segs. a la cola de la rata.

Resulta importante mencionar que debido a que una de las características de la actividad del núcleo C1 es la escasa reproductibilidad, debido a la habituación, se esperó un tiempo considerable entre cada estimulación para evitar este fenómeno.

#### DEPRESION CORTICAL PROPAGANTE

Con el objetivo de producir la DCP se aplicó KCL 1M epiduralmente mediante el contacto de las meninges con una pequeña pieza de papel filtro embebido en dicha solución, la duración de la aplicación del agente depresor fué de un minuto,



- |   |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| A | = | AMPLIFICADORES DE AC Y DC |
| B | = | DIGITALIZADORES           |
| C | = | OSCILOSCOPIO              |
| D | = | PC                        |
| E | = | GRAFICADOR                |

FIGURA No. 11 Proceso de captación de la información electrofisiológica.

Una vez que son detectados potenciales de acción mediante las micropipetas, estos son enviados mediante dos canales a amplificadores, de ahí a digitalizadores, la actividad es observada en un osciloscopio, la información se almacena en una PC, además de graficarla de manera simultánea a su visualización, en un graficador.



después del cual el área de aplicación se enjuagó con solución salina fisiológica.

La primera aplicación de KCl se hizo cuando se contaba con dos células corticales en registro. La distancia entre los dos electrodos de registro (5mm) y la diferencia de tiempo entre la aparición de los efectos de la DCP en el electrodo distal (10.5 AP) se usó para determinar la velocidad de propagación de la DCP a lo largo de la superficie cortical (Figura No.10A).

Después de la aplicación repetida de KCl, el electrodo de registro proximal (4.5 AP) se dirigió a una profundidad absoluta de 4500 a 7000  $\mu\text{m}$  para registrar la actividad electrofisiológica del núcleo Cl (Figura No.10B).

#### A P L I C A C I O N D E L A N E S T E S I C O L O C A L

Una última manipulación realizada en presencia de actividad neural simultánea, fué la inyección local de xilocaína al 2 %; un anestésico local, con el fin de observar posibles cambios en las frecuencias de descarga de ambas zonas registradas. Para observar los cambios producidos por el anestésico local, se consideró tanto el tiempo en que se presentan sus efectos como su vida promedio.

#### N E U R O H I S T O L O G I A

Al finalizar el registro de actividad extracelular unitaria en cada experimento, para identificar la lámina cortical en la cual se realizaron los registros unitarios se marcó el sitio de registro mediante la inyección iontoforética de la solución de azul de pontamina al pasar corriente catódica de 15  $\mu\text{A}$  aplicada por 30 minutos.

Al finalizar el experimento el animal se sacrificó por la aplicación de una sobredosis de anestésico (pentobarbital sódico), se perfundió por vía intracardiaca (vía aorta) haciendo pasar primeramente una solución Ringer (Solución salina fisiológica al 9% ) seguida de una solución fijadora de formaldehído al 10 %; posteriormente se decapitó al animal y se

obtuvo el cerebro por eliminación del cráneo, el tejido permaneció en fijación 24 hrs. antes de ser procesado en la misma solución fijadora empleada en la perfusión.

Una vez fijado el tejido, este era congelado para realizar cortes histológicos de 40  $\mu\text{m}$  en un microtomo de congelación; los cortes montados correspondieron únicamente a las áreas registradas marcadas iontoforéticamente con un punto azul. Los cortes una vez montados se sometieron al procedimiento rápido (Sánchez y col.; 1988), el cual consiste en obtener fotografías de los tejidos inmediatamente después de que estos son seleccionados, ubicando el punto azul. Este procedimiento permitió la localización anatómica de las células registradas tanto en el electrodo localizado a 10.5 AP. como a 4.5 AP. por cotejo con el Atlas de Paxinos y Watson (1982), así como por las lecturas de los micromanipuladores en cada torre.

#### A N A L I S I S   D E   R E S U L T A D O S

La información obtenida por su captura en la PC fué tratada estadísticamente en el programa PRO44 escrito en lenguaje Pascal que permitió almacenar y procesar los datos.

El procesamiento de datos permitió construir los histogramas de autocorrelación (HAC) y de correlación cruzada (HCC) de acuerdo a los criterios establecidos por Moore y col. (1966 y 1970). El programa de análisis para señales bioeléctricas fué proporcionado por los Drs. R. Budelli, O. Díez- Martínez y J. Roig.

Los HAC valoran la probabilidad de ocurrencia de los potenciales de acción de una célula, a partir de la ocurrencia de los mismos. Este análisis probabilístico se puede efectuar durante los periodos de tiempo que el investigador determine.

Los HCC analizan la actividad de una célula a partir de una referencia, que puede ser un potencial de acción de otra célula, un estímulo o un evento cualquiera. Para construirlos se toma como referencia un tiempo cero , generado por la señal de referencia, que en este caso fué un potencial de acción de otra

neurona.

Los HCC podían ser corticales, en estos se analizaba la probabilidad de descarga de una célula cortical, a partir de un potencial de acción generado en una neurona del tálamo. También los HCC podían ser generados en una neurona del tálamo a partir de un potencial de acción de una célula cortical.

En los HCC se estudia la ocurrencia de potenciales de acción de una neurona antes y después del tiempo cero. Este tipo de histogramas indican la probabilidad de descarga de una célula antes y después de la ocurrencia del evento de referencia (Moore y col.; 1966 y 1970).

El primer análisis se usó para evidenciar ritmicidad o periodicidad en la actividad de la CPF y el núcleo C1 y sus posibles modificaciones con las manipulaciones realizadas. Por otro lado el análisis de Histogramas de Correlación Cruzada se usó para observar relaciones entre la actividad de una área registrada y las respuestas de la otra área registrada, este análisis se hizo de manera recíproca, es decir se analizó las respuestas de la CPF en relación a una señal talámica y viceversa.

Los resultados fueron analizados estadísticamente por la aplicación de la prueba de análisis de varianza (ANDEVA) para observar posibles variaciones POSCAR en las frecuencias de descarga así como para analizar la variación en la velocidad de propagación de la onda despolarizante; y la prueba "t" de Student para el análisis de las frecuencias de descarga tiempo después de la aplicación del anestésico local.

## VII RESULTADOS

## RESULTADOS

### ACTIVIDAD EXTRACELULAR UNITARIA POSCAR

En la CPF se realizaron registros electrofisiológicos en 40 ratas distribuidas en los experimentos de la fase aguda y de la crónica. En la fase aguda 42 neuronas fueron registradas y en la fase crónica, las respuestas de 37 células fueron analizadas.

Como puede observarse en la Figura No.12, la inyección de CAR en la fase aguda parece producir un ligero incremento de la actividad unitaria basal, respecto a la actividad control mostrada en la misma figura, sin embargo el análisis estadístico de las frecuencias de descarga a diferentes tiempos POSCAR (ANDEVA  $P < 0.01$ ) muestra que los ligeros incrementos de la actividad cortical no son significativos.

Asimismo, la actividad cortical en la fase crónica parece presentar un ligero incremento como efecto de la inyección de CAR, como se observa en la Figura No.13; nuevamente el análisis estadístico (ANDEVA  $P < 0.01$ ) indica que no existe significancia en ese incremento.

Del análisis de los HAC y de los HCC de 11 células, se observó que ningún HAC modificó su patrón de descarga, por otro lado, del análisis de los HCC condujo a la localización de 2 células corticales con interacción rítmica producida por la CAR. Estas se observan en la Figura No.14.

En el Tálamo, de las 40 ratas registradas en ambas fases, 45 neuronas fueron registradas durante la fase aguda con una frecuencia promedio de  $6 \pm 0.9$  Hz. Después de la inyección de CAR, 19 células talámicas (38%) mostraron un incremento de su actividad basal y presentaron descargas en trenes, la frecuencia de descarga promedio a los 90 mins POSCAR fué de  $7.63 \pm 0.7$  Hz.; y a los 180 mins POSCAR fué  $9.15 \pm 0.8$  Hz.

Por otra parte, en la fase crónica, 38 células fueron registradas, de éstas, 33 células (86.84%) presentaron un incremento significativo de su actividad basal (Andeva  $P < 0.01$ ),

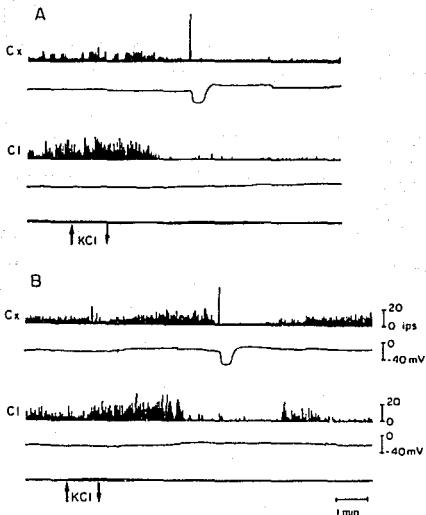


FIGURA No. 12 Efectos de la inyección de CAR y de la DCP en la actividad de la CPF y del núcleo CI durante la fase aguda. En A se muestra un registro simultáneo de la actividad control y en B un registro simultáneo de la actividad en la fase aguda, aproximadamente 1 Hr POSCAR. Cada registro simultáneo contiene la siguiente información. En el 1<sup>er</sup> y 3<sup>er</sup> trazo se observan los histogramas de frecuencia de las actividades celulares respectiva de la CPF (Cx) y del núcleo CI (CI) en impulsos por segundo (i.p.s). En el 2<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> trazos los niveles de corriente directa corticales y talámicos respectivamente. En el 5<sup>o</sup> trazo se observa el tiempo de aplicación de KCL (1 min.) para producir la DCP. Se observa en B un ligero incremento de la actividad tanto cortical como talámica respecto a la actividad control. Se observan además las características de la DCP: el breve silencio de 100 a 200 mseg. seguidos de la descarga fásica que marca el inicio de la DCP y la deflexión en el canal de la CD cortical de aproximadamente -40 mVolts. Concomitante a la despolarización cortical se observa el bloqueo de la actividad talámica en ambas condiciones.

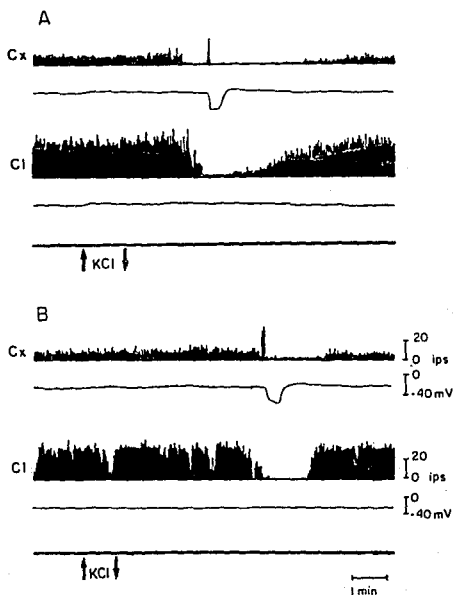
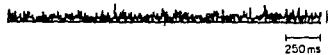


FIGURA No. 13 Efectos de la inyección de CAR y de la DCP en la actividad de la CPF y el núcleo Cl durante la fase crónica. En A se muestra la actividad registrada 24 Hrs. POSCAR y en B la actividad 72 Hrs. POSCAR. Nuevamente se observa el bloqueo de la actividad talámica simultánea a la despolarización cortical, en ambos tiempo POSCAR. En esta figura resulta evidente el incremento de la actividad talámica en la fase crónica, respecto a la actividad control, por otro lado un ligero incremento de la actividad cortical es observado en esta fase.

A

Cx → Tal



B

Cx → Tal

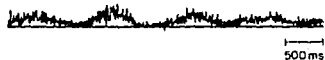


FIGURA No. 14 Histogramas de Correlación Cruzada. Se observan dos interacciones celulares rítmicas originadas después de la aplicación de CAR.



el cual se puede observar en la Figura No.13. Las frecuencias de descarga promedio fueron  $22.19 \pm 3.23$  Hz a las 24 Hrs POSCAR,  $18.5 \pm 3.42$  Hz a las 48 Hrs y  $22.28 \pm 3.5$  Hz para las 72 Hrs POSCAR (Figura No.15). Dentro del restante porcentaje de células talámicas registradas, las cuales no responden incrementando su actividad, se observaron 3 células registradas 24 Hrs POSCAR, 4 células registradas 48 Hrs POSCAR y 1 célula registrada 72 Hrs. POSCAR con una actividad promedio de 5.6, 6.0 y 1.0 Hz. respectivamente.

Por otra parte, se analizaron los HAC y los de HCC de 12 células, de éstas, 8 células no mostraron cambios en sus HAC, 4 células en cambio presentaron un incremento o disminución de intervalos cortos (10 a 100 msecs) produciendo cambios en sus patrones de descarga como se ilustra en la Figura No.16. Del análisis de los HCC se obtuvo que sólo dos células mostraron cambios en su patron de descarga, ilustrados en la Figura No.14.

La frecuencia promedio control y la frecuencia promedio de la fase crónica resultaron estadísticamente diferentes (ANDEVA  $P < 0.01$ ).

#### RESPUESTAS A LA ESTIMULACION SOMATICA

En la CPf, del total de células registradas ( $n= 42$ ) en la fase aguda, en la actividad control, es decir antes de la aplicación de la CAR; 26 células (32%) respondieron a estímulos inocuos, asimismo, 11 células (13.92 %) mostraron respuestas heterotópicas y bilaterales a los estímulos de tacto y presión ligera. Después de la aplicación de la CAR sólo 7 células presentaron descargas espontáneas

En la fase crónica del total de células registradas ( $n= 37$ ), 25 células (64%) no exhibieron respuestas a estimulación inocua y 14 células (35%) respondieron a estímulos táctiles, presión ligera y movimiento de la pata inflamada.

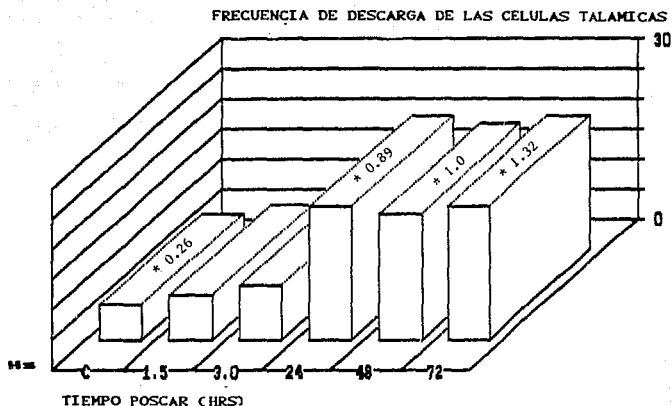
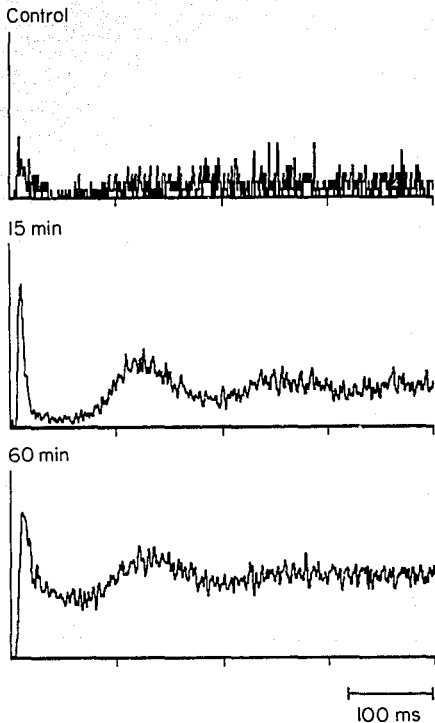


FIGURA No. 15 Frecuencia de descarga de las células talámicas registradas en función del tiempo POSCAR. Se observa la actividad control (C), la actividad en la fase aguda (hasta 3Hrs. POSCAR) y crónica (24, 48 y 72 Hrs. POSCAR). Las diferencias en las frecuencias de descarga control, 24, 48 y 72 hrs. son estadísticamente significativas (ANDEVA,  $P < 0.01$ ) Se observan además los errores estándar en cada grupo de frecuencias.



**FIGURA No. 16** Histograma de Autocorrelación de una célula talámica que presenta cambio de patrón de descarga después de la inyección de CAR. Se observa el desarrollo de un nuevo patrón de descarga a través del seguimiento de la actividad celular durante 1 Hr.

En el Tálamo, en la fase aguda las células respondieron a estímulos inocuos: tacto, presión ligera y movimiento, resultando sus campos sensoriales, principalmente heterotópicos.

En la fase crónica, no fué posible observar respuestas a la estimulación inocua (tacto, presión ligera, movimiento).

#### E F E C T O S   D E   L A D E P R E S I O N   C O R T I C A L   P R O P A G A N T E

En la CPF la DCP bloqueó toda actividad cortical en 70 células (91%) registradas en ambas fases como puede observarse en las Figuras No.12 y No.13.

Utilizando la distancia constante entre los dos electrodos de registro (5mm) y la diferencia temporal en la aparición de los efectos de la DCP en el electrodo distal (10.5 AP) Figura No.18, se calculó la velocidad de propagación de la DCP, la cual resultó ser diferente en ambas fases (Figura No.17).

La velocidad de propagación de la DCP, en la fase aguda resultó  $2.94 \pm 0.08$  mm/min. Asimismo, en cada tiempo de registro de la fase crónica, la velocidad de propagación de la DCP resultó ser diferente mostrando una tendencia a ser más veloz, mientras más tiempo POSCAR pasaba; así las velocidades obtenidas son: a las 24 Hrs. POSCAR  $3.07 \pm 0.21$  mm/min, 48 Hrs. POSCAR  $3.38 \pm 0.32$  mm/min. y para 78Hrs POSCAR  $3.69 \pm 0.17$  mm/min. Cabe señalar que la velocidad reportada como constante (4.5 mm/min) no se observó en ambas fases. Estas diferencias en las velocidades de propagación de la DCP, fueron probadas estadísticamente y no resultaron ser significativas (ANDEVA  $P < 0.01$ ).

En el tálamo, los efectos de la DCP fueron analizados en 41 células en la fase aguda. 35 neuronas (85%) mostraron una supresión de su actividad espontánea concomitante con el fenómeno de despolarización cortical; 5 neuronas (12%) no exhibieron cambios y sólo una célula (2.43 %) incrementó su actividad

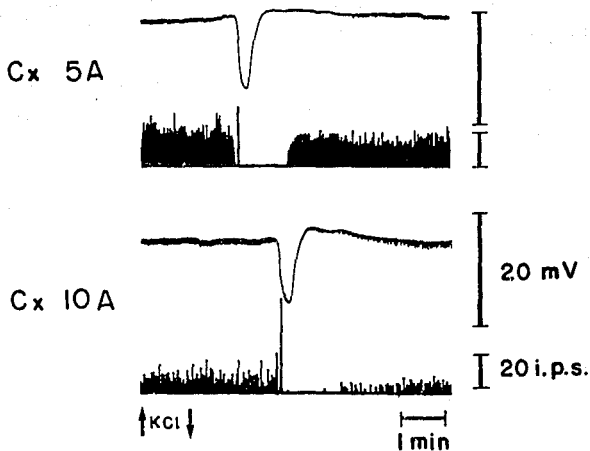


FIGURA No. 17 Efectos de la Depresión Cortical Propagante en dos regiones corticales en diferentes coordenadas (AP 5.0 y AP 10.0). Se observa el abatimiento de la actividad neural en ambas zonas, aproximadamente 1 min. después de la aplicación de KCl epidural. Nótese el efecto temprano en el electrodo proximal a la zona de aplicación de KCl y el efecto tardío en el electrodo distal. La latencia en la aparición de los efectos de la depresión cortical y la distancia constante entre ambos electrodos de registro permitió el cálculo de la velocidad de propagación.

En la fase crónica, los efectos de la DCP fueron analizados, en 36 células. 33 neuronas (91%) mostraron la supresión de su actividad concomitante con el arribo de la onda despolarizante al área cortical respectiva, 2 neuronas (5.5%) no exhibió efectos y solamente una célula (2.77%) incrementó su actividad.

## E F E C T O S   D E   L A I N Y E C C I O N   L O C A L   D E L   A N E S T E S I C O

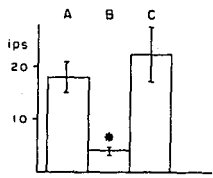
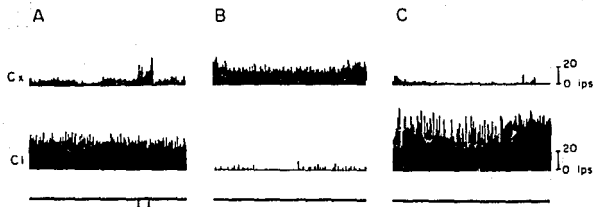
En la CPF los efectos de la aplicación local de xilocaína fueron estudiados en 16 células, en las cuales no se encontró algún cambio significativo en sus frecuencias de descarga (Figura No.18.).

En el tálamo los efectos de la inyección local de xilocaína fueron observados en 11 neuronas (24.44 %) registradas durante 180 mins. o más tiempo POSCAR; 5 células (11.0 %) no mostraron algún efecto, sin embargo, 6 neuronas (13.33 %) mostraron un decremento del 71% de su actividad después de 10 a 40 mins. de la inyección de xilocaína, estos decrementos resultaron estadísticamente significativos ("t" Student  $P < 0.01$ ; Figura No.18).

## N E U R O A N A T O M I A

Del cotejo del tejido cortical registrado con el Atlas de Paxinos y Watson (1982) se observó que las neuronas registradas pertenecen al intervalo de anteroposterioridades de 9.2 a 10.74, en el cual se encuentra la CPF, asimismo, las células registradas se localizan distribuidas a lo largo de las 6 láminas corticales, como se observa en la Figura No.19.

En el tálamo se observó de la misma forma que en el tejido cortical registrado, que el 86 % de las neuronas registradas, pertenecen al núcleo Cl, el restante porcentaje se observó en



EFEECTO DE LA XILOCAINA  
 \* P < 0.01 Vs A

FIGURA No. 18 Efecto de la Xilocaina en la actividad cortical (Cpf) y talámica (Cl) en presencia de dolor crónico. En A se observa la respuesta a la presión inocua mientras que en B, se observa el efecto de la inyección subcutánea de xilocaina al 2% en la pata inflamada del animal, se observa un decremento significativo del 62 al 81 % ("t" de Student P < 0.01) de la frecuencia de descarga, también se observa en la corteza simultaneamente al decremento de la actividad talámica, un incremento en la actividad cortical, este incremento no fué estadísticamente significativo. En C se observa la recuperación de la actividad celular talámica 15 minutos después de la aplicación de xilocaina.

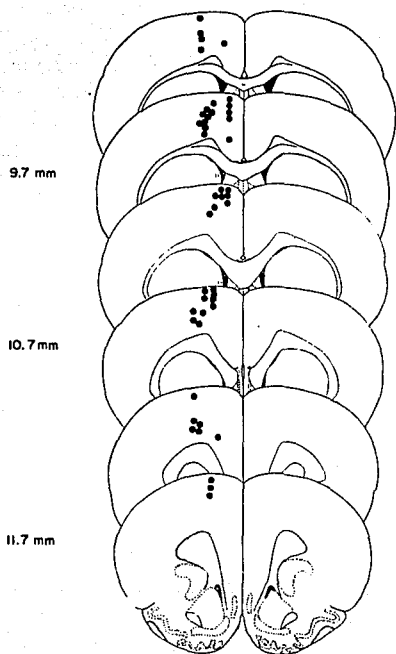


FIGURA No. 19 Localización del punto azul teñido mediante la inyección iontoforética del colorante azul de pontamina, en las zonas de registro de la actividad cortical, se observa que las neuronas registradas se distribuyen a lo largo de las láminas corticales.



los núcleos lateral y mediodorsal como se observa en la Figura No.20.

\* FASE AGUDA

• FASE CRONICA

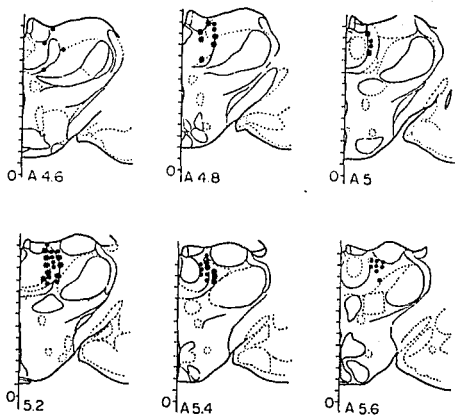


FIGURA No. 20 Localización anatómica de las zonas de registro en el tálamo, visualizadas por el punto azul. Se observa que el 86% de las células registradas pertenecían al núcleo central lateral

## VIII DISCUSION DE RESULTADOS

## DISCUSION DE RESULTADOS

En los modelos de dolor por hiperestimulación de la nocicepción, la máxima duración del síndrome doloroso va de 2 a 4 semanas, en este caso, el modelo se consigue generando una poliartritis mediante la inyección del adyuvante de Freud, tanto este modelo como el producido por la inyección de CAR, son considerados como modelos de dolor crónico (Albe-Fessard y col., 1970), a pesar de la diferencia en la duración del dolor en ambos modelos. En el contexto médico, un dolor agudo puede durar varias horas, tal como sucede en un ataque de apendicitis por ejemplo, por otro lado, el dolor crónico representa ya una condición que puede durar varios meses, incluso años. Esta analogía entre la duración del dolor clínico y experimental no resulta propia; ya que las duraciones experimentales resultan relativamente cortas cuando son comparadas con la conducta dolorosa observada en pacientes con dolor crónico; es por esto que de manera más propia se introdujeron los términos calificativos de la duración del estímulo: "tónico" que hace referencia a un dolor continuo usualmente de origen patológico; y el término "fásico" que se refiere a un dolor breve, transitorio. Estos términos son definidos en un sentido neurofisiológico más que en un sentido clínico. Así, entonces, un estímulo fásico puede ser tan breve como unos pocos milisegundos o tan duradero como unas pocas decenas de milisegundos. Por otra parte un estímulo tónico puede ser tan breve como unos pocos cientos de milisegundos o tan duradero como unas pocas horas (Stephen y Melzack, 1979).

En esta tesis, como en otros trabajos electrofisiológicos experimentales reportados (Guilbaud y col., 1987), se han dividido los efectos de la CAR en dos grupos en función de su duración, a saber; grupo con condiciones de dolor agudo, en el cual los efectos se han registrado inmediatamente y hasta 3 Hrs. POSCAR y grupo con condiciones de dolor crónico, cuyas respuestas fueron registradas desde 24 y hasta 72 Hrs. POSCAR.

Con base en la discusión anteriormente realizada acerca de la analogía entre los términos de agudo, crónico, tónico y fásico se afirma entonces que los efectos analizados en ambas fases experimentales en esta tesis son los efectos tónicos de la inyección de CAR.

Con el fin de evitar confusiones, se seguirá utilizando la agrupación de fase aguda y fase crónica, una vez aclarado el uso de la "analogía" clínica y experimental de las duraciones de la sensación dolorosa.

Como pudo observarse en los resultados la inyección de CAR permitió tener un modelo de dolor hasta 72 Hrs. POSCAR aunque otros autores refieren resultados hasta 96 Hrs. POSCAR (Kayser y Guilbaud, 1987). Por lo que resulta importante analizar el porqué de esta duración del modelo; siendo que anteriormente ya se refirió que la duración del dolor inducido por la inyección de CAR es de 2 a 4 Hrs. Vinegar y colaboradores, (1969) han referido un desarrollo bifásico del edema en las ratas, producido por la CAR. En éste, una primera fase inicia inmediatamente después de la inyección del agente irritante y disminuye en una hora. El segundo período de formación acelerada del edema inicia al final de la 1ª hora y persiste hasta la 3ª hora, el efecto de diversas drogas en ambas fases ha sido estudiado (Vinegar y col., 1969) obteniendo de manera general que para la fase de nuestro interés, la 2ª fase, la indometacina, un antagonista de las bradicininas, a dosis de 10 mg/kg por vía oral produce una inhibición del 86% del edema. Por otra parte Winter y Flatekar (1965) refiere un marcado incremento en el umbral al dolor registrado en la pata inflamada, como resultado de la administración de 3 mg/kg de indometacina administrada por vía oral. Cuando el grupo de Vinegar (1969) inyectó CAR calcinada a 160°C, es decir cuando inyectó los productos de la desnaturalización de la molécula de CAR, la primera fase edemática se completó; sin embargo, no se produjo el desarrollo de la segunda fase. Lo que el autor interpretó como el hecho de que la segunda fase no es

consecuencia del proceso iniciado en la primera fase , pero si es dependiente de la integridad de la molécula de CAR.

Todos estos resultados están de acuerdo con las conclusiones de Van Arman y col. (1965) quienes sugieren que la liberación proteolítica de bradicininas puede estar mediando la duración del edema en la rata.

El grupo de Van Arman observó los resultados de la aplicación de un inhibidor de la tripsina de soya sobre el edema provocado por CAR. Se sabe que una enzima homoespecifica a la tripsina , es contenida en las mastocélulas, la cual por su actuación sobre las globulinas puede producir bradicininas, este grupo al aplicar el inhibidor de la tripsina 10 minutos antes de la CAR observó una gran inhibición del edema de la pata inyectada. Todas estas evidencias sugieren que la duración del edema más allá de 4Hrs. POSCAR puede ser resultado de la sensibilización de las terminales al dolor provocado por las bradicininas liberadas, al parecer a partir del inicio de la segunda fase del desarrollo del edema.

## E F E C T O S   C O R T I C A L E S

Como pudo observarse en los resultados, la actividad de la CPf no es modificada por la inyección de CAR, así como tampoco se vió afectada por la inyección local de xilocaína. Al respecto, desde el siglo XIX, los neurofisiólogos definieron a la corteza de asociación frontal por definición, como una corteza eléctricamente inexcitable; fueron estudios porteriores utilizando estimulación eléctrica, con los que se realizó el mapeo de los campos motores corticales y por exclusión, la demarcación importante de una vasta región silente anterior a estos campos, la cual estaba involucrada en funciones asociativas (Fuster, 1980).

En contraste a los resultados obtenidos en la CPf, se puede observar que en registros electrofisiológicos de la corteza somatosensorial Área 1 (SMI) (Vin-Christian y col., 1992), la

actividad basal se incrementa con la inyección de CAR, además en esta corteza dicho incremento significativo es abatido por la inyección local de xilocaína, lo que hace evidente que la naturaleza asociativa de la CPF, no permite observar la actividad provocada por la CAR y Xilocaína, registrada en niveles sensoriales inferiores a el cortical. Resulta pertinente hacer notar que a pesar de no observarse un incremento en la actividad basal de la CPF por la aplicación de un estímulo tónico nocivo, Condés y col. (1991) reportan respuestas a estímulos nocivos en la CPF. de la rata normal, mientras que durante los registros realizados en esta tesis sólo se observaron respuestas a estímulos inocuos y una única respuesta a un estímulo nocivo (aplicación de agua en la cola de la rata a 50°C, en la fase aguda) lo que conduce a pensar de este último resultado que la vía tálamo-cortical implicada en la transmisión de la información dolorosa en el dolor crónico (tónico) es más compleja que aquella vía involucrada en la transmisión de los estímulos inocuos.

Al respecto se ha observado que la lesión de las áreas sensoriales primarias no produce la abolición de potenciales provocados sensoriales en la CPF, lo que sugiere que estos potenciales pueden ser mediados, al menos en parte por vías talámicas, en las cuales se hallan involucrados los núcleos mediales inespecíficos del tálamo (Fuster; 1980). Por otro lado, la estimulación eléctrica de las áreas primarias o de áreas vecinas, provoca potenciales en la CPF, aún después de realizarse una talamotomía (Fuster; 1980), lo que sugiere a su vez, la existencia de una vía polisináptica cortico-cortical que interviene en la transmisión de las entradas sensoriales a esta zona cortical y que puede estar actuando en nuestras condiciones experimentales; esto con base en la observación de sólo una respuesta a estimulación nociva, en una célula registrada en la fase aguda, comparada con las múltiples respuestas registradas en la rata normal como anteriormente se mencionó.

La acción facilitadora de la CPF sobre el núcleo C1 no es

congruente con los resultados obtenidos por Andersen en 1986; quién refiere una disminución de las respuestas nocivas provocadas en el tálamo medial, al cual pertenece el complejo intralaminar; como resultado de la estimulación en el gato de una región cortical análoga a la CPF de la rata: la corteza pericruciatá. Este autor interpreta dicha inhibición como consecuencia de una hiperpolarización de las células talámicas, producida por la estimulación cortical. En un reporte reciente de nuestro grupo (Condés y Omaña, 1988), los registros yuxtacelulares realizados en el tálamo permitieron observar que apesar de no haber realizado registros intracelulares, tal como lo hizo Andersen, los niveles de la corriente directa graficados de la región talámica del núcleo Cl, no muestran grandes variaciones que apoyen la interpretación de este autor.

Aún mas, otras regiones corticales están también involucradas en el control del dolor, por ejemplo, se ha demostrado que la aplicación tópica de una solución de morfina al 0.1 % en la corteza SMI, produce efectos analgésicos en un modelo de dolor crónico producido por la inyección de formalina (Soto y col., 1988). Asimismo, la inyección de lidocaína en el fascículo del cíngulo anterior de la rata produce analgesia (Vacarino y Melzack, 1989), por lo tanto, es posible que diferentes regiones corticales estén implicadas en la modulación de las entradas sensoriales, como se ha mostrado con la aplicación de la DCP (Condés y col.; 1989).

## E F E C T O S   T A L A M I C O S

Los resultados al parecer más evidentes, obtenidos en esta tesis son aquellos relacionados a las modificaciones de la actividad basal talámica del núcleo central lateral.

Primeramente en nuestros resultados, se observa un incremento significativo de la frecuencia de descarga en la fase crónica respecto a la aguda y consecuentemente dicha diferencia



se mantuvo en relación a la actividad basal control. Este incremento es congruente y similar al obtenido por Kayser y Guilbaud en 1984, para este núcleo en ratas artríticas. Además el grupo de Kayser ha referido que las respuestas de éste núcleo, el núcleo Cl, resultan similares a las respuestas registradas en las mismas condiciones en el complejo ventrobasal (VB), a lo que han sugerido que ambas respuestas (en el CL y en el VB) probablemente tienen su origen en la misma población neuronal del cuerno dorsal de la médula espinal de donde proyectan sus axones separadamente hacia los núcleos laterales y mediales del tálamo o a ambas mediante ramificaciones axonales.

Resulta interesante el hecho de que Dovstrovsky y Guilbaud (1990) reporten que en sus trabajos no existe diferencia significativa entre la actividad control registrada en el núcleo Cl en ratas sanas comparada con la actividad registrada en este mismo núcleo en ratas artríticas, resulta sorprendente ya que ambos modelos; tanto la inducción de dolor por generación de poliartritis, como la inducción de dolor por inflamación son considerados ambos como modelos de dolor crónico (Albe-Fessard y col., 1970). Pudiera en este caso estar involucrado algún efecto de la diferencia temporal en la duración del síndrome doloroso entre ambos modelos, sin embargo, por otra parte las características de las respuestas registradas en esta tesis coinciden exactamente con las respuestas registradas por Kayser y Guilbaud (1984) en este núcleo, en las ratas artríticas, a saber, estas características comunes fueron; la presencia de posdescargas de larga duración, así como también de corta duración, una poca reproductibilidad de las respuestas, descargas en trenes. Estas características comunes en las respuestas pueden explicarse por el análisis de los eventos involucrados en la inflamación inducida con CAR.

En escasas ocasiones en los registros electrofisiológicos se observaron respuestas celulares (fase aguda) al movimiento articular de los dedos y de la pata inflamada, lo que conduce a pensar en la presencia de hiperestimulación de las aferencias

articulares de la pata inflamada con CAR (Schaible y Schmitdt, 1985), lo que conduce a pensar en un fenómeno artrítico muy localizado; a pesar de que el modelo crónico de la CAR está dirigido a producir dolor dérmico.

Dovstrovsky y Guilbaud (1990) han referido que en la rata artrítica sólo los estímulos nocivos fueron capaces de generar respuestas; por otra parte, Kayser y Guilbaud (1984) al respecto refieren respuestas también en ratas artríticas, por movimiento de las articulaciones de las extremidades, esto es, refieren respuestas a estímulos nocivos. En contraparte en nuestros resultados se muestra que la hiperactividad neuronal producida por la CAR en la fase crónica no permitió observar posibles respuestas a la estimulación. En los resultados obtenidos por Dovstrovsky y Guilbaud (1990) es muy probable que los estímulos nocivos hallan sido los estímulos capaces de producir una gran respuesta capaz de sobrepasar la hiperactividad producida por el adyuvante de Freud. Una evidencia directamente asociada a los resultados obtenidos en esta tesis, la constituye el hecho de que Kayser y Guilbaud (1984), en la rata artrítica observe respuestas a estímulos nocivos tales como movimiento articular, para el núcleo C1 en la rata artrítica. Es importante señalar al respecto que Kayser y col. obtuvieron una frecuencia de descarga para el núcleo C1 en la rata artrítica de aproximadamente 8.0 Hz, en cuya actividad observaron respuestas hasta de 25 Hz. En nuestros resultados, la actividad promedio para este núcleo fué de  $20.8 \pm 3.4$  Hz., de donde resulta evidente el efecto de pantalla de la hiperactividad provocada por la CAR sobre las respuestas a estímulos nocivos tales como la aplicación de agua a 50°C en la cola de la rata.

Entre los resultados obtenidos en esta tesis llama la atención un grupo de neuronas registradas en la fase crónica, tanto 24, 48 como 72 Hrs POSCAR las cuales mantienen su frecuencia de descarga comparable a la frecuencia registrada en este núcleo en la rata normal, esto es que, a pesar de existir

edema no hay registro de la actividad dolorosa. Además, en estos resultados se observan células registradas en el núcleo C1 que decrecientan su actividad en función del tiempo POSCAR; esto es a mayor tiempo POSCAR menor frecuencia de descarga celular.

Al parecer existe una tendencia a relacionar de manera estereotipada al edema con la presencia de dolor; de tal manera que con frecuencia se refiere que tanto la ruboración, la tumefacción, el calor y el dolor están siempre presentes en el edema (Van Arman y col.; 1965, Schaible y Schmitdt1985). Sin embargo, existen evidencias que refutan dicho estereotipo, entre las cuales están las evidencias electrofisiológicas aportadas por esta tesis, anteriormente mencionadas, además de otras de naturaleza farmacológica.

Al respecto Kayser y Guilbaud (1987) reportan la observación de un decremento de la hiperalgesia, la cual fué previamente inducida por la inyección de CAR en la pata posterior de la rata, este decremento que se presenta en función del tiempo POSCAR, es decir que, a mayor tiempo POSCAR, parece presentarse una tendencia a la disminución de la hiperalgesia. De tal forma que estos autores reportan la observación de ratas 24 Hrs. POSCAR, sin hiperalgesia, esto a pesar de observarse un edema estable y un notable nivel de sustancias sensibilizadoras en el exudado, tales como las prostaglandinas.

Otras evidencias son las referidas por Gilfoild y col. (1963) quién mostró que la inyección de levadura produjo un marcado edema sin hiperalgesia, además, estos autores aplicaron drogas que produjeron un decremento en el umbral de respuesta sin efecto sobre el edema.

Con base en las evidencias anteriormente citadas, se puede afirmar que nuestros resultados no apoyan la existencia de una clara relación entre edema y dolor, sugiriendo además que no es necesario que exista tal relación.

Diferentes reportes han referido que el uso de KCl para lograr una supresión transitoria y reversible de la actividad neuronal es un buen método para estudiar las relaciones

cortico-talámicas (Albe-Fessard y col.; 1983b, Condés y Omaña, 1988 y Waller y Feldman, 1967). Sin embargo, no son claros los mecanismos posiblemente activados por la aplicación de KCl esto es que; se puede suponer que la supresión de las respuestas nociceptivas registradas en niveles subcorticales relacionada como el resultado de la despolarización cortical, puedan ser el resultado ya sea de una disfacilitación producida por el silencio cortical atribuible a los efectos de la DCP o el resultado de una posible activación inicial inherente a la despolarización propagada de las células corticales, la cual activaría un proceso inhibitor. Este problema ha sido recientemente resuelto por Condés y col. (1991), utilizando otro método para remover transitoria y reversiblemente la influencia cortical, sin producir despolarización; este grupo empleó el enfriamiento local de la corteza a AP 9.0, técnica que produce solamente depresión neuronal. Con la aplicación del enfriamiento cortical Condés y col. (1991) observaron un decremento en el patrón de descarga de las células corticales registradas cercanamente al área enfriada, decremento que se vió acompañado de una reducción de la amplitud entre espigas de la actividad remanente, así como un significativo incremento en la duración de las espigas. Ambos métodos, la DCP y el enfriamiento local cortical, mostraron efectos similares sobre las células del núcleo Ci: un bloqueo concomitante al bloqueo cortical. Esto a pesar de que dichos mecanismos por los que actúa cada técnica son diferentes. En la DCP, como ya se refirió, las células corticales son transitoriamente despolarizadas, generando un fuerte descarga seguida de una prolongada inactivación. Por el contrario el enfriamiento proporciona una disminución de las funciones metabólicas en un área localizada, resultando en un decremento en el patrón de descarga neuronal. Como conclusión a los resultados observados por Condés y col. (1991) se afirma la observación de una influencia cortical facilitadora de la CPF sobre el núcleo Ci, lo que constituye los antecedentes inmediatos para la investigación del problema estudiado en esta

tesis.

Este control cortical como se observó en nuestros resultados estuvo presente en los resultados tanto en la fase aguda como en la fase crónica, lo cual hace cierta en su parte relacionada a la hipótesis planteada.

Con el objeto de corroborar que el incremento de la frecuencia de descarga talámica POSCAR proviniera del edema en la extremidad inflamada, se inyectó localmente xilocaína con lo que se observó una supresión de la actividad seguida de una recuperación tanto de la actividad espontánea posxilocaína, como de las respuestas provocadas. Estas modificaciones inducidas periféricamente y registradas centralmente como actividad neuronal, implica que la lesión periférica de alguna forma está relacionada con modificaciones centrales. Así al observar estas respuestas solamente en el tálamo y no en la CPF reafirma que las aferencias periféricas no afectan las características responsivas en esta corteza de asociación. Debe aclararse que este efecto depresivo provocado por la inyección de xilocaína no parece ser resultado de la difusión en la circulación para producir efectos sistémicos (De Jong y Nace, 1968, Dohi y col., 1979). Este contraste entre las modificaciones POSCAR talámicas y corticales corrobora la idea de que la información es procesada de diferente forma en las células del núcleo Ci que en las células corticales de la CPF.

## **IX CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

La hipótesis planteada en esta tesis no resultó en todo su enunciado verdadera. Al respecto, en esta investigación se pudo corroborar que la CPF y el núcleo CI participan en la transmisión del dolor en la rata albina, esto con base en la observación de que la inyección de CAR, produjo un incremento de la actividad extracelular unitaria basal registrado solamente en el núcleo central lateral ya que en la CPF no se observó incremento de la actividad neuronal; con base además en que tanto el nivel cortical como el talámico presentaron respuestas a la estimulación nociva. Además, la participación de ambas estructuras en la transmisión del dolor fué corroborada por el bloqueo de la actividad espontánea y provocada del núcleo CI; observado mediante la supresión transitoria de la influencia cortical provocada por la aplicación de la DCP. Además, con el bloqueo de la actividad dolorosa como efecto de la inyección local de xilocaína se corroboró que la actividad dolorosa registrada provenía de la pata inflamada por la inyección de CAR.

Finalmente, se concluye que el control cortical tónico facilitador de la Corteza Prefrontal sobre el Núcleo Central Lateral actúa en condiciones de dolor agudo y crónico.

## X REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



## REFERENCIAS

1. Akert K" Comparative Anatomy of the Frontal Cortex and Thalamo-frontal Connections. En" J M Warren, K Akert (Eds). The Frontal Granular Cortex and Behavior. MacGraw-Hill, New York, 372-396, 1964.
2. Albe-Fessard D, Berkley K J, Kruger L, Ralston H J I I I, Willis W D J r" Diencephalic Mechanisms of Pain Sensation. Brain Research Rev. 9" 217-296, 1985.
3. Albe-Fessard D, Condés L M, Kaesar S, Sanderson F" Tonic Cortical Controls Acting on Spontaneous and Evoked Thalamic Activity. En" G Macchi, R Spreafico (Eds). Progress in Brain Research, Somatosensory Integration in the Thalamus. Elsevier Science., Amsterdam, 273-285, 1983a.
4. Albe-Fessard D, Condés L M, Sanderson F" The Focal Tonic Cortical Control of the Intralaminar Thalamic Neurons May Involve a Cortical Loop. Acta Morphol. Hung. 31(1-3)" 9-26, 1983b.
5. Albe-Fessard D, Condés L M, Sanderson P, Levante A" Tentative Explanations of the Special Role Played by the Areas of Paleospinothalamic Projection in Patients with Deafferentation Pain Syndromes. En" I Kruger, J C Liebeskind (Eds). Advances in Pain Research and Theraerapy. Raven Press, New York, 1984.
6. Albe-Fessard D, Giamberardino M A, Rampin O" Comparison of Different Animals Models of Chronic Pain. En" S Lipton (Ed). Advances in Pain Research and Therapy. Raven Press Ltd., New York, 11-27, 1990.
7. Andersen E" Periaqueductal and Cerebral Cortex Modulate Responses of Medial Thalamic Neurons to Noxious Stimulation. Brain Res. 375" 30-36, 1986.
8. Auer J" Terminal Degeneration in the Diencephalon After Ablation of the Frontal Cortex in the Cat. Journal Anat. 90" 30-41, 1956.
9. Bentivoglio M, Macchi G, Albaneses A" The Cortical Projection of the Thalamic Intralaminar Nuclei as Studied in the Cat with Multiple Fluorescent Retrograde Tracing Technique. Neurosci. Lett. 26" 5-10, 1981.
10. Biemond A" The Conduction of Pain above the Level of the Thalamus Opticus. Arch. Neurol. Psychiat. 75" 231-244, 1956.
11. Bures J, Buresova O, Krivanek J" The Mechanisms and Applications of Leao's Spreading Depression of Electroencephalographic activity. Academia Praha., Czechoslovakia, 1974. 410.

12. Candland D K" Psychology: The Experimental Approach. McGraw-Hill, Nueva York, 1968.
13. Condés L M" Interrelaciones Tálamo-corticales. II Reunión sobre investigación del Instituto Mexicano de Psiquiatría. " 1-12, 1984.
14. Condés L M, León O M, Sánchez A M, Omaña Z I" Double Cortical Control Acting Upon Activities of Intralaminar Thalamic Cells. Boletín de Estudios Médicos y Biológicos (Mex) 37" 63-68, 1989.
15. Condés L M, León O M, Sánchez A M, Omaña Z I" Mesencephalic Projections to the Thalamic Centralis Lateralis and Medial Prefrontal Cortex: a WGA-HRP Study. Brain Res. 509" 321-324, 1990.
16. Condés L M, Omaña Z I" Suppression of Noxious Thermal Evoked Responses in Thalamic Central Lateral Nucleus by Cortical Spreading Depression. Pain 35" 199-204, 1986.
17. Condés L M, Talavera E, Omaña Z I" Facilitating Action of Medial Prefrontal Cortex Upon the Noxious Thermally Evoked Responses in Thalamic Centralis Lateralis Nucleus. J. Physiol. 85" 188-194, 1991.
18. Dallenbach K M" Anatomies of Pain. J. Psychol. 52" 331, 1939.
19. De Vito J L, Smith O A" Subcortical Projections of the Prefrontal Lobe on the Monkeys. J. Comp. Neurol. 123" 413-424, 1964.
20. De Jong R H, Nace R A" Nerve Impulse Conduction During Intravenously Lidocaine Injection. Anesthesiology 29" 22-28, 1968.
21. Dohi D, Kitahata L, Toyooka H" An Analgesic Action of Intravenously administered Lidocaine on Dorsal Horn Neurons Responding to Noxious Thermal Stimulation. Anesthesiology 51" 123-126, 1979.
22. Dovstrovsky J O, Guilbaud G" Nociceptive Responses in Medial Thalamus of the Normal and Arthritic Rat. Pain 40" 93-104, 1990.
23. Fuster J M" The Prefrontal Cortex. Raven Press, New York, 1980.
24. Geldard F A" The Human Senses 2a. Ed. John Wiley, Nueva York, 1972.
25. Gilfoild T M, Klavins I, Grumbach L" . J Pharmacology 142" 1, 1963.
26. Goldman P S, Nauta W J H" Columnar Distribution of Cortico-cortical Fiber in the Frontal Association, Limbic and Motor Cortex on the Development Rhesus Monkey. Brain Res. 122" 393-413, 1977.

27. Guilbaud G, Benoist J M, Neil A, Kayser V, Gautron M" Neuronal Response Thresholds to and Encoding of Thermal Stimuli During Carrageenin-hiperalgesic-inflammation in the Ventrobasal Thalamus of the Rat. *Exp. Brain Res.* 66" 421-431, 1987.
28. Hagbarth K E, Kerr D T B B" Central Influences on Spinal Afferent Conduction. *J. Neurophysiol.* 17" 295-307, 1954.
29. Hardy S" G. P., Haigler H J" Prefrontal Influences upon the Midbrain: a Possible Route for Pain Modulation. *Brain Res.* 339" 285-293, 1985.
30. Hardy S G P" Analgesia Elicited by Prefrontal Stimulation. *Brain Res.* 339" 281-284, 1985.
31. Hendry S H C, Jones E G, Graham J" Thalamic Relay Nuclei for the Cerebellar and Certain Related Fibers System in the Cat. *J. Comp. Neurol* 185" 679-714, 1979.
32. Jones E G" *The Thalamus.* Plenum Press, New York, 1985. 935.
33. Jones E G, Powell T P S" An Anatomical Study of Converging Sensory Pathways Within the Cerebral Cortex of Monkey. *Brain* 93" 793-820, 1970.
34. Jones G, Leavitt R Y" Retrograde Axonal Transport and the Demonstration of Non-Specific Projection to the Cerebral Cortex and Striatum, From the Thalamic Intralaminar Nuclei in the Rat. *J. Comp. Neurol.* 154" 349-378, 1974.
35. Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T M" *Principles of Neural Science* 3a. Ed. Elsevier, New York, 1991. 1135.
36. Kayser V, Guilbaud G" Further Evidence for Changes in the Responsiveness of Somatosensory Neurons in Arthritic rats: a Study of the Posterior Intralaminar Region of the Thalamus. *Brain Res.* 323" 144-147, 1984.
37. Kayser V, Guilbaud G" Local and Remote Modifications of Nociceptive Sensitivity during Carrageenin-induced inflammation in the Rat. *Pain* 28" 99-107, 1987.
38. Kievit S, Kuypers H G J M" Organization of the Thalamo-cortical Connexions to the Frontal Lobe in the Rhesus Monkey. *Brain Res.* 29" 299-322, 1977.
39. 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.
40. Kolb B" Function of the Frontal Cortex of the Rat: A Comparative Review. *Brain Res. Rev.* 8" 65-98, 1984.

41. Lamour Y, Willer J C, Guilbaud G" Rat Somatosensory (SM1) Cortex: Characteristics of Neural Responses to Noxious Stimulation and Comparison with Responses to Non-Noxious Stimulation. *Exp. Brain Res.* 43" 35-45, 1983.
42. Leonard C M" the Prefrontal Cortex of the Rat: I Cortical Projections of Medio Dorsal Nucleus. II. Efferentes Connections. *Brain Res.* 12" 321-434, 1969.
43. Livingston K" Pain Mechanisms. McMillan, New York, 1943. 253.
44. Livingston W K" The Vicious Circle of Causalgia. *Anal. of the New York Academy of Sciences.* 50" 247-258, 1948.
45. Llamas A, Avendaño C, Reinoso S F" Amigdaloid Projections to Prefrontal and Motor Cortex. *Science* 195" 784-796, 1977.
46. López A L" Corteza Cerebral. En" (Ed). *Anatomía Funcional del Sistema Nervioso.* Limusa., Mexico, D. F., 617-645, 1980.
47. Melzack R" Phantom Limbs and the Concept of a Neuromatrix. *Trends in Neuroscience* 13" 88-92, 1990.
48. Melzack R, Casey K L" Sensory, Motivation, and Central Control Determinants of Pain. Cap. 20. En" I I Springfield, C Charles, D R Thomas, D R Kenshalo (Eds). *The Skin Senses.*, 423-443, 1968.
49. Melzack R, Wall P D" On the Nature of Cutaneous Sensory Mechanisms. *Brain* 85" 331-356, 1962.
50. Melzack R, Wall P D" Pain Mechanisms: A New Theory. *Science* 150" 971-979, 1965.
51. Moore G P, Perkel D H, Segundo J P" Statistical Analysis and Functional Interpretation of Neuronal Spike Data. *Annual Review of Psychology* 28" 493-522, 1966.
52. Moore G P, Perkel D H, Segundo J P" Statistical Signs of Synaptic Interaction on Neurons. *Biophysical Journal.* 10" 876-900, 1970.
53. Noordenbos W" Pain. Elsevier, Amsterdam, 1959.
54. Omaña Z I, Pellicer G F, Cóndes L M" Cortical Tonic Facilitatory Influence on Thalamic and Dorsal Horn Responses Evoked By Sural Nerve Stimulation and Carrageenin in Rats. 22nd Annual Meeting. Society for Neurosciences Anaheim, California " Cartel 135, 1992.
55. Paxinos G, Watson C" The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press., New York., 1982. 153.

56. Pellicer G F, Omaña Z I, Condés L M" Efectos de la Depresión Cortical Propagante Sobre la Actividad Sensorial Registrada en la Medula Espinal y Tálamo de la Rata. Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría " 125-133, 1991.
57. Rampin O, Morain P" Cortical Involvement in Dorsal Horn Cell Hyperactivity and Abnormal Behavior in Rats with Dorsal Root Section. Somatosensory Research. 4" 237-251, 1987.
58. Sánchez A M, León O M, Condés L M, BBriones M, Fernández G A" Localization of the Microelectrode Tip Combining a Rapid Procedure Method and Marking with Pontamine Sky Blue. Bol. Est. Med. Biol. 36" 55-59, 1988.
59. Satran R, Goldstein M N" Pain Perception: Modification of Thresholds of Intolerance and Cortical Potentials by Cutaneous Stimulation. Science 180" 1201-1202, 1973.
60. Schaible H G, Schmidt R F" Effects of an Experimental Arthritis on the Sensory Properties of Fine Articular Afferents Units. Journal of Neurophysiology 54" 1109-1122, 1985.
61. Sinclair D G" Cutaneous Sensation and the Doctrine of Specific Energy. Brain 78" 584, 1955.
62. Snyder S H" Los Receptores de los Opiáceos y las Sustancias Opiáceas Endógenas. En" (Ed). El Cerebro. Scientific American, Mexico, D. F., 154-169, 1983.
63. Soto M R, Gálvez J, Vallejos C, Hernández A" Topical Application of Morphine to the Rat Somatosensory Cortex Produces Analgesia to the Tonic Pain. J. Neuroscience Res. 19" 511-514, 1988.
64. Steriade M, Glenn L L" The Neocortical and Caudate Projections of Intralaminar Thalamic Neurons and Their Synaptic Excitation From Midbrain reticular Core. J. Neurophysiol. 48" 352-371, 1982.
65. Sthephen G D, Melzack R" Comparison of Phasic and Tonic Pain in Animals. En" J Bonica (Ed). Advances in Pain Research and Therapy. Raven Press, New York, 747-760, 1979.
66. Vaccarino A L, Melzack R" Analgesia Produced by Injection of Lidocaine into the Anterior Cingulum Bundle of the Rat. Pain 39" 213-220, 1989.
67. Van Arman C G, Begany A J, Miller L M, Pless H H" Some Details of the Inflammations Caused by Yeast and Carrageenin. En" (Ed). The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics. The Williams and Wilkins Co., 328-334, 1965.

68. Vin-Christian K, Benoist J M, Gautron M, Levante A, Guilbaud G" Further Evidence for the Involvement of SMI Cortical Neurons in Nociception: Modifications of Their Responsiveness Over Early stage of a Carrageenin Induced-inflammation of the Rat. Somatosensory and Motor Research 9" 245--261, 1992.
69. Vinegar R, Schreiber W, Hugo R" Biphasic Development of Carrageenin Edema in Rats. En" (Ed). The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. The Williams and Wilkins Co., 96-103, 1969.
70. Wall P D" The Gate Control Theory of Pain Mechanism: a Re-examination and Re-statement. Brain 101" 1-18, 1978.
71. Wall P D, Sweet W H" Temporary Abolition of Pain in Man. Science 155" 108-109, 1967.
72. Waller H J, Feldman S M" Somatosensory Thalamic Neurons: Effects of Cortical Depression. Science 157" 1074-1077, 1967.
73. Weddell G" Somesthesia and the Chemical Sense. Annu. Rev. Psychol. 6" 119, 1955.
74. Willis J r" W.D." Nociceptors. En" P h L Gildenberg (Ed). Pain and Headache. Karger, Basel, Houston, Texas, 22-74, 1985a.
75. Willis J r" W.D." Ascending Nociceptive Tracts. En" P h L Gildenberg (Ed). Pain and Headache. Karger, Basel, Houston, Texas, 143--206, 1985b.
76. Willis J r" W.D." Nociceptive Transmission to the Thalamus and Cerebral Cortex. En" P h L Gildenberg (Ed). Pain and Headache. Karger, Houston, Texas, 213-259, 1985c.
77. Winter C H A, Flatekar L" Reaction Thresholds to Pressure in Edematous Hindpaws of Rats and Responses to Analgesic drugs. En" (Ed). The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. The Williams and Wilkins Co., 165-171, 1965.
78. Zilles K" The Rat Cortex. Springer-Verlag, Berlin, 1985. 120.

### AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fué financiado parcialmente por el proyecto No. 3240 del Instituto Mexicano de Psiquiatría, por el proyecto de Conacyt para IOZ 0404M-9108, así como también por la Escuela Nacional de estudios Profesionales Zaragoza.

Además, se contó con el apoyo de una beca para elaboración de tesis de la D.G.A.P.A- P.U.I.S