



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

154  
Zij

FACULTAD DE PSICOLOGIA

CORRELATOS ELECTROFISIOLOGICOS DEL  
FENOMENO DE LA ANALGESIA:

Participación de los Sistemas Noradrenérgico y  
Serotoninérgico en un Mecanismo Tálamo-Cortical de  
Modulación Ascendente de la Nocicepción.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A :

**SHEYLA VIANEY MEJIA GERVACIO**

DIRECTOR DE TESIS: DR. MIGUEL CONDES-LARA

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

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 esta 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.

**A MIS PADRES Y HERMANO,**

por su cariñoso e incondicional apoyo durante la realización de este trabajo  
y el resto de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo de tesis se realizó con el esfuerzo y entusiasmo de muchas personas que han colaborado directa o indirectamente en su realización.

Quisiera hacer un reconocimiento especial al Dr. Miguel Condes Lara, por su entusiasta guía y dirección de este trabajo.

Al Dr. David Velázquez Martínez, por su amistad y apoyo constantes.

A la Dra. Maria Corsi Cabrera, Dra. Feggy Ostrosky y Dr. Alfonso Salgado, por la revisión y comentarios de este trabajo.

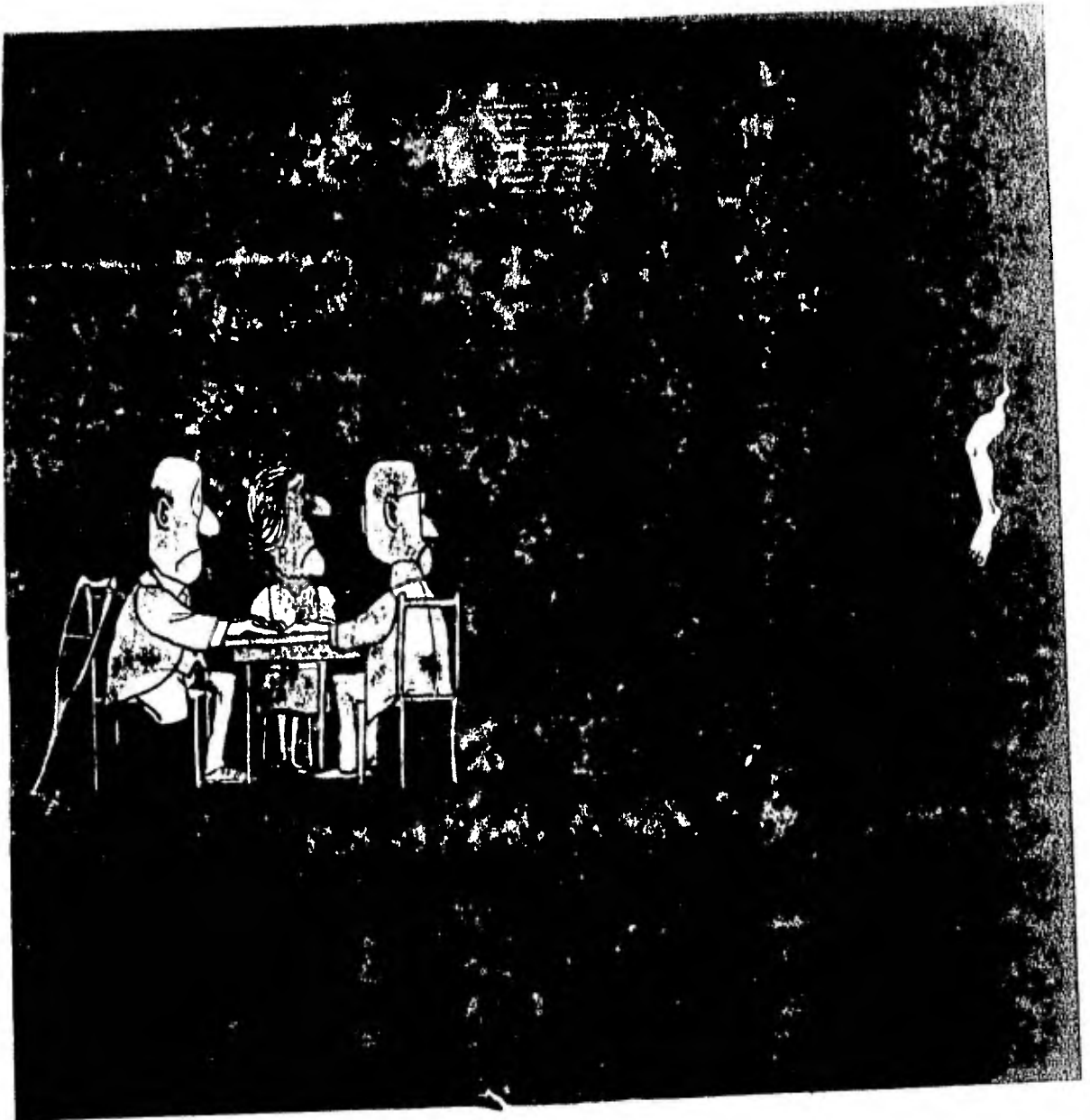
A mis compañeros Esther Talavera, Rosa Ma. Sánchez, Guadalupe Martínez, Eduardo Sánchez, José Luis Calderón, Marcela Sánchez y Dra. Martha León.

Al Sr. Raúl Cardoso por la ilustración, fotografía y sobretodo por la paciencia.

A mis tíos Emilia, Rocío, Antonijeta, Sandra, Rubicelia, Raúl y Oscar por su cariño.

Finalmente un agradecimiento especial a las personas que con su cariñoso apoyo y amistad, participaron en algún momento de la realización de este trabajo: A Karina Simón, Constanza Alcaraz, Enrique Pérez-Garci, Diana Posadas, Alicia Lara, Gustavo Escobar, Gabriela Orozco, César Casasola, Rúben Gonzalez y Mauricio Simón.

Este trabajo fue realizado en el Departamento de Neurofisiología de la  
División de Neurociencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría, S.S.A.



## RESUMEN

El dolor es una compleja sensación que resulta de funciones fisiológicas y tiene componentes conductuales y perceptuales. Los cuales son de tipo individual, aunque sus implicaciones abarcan aspectos sociales y colectivos. Este complejo grupo de reacciones, se presentan en organismos que experimentan el dolor en respuesta a la estimulación somatosensorial de intensidad suficiente para producir un daño tisular. Por su complejidad la sensación de dolor puede estudiarse desde enfoques muy variados. Sin embargo, debido a que la sensación de dolor se caracteriza por ser desagradable la mayoría de los estudios, fundamentan su interés en la posibilidad de controlarlo y están especialmente dirigidos a los casos de cuadros algésicos crónicos, en donde los pacientes experimentan sensaciones de dolor incluso en la ausencia de estimulación somatosensorial.

La línea de trabajo a la que pertenece este estudio se ha interesado en identificar los mecanismos capaces de suprimir selectivamente el componente desagradable de esta sensación. El trabajo de este grupo se centra en el estudio de la actividad de las áreas cerebrales corteza prefrontal medial (PFCx) y el núcleo central lateral del tálamo (CL), ya que se ha demostrado la existencia de un circuito formado por estas dos estructuras; el cual esta encargado del procesamiento del aspecto emotivo-afectivo de la sensación de dolor. Según diversos estudios la función de procesamiento de este circuito consiste en una influencia facilitadora del área PFCx que favorece la actividad nociceptiva en el CL y por tanto la generación de los componentes desagradables de la sensación de dolor. En trabajos recientes del laboratorio se ha demostrado también que este circuito tálamo-cortical recibe a su vez influencias modulatorias de los núcleos mesencefálicos locus coeruleus (LC) y rafé dorsal (RD). Lo que sugiere que estos núcleos participan en un sistema capaz de modular el procesamiento de la información nociva con contenido emocional. En este sentido, numerosos estudios señalan a los neurotransmisores noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) como participantes en mecanismos capaces de producir analgesia. Además en diversos estudios se ha reportado NA y 5-HT en altas concentraciones en los núcleos LC y RD respectivamente. De acuerdo con esta evidencia, en el presente estudio nos interesamos en caracterizar la participación de los sistemas neurotransmisores noradrenérgico y serotoninérgico en la modulación nociceptiva de las áreas PFCx y CL.

Para este fin, utilizamos el registro electrofisiológico extracelular de la actividad de neuronas ubicadas en la PFCx y el CL y dos sistemas independientes de inyección por presión que permitieron aplicar tópicamente diferentes dosis de los neurotransmisores NA, 5-HT y glutamato (Glu) en el espacio extracelular de las células registradas. De esta forma caracterizamos los efectos de la aplicación de estas sustancias sobre la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva en la PFCx y el CL.

Los resultados de este estudio demostraron que la NA es capaz de inhibir la actividad espontánea y provocada por estimulación somatosensorial de las células de la PFCx y el CL, a través de la hiperpolarización del potencial de membrana. Asimismo, en una pequeña población de células de la PFCx realizamos un estudio preliminar del efecto de la microinyección de 5-HT y encontramos efectos modulatorios ejercidos por este neurotransmisor. Debido a que una buena proporción de las células de los núcleos registrados presentaban muy bajas frecuencias de descarga espontánea utilizamos la aplicación tópica de Glu o la inyección extracelular de corriente negativa para producir incrementos en su frecuencia de disparo y en estos casos también encontramos efectos modulatorios de la NA y 5-HT.

Todo esto sugiere la participación de la NA y 5-HT en los mecanismos ascendentes de analgesia o de la modulación del dolor. De acuerdo con la evidencia que señala la acción moduladora de los núcleos LC y RD es posible considerar la participación de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico en las funciones de modulación del dolor dependientes de estos núcleos mesencefálicos. En este mismo orden de ideas la participación de estos núcleos mesencefálicos en funciones tales como la regulación del ciclo sueño-vigilia y fenómenos atentos, así como las variaciones en la percepción de dolor asociadas a este tipo de variables hacen pensar la posibilidad de que la acción analgésica de este mecanismo ascendente sea regulada a través de estas funciones relacionadas con los niveles de alerta y conciencia de los organismos. La comprobación de todos estos mecanismos requiere de estudios más profundos sobre la relación entre estos fenómenos y la analgesia. Sin embargo, la acción inhibitoria de la NA y 5-HT en un mecanismo modulador ascendente capaz de suprimir específicamente el procesamiento del componente desagradable de la sensación de dolor abre la posibilidad de manipular estos sistemas neurotransmisores como medida terapéutica para controlar los componentes desagradables de la sensación de dolor en los casos de patologías crónicas dejando intactos los componentes de localización y discriminación que aún en estos casos conservan su función adaptativa.



## ÍNDICE

RESUMEN.....	VI
ÍNDICE.....	VIII
GLOSARIO.....	X
EXPLICACIÓN DEL CONTENIDO.....	XI
<b>Capítulo I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
I.1 Definición del dolor.....	5
I.2 Teorías del dolor.....	6
<b>Capítulo II. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN.....</b>	<b>11</b>
II.1 Mecanismos Periféricos.....	12
II.1.1 Clasificación de los Nociceptores.....	14
- Por sus características de respuesta	
Específicos	
No específicos	
- Por la modalidad de estimulación a la que responden	
Mecanonociceptores	
Termonociceptores	
Quimionociceptores	
Nociceptores Polimodales	
Mecanotérmicos A	
Mecanotérmicos C	
II.1.2 Mediadores Químicos.....	17
- Inflamación Neurogénica	
II.1.3 Mecanismos Periféricos de Modulación de la Nocicepción.....	20
II.2 Mecanismos Espinales.....	22
II.2.1 Neuronas Nociceptivas de la Médula Espinal.....	25
- Neuronas nociceptivas específicas	
- Neuronas nociceptivas no específicas	
II.2.2 Tractos Espinales Relacionados con la Transmisión de Información Nociva .....	26
- Tracto espinotalámico	
- Tracto espinoreticular	
- Tracto espinocervicotalámico	
- Fibras de la columna dorsal	

II.2.3 Mecanismos Espinales de Modulación de la Nocicepción.....	29
II.2.4 Mecanismos Espinales de Neurotransmisión Implicados en la Transmisión y Modulación de la Nocicepción.....	33
II.3 Mecanismos Supraespinales.....	36
II.3.1 Tractos Espinales Relacionados con la Transmisión de Información Nociva a Estructuras Supraespinales.....	36
II.3.2 Núcleos Talámicos Implicados en la Nocicepción.....	38
- Complejo ventrobasal	
- Grupo posterior	
- Grupo intralaminar	
- Núcleo submedio	
II.3.3 Áreas Corticales Implicadas en la Nocicepción.....	41
II.3.4 Conexiones Tálamo-Corticales.....	43
- Corteza somatosensorial I y II	
- Corteza parietal	
- Corteza prefrontal	
II.3.5 Proyecciones Intralaminares a Estructuras del Sistema Límbico.....	45
II.3.6 Influencia Moduladora de la Corteza Cerebral sobre las Respuestas Nociceptivas en el Tálamo.....	46
II.3.7 Otras Estructuras Supraespinales Implicadas en el Procesamiento y Modulación de la Nocicepción.....	49
II.3.8 Mecanismos Supraespinales de Neurotransmisión Implicados en la Transmisión y Modulación de la Nocicepción.....	52
<b>Capítulo III. SITUACIÓN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>56</b>
III.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	56
III.2. OBJETIVOS Y METAS.....	57
III.3 HIPÓTESIS.....	57
III.4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	58
<b>Capítulo IV. RESULTADOS .....</b>	<b>63</b>
IV.1 Neuronas Corticales.....	63
IV.2 Neuronas Talámicas.....	78
<b>Capítulo V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>93</b>
<b>Capítulo VI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>104</b>

## GLOSARIO

### ABREVIATURAS

5,7-DHT	5,7, Dihidroxitriptamina
5-HT	5- Hidroxitriptamina (Serotonina)
6-OHDA	6 Hidroxidopamina
Ach	Acetilcolina
AP	Antero Posterior
CL	Núcleo Central Lateral Talámico
CM	Núcleo Central Medial Talámico
DA	Dopamina
GABA	Acido Gamma Amino Butírico
Glu	Glutamato
ICV	Intracerebroventricular
L	Lateral
IL	Núcleos Intralaminares Talámicos
Lat	Grupo Lateral Talámico
LC	Locus Coeruleus
LD	Núcleo Latero Dorsal Talámico
M	Molar
NA	Noradrenalina
PfCx	Corteza Prefrontal Medial
Po	Grupo Posterior Talámico
PPPC	Pinch Pata Posterior Contralateral (estimulación mecánica nociva)
PPPI	Pinch Pata Posterior Ipsilateral
RD	Núcleo Dorsal del Rafé
RM	Núcleo Medial del Rafé
RT	Núcleo Reticulo Talámico
SG	Sustancia Gelatinosa de Rolando
SGP	Sustancia Gris Periacueductal
SI	Corteza Somatosensorial Primaria
SII	Corteza Somatosensorial Secundaria
SP	Sustancia P
TPPC	Estimulación Térmica Nociva Pata Posterior Contralateral
TPPI	Estimulación Térmica Nociva Pata Posterior Ipsilateral
VL	Núcleo Ventral Lateral Talámico
VM	Núcleo Ventral Medial Talámico
VPL	Núcleo Ventral Postero Lateral
VPM	Núcleo Ventral Postero Medial

## EXPLICACIÓN DEL CONTENIDO

El presente trabajo de tesis, tiene como finalidad aportar información sobre el funcionamiento de los mecanismos endógenos de la analgesia, dependientes de estructuras supraespinales. Específicamente se presentan datos que confirman la participación de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico en la modulación de las respuestas nociceptivas de los núcleos cerebrales implicados en funciones de control y transmisión de la información nociceptiva referente al componente emotivo de la sensación. Particularmente se estudian los núcleos intralaminares talámicos (IL) y la corteza prefrontal medial (PFCx).

Este trabajo se estructuró en un marco teórico en el que se presenta información general sobre los fenómenos del dolor y de la analgesia. Asimismo, se describen los hallazgos más importantes sobre el funcionamiento y localización de los mecanismos nerviosos encargados de la generación y modulación de las respuestas al dolor en diferentes niveles del sistema nervioso.

En el primer capítulo "I. Introducción", se presentan datos generales sobre la función, componentes y características de los fenómenos de dolor y de la analgesia. Asimismo, se describen algunas alteraciones en la percepción e interpretación del dolor, que se asocian a influencias de carácter social, cognitivo y afectivo o que se presentan como consecuencia de fallas en el funcionamiento de los sistemas encargados del procesamiento de información nociceptiva. En este apartado, se discuten también algunas de las definiciones y teorías propuestas para la descripción y explicación del dolor y la analgesia. Las teorías que se presentan se derivan de las dos principales corrientes teóricas imperantes en el estudio del dolor hasta hace algunos años: la teoría de especificidad y la teoría de patrones.

En el segundo capítulo "II. Mecanismos de Transmisión y Modulación de la Nocicepción", se describen los hallazgos más importantes acerca de las funciones nerviosas encargadas de la transmisión y modulación de información nociva. Este capítulo se ha dividido en tres secciones, las cuales representan diferentes niveles en el procesamiento dentro del sistema nervioso. Así, en la sección "II.1 Mecanismos Periféricos", se discute la participación de las terminales libres en el fenómeno de transducción de la información nociva; además se hace una descripción de las diferentes vías encargadas de la transmisión de la información

cutánea al sistema nervioso central, identificando las más relacionadas con la nocicepción. En esta sección se presenta también, una clasificación de los tipos de nociceptores periféricos de acuerdo con sus características de respuesta y con el tipo de estimulación que codifican. Por otra parte, se caracteriza la participación de algunas sustancias químicas en un fenómeno relacionado con funciones de transmisión y modulación de información nociva: la inflamación neurogénica. Finalmente, se describen los hallazgos más importantes que demuestran la participación de mecanismos de modulación de la información nociva en el sistema nervioso periférico.

En la segunda sección de este capítulo "II.2 Mecanismos Espinales", se hace una descripción de las características anatómicas y funcionales que hacen de la médula espinal, una estructura propicia para el procesamiento de información somatosensorial. Además, se describen las características de respuesta de dos tipos de neuronas espinales capaces de codificar la estimulación nociva: neuronas nociceptivas específicas y no específicas, así como algunos aspectos sobre las funciones de codificación y de transmisión de la información cutánea, llevadas a cabo por los diferentes sistemas de fibras que viajan hasta estructuras supraespinales. En este apartado se describen también, los sistemas de modulación de la información somatosensorial, la discusión a este respecto se desarrolla en el contexto de una de las teorías más relevantes sobre los mecanismos del dolor: "La Teoría de la Compuerta". Por último se documenta la participación de ciertos sistemas neurotransmisores en funciones de transmisión y modulación de la nocicepción. Y se discute la interacción entre estos mecanismos espinales y otros mecanismos supraespinales en funciones de procesamiento nociceptivo, especialmente relacionadas con la integración del componente emocional de la sensación.

En la última sección de este capítulo "II.3 Mecanismos Supraespinales", se documenta la participación de algunas estructuras supraespinales en la codificación y procesamiento de información nociceptiva. Para este fin, se describen las proyecciones de las vías nerviosas que conducen la información nociceptiva desde la médula espinal, dando especial atención a las proyecciones talámicas de estas vías. Así se hace una distinción entre los diferentes grupos nucleares talámicos involucrados en la nocicepción y en la relación que estos guardan con el procesamiento de aspectos específicos de la sensación. Además se hace una detallada descripción de las conexiones de estos núcleos talámicos

con diversas porciones de la corteza cerebral y de las interacciones entre la actividad eléctrica celular en estas estructuras, haciendo especial énfasis en los núcleos talámicos y regiones corticales involucradas en el componente afectivo de la sensación. De esta forma, se demuestra la existencia de sistemas de control ejercidos por el área cortical prefrontal sobre el procesamiento nociceptivo de los núcleos intralaminares talámicos. Por otro lado, se documenta la actividad analgésica de los núcleos mesencefálicos: *rafé dorsal* y *locus coeruleus*; así como la participación de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico en funciones de modulación de la información nociva. Y se señala la necesidad de caracterizar la participación de estos sistemas de neurotransmisión sobre las estructuras involucradas en el procesamiento del componente afectivo del dolor.

El capítulo "III. Situación Experimental", se divide en las siguientes secciones: Planteamiento del Problema; Objetivos y Metas; Hipótesis y Material y Métodos. Así, de acuerdo con el marco teórico presentado, se plantea como objetivo principal, determinar los efectos de la aplicación tópica de serotonina y noradrenalina sobre la actividad espontánea y respuestas a dolor de las estructuras responsables de la codificación y procesamiento del componente emotivo-afectivo del dolor (núcleos intralaminares talámicos y corteza prefrontal medial) y se plantea la hipótesis de trabajo. En la sección Material y Métodos se hace una descripción detallada del material y los procedimientos que se utilizaron en el presente trabajo para cubrir los objetivos y evaluar la hipótesis propuesta.

En el capítulo "IV. Resultados" se hace un reporte detallado de las características de la actividad espontánea y provocada por estimulación somatosensorial de las células registradas en las áreas corteza prefrontal medial y los diferentes núcleos talámicos estudiados. Además se describen los efectos de la aplicación tópica de noradrenalina, serotonina y glutamato sobre la actividad espontánea y provocada por la inyección extracelular de corriente negativa o por la aplicación de estimulación somatosensorial de células en la Pfcx, así como la interacción de los efectos de la inyección simultánea de ambos neurotransmisores. Por otra parte, se describen los efectos de la inyección de noradrenalina y glutamato sobre la actividad espontánea y provocada por estimulación somatosensorial en células ubicadas en diferentes núcleos talámicos.

En el capítulo "V. Discusión" se discuten los resultados obtenidos, en el contexto del conocimiento actual sobre los mecanismos fisiológicos responsables

de las funciones de transmisión y modulación de la nocicepción. Haciendo especial énfasis en caracterizar la participación de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico en un mecanismo de modulación ascendente que ejerce una influencia inhibitoria sobre la actividad espontánea y nociceptiva de neuronas de los núcleos cerebrales implicados en el procesamiento del aspecto emotivo afectivo de esta sensación.

Finalmente, en el capítulo "VI. Bibliografía" se presenta un listado de las fuentes bibliográficas consultadas para la realización de este trabajo.

## Capítulo I. INTRODUCCIÓN

La adaptación de los organismos a un medio ambiente en constante cambio depende, entre otras cosas, de los procesos de percepción que llevan a cabo los sistemas sensoriales, los cuales están encargados de captar aspectos específicos de la estimulación del medio ambiente interno o externo y transmitir esta información a diferentes estructuras y niveles del sistema nervioso central. Es aquí, donde la información se integra en una compleja serie de sensaciones, que los organismos experimentan e interpretan como las características de la estimulación que reciben de su entorno.

Las sensaciones generadas por los sistemas sensoriales proveen de información sobre las diferentes modalidades de estimulación, así generan diversas reacciones conductuales y fisiológicas, mediante las cuales los organismos tienden al equilibrio con su medio. Entre estas sensaciones, se encuentra la sensación de dolor, que se encarga de alertar a los organismos de los estímulos (externos o internos) que pudieran atentar contra su integridad física. De esta forma, la sensación de dolor cumple la importante función adaptativa de señalar la presencia de estímulos asociados a un daño tisular actual o potencial (Sherrington, 1947).

La respuesta al dolor se genera en presencia de la estimulación nociva y consiste en una serie de respuestas fisiológicas y conductuales que se presentan con diferentes grados de complejidad a lo largo de la escala filogenética. En especies con poco desarrollo evolutivo, la respuesta al dolor representa un sistema de detección biológico cuyos componentes más primitivos son la irritabilidad celular y respuestas conductuales de evitación, que se observan ante la presencia de un estímulo que amenaza la integridad física. En el hombre la respuesta a dolor se compone además de una compleja sensación subjetiva, que tiene un importante componente desagradable de implicaciones individuales y colectivas.

Entre los componentes de la sensación de dolor se activan, como parte de la respuesta, mecanismos de analgesia que actúan modulando la transmisión de la información nociceptiva a diferentes niveles del sistema nervioso. Estos



mecanismos endógenos de analgesia representan el punto fundamental en el estudio del dolor.

La complejidad de las respuestas, hacen del dolor un fenómeno susceptible de ser estudiado desde diferentes aproximaciones, que van desde el interés por sus mecanismos fisiológicos y bioquímicos, hasta aproximaciones a nivel médico, social e incluso económico (presupuestos para la atención médica). Algunas de estas aproximaciones utilizan diferentes especies animales para su estudio, sin embargo, debido a que el dolor tiene componentes subjetivos, afectivos, sociales e intelectuales, que solo pueden ser estudiados en el hombre, en el presente trabajo, se utilizara el término nocicepción para referirse al estudio de dolor en otras especies animales.

En humanos, se ha demostrado la influencia de diversos factores sociales ejercen sobre la percepción de los estímulos dolorosos. Ejemplo de estos efectos, es la influencia de los valores y diferencias culturales sobre la percepción e interpretación del dolor en algunos ritos practicados por diferentes grupos culturales. En estas ceremonias, algunos miembros del grupo social son expuestos a la estimulación nociva, sin presentar las respuestas características ante esta estimulación. Según algunos autores este fenómeno se debe a diferencias en el desarrollo de umbrales para la respuesta al dolor y no a diferencias raciales de sensibilidad (Melzack y Wall, 1989), lo que sugiere la participación de este tipo de factores sociales sobre el desarrollo de las respuestas a dolor.

Por otra parte, se han descrito también variaciones en la percepción e interpretación del dolor asociadas a fenómenos cognitivos y afectivos. A este respecto, una gran cantidad de estudios han reportado diferencias en la sensación de dolor asociadas al contexto en el que se presentan los estímulos. En los casos de contracondicionamiento descritos por Pavlov se observa como los estímulos nocivos condicionados a la presencia de un estímulo incondicionado deseable, producen un decremento o desaparición de las respuestas características de evitación y agresividad (Pavlov, 1927). Leijon y cols. (1989) por su parte, reportan sujetos con dolor crónico, que tienen la percepción de dolor alterada por factores como el estrés y el miedo; asimismo Turk y Rudy (1986) demuestran que en este tipo de pacientes, las expectativas adversas disminuyen

el nivel de tolerancia a dicha sensación, mientras que según Becher (1959) las expectativas favorables facilitan esta tolerancia. Este autor también describe el caso de los soldados heridos en el campo de batalla, quienes necesitan una menor dosis de analgésicos que otras personas con lesiones similares; este fenómeno, según Becher, se debe a que la expectativa de regreso a casa mejora la sintomatología.

Por otro lado, existe evidencia que demuestra la importancia de ciertos procesos atentos y de sugestión sobre la percepción de dolor, se sabe por ejemplo que los fármacos que inducen estados de concentración profunda producen un efecto analgésico y que la atención dirigida a un estímulo nocivo incrementa la intensidad de la sensación. Asimismo, los casos de pacientes que reportan sensaciones de dolor disminuidas tras la ingestión de un placebo muestran claramente el efecto de la sugestión sobre el desarrollo de la sensación de dolor. De esta forma se han utilizado estímulos distractores para eliminar o disminuir las respuestas al dolor (Melzack y Wall, 1963). En este sentido, es importante señalar que la atención contempla mecanismos de selección y de rechazo de información, por lo que los efectos de los fenómenos atentos sobre la percepción del dolor, pueden ser de facilitación o de inhibición.

En los casos de hipnosis por ejemplo, es posible inducir analgesia mediante la manipulación de la atención y la sugestión. Los efectos de estas manipulaciones en la atención presentan variaciones asociadas con fenómenos cognitivos. Spanos (1986) describió diferencias individuales dependientes de factores cognitivos sobre el desarrollo de la analgesia inducida por el método hipnótico.

Todos estos estudios, demuestran los efectos que los factores sociales, cognitivos y afectivos ejercen sobre la percepción e interpretación de los estímulos dolorosos. Sin embargo, como ya se mencionó, la sensación dolorosa tiene también implicaciones individuales y sociales. Las influencias que la sensación de dolor ejerce sobre estas variables se encuentra bien representadas en los casos de alteraciones en la percepción del dolor.

Como ya se señaló, el dolor normalmente se genera en respuesta a la presencia de un estímulo que lo desencadena y su magnitud esta correlacionada

con la intensidad y duración del estímulo. Sin embargo, existen alteraciones en las que no se observa una correlación entre las respuestas al dolor y la estimulación aparente. Estas alteraciones pueden ser temporales o permanentes. Las primeras, por lo general resultan como consecuencia de cambios en las condiciones de estimulación del medio. Por el contrario, las alteraciones permanentes se asocian a lesiones del sistema nervioso encargado de la transmisión del dolor y pueden dar lugar a la pérdida definitiva de correlación entre la estimulación y la sensación.

Esta pérdida de correlación se observa en la analgesia congénita; padecimiento en el que las personas están desde el nacimiento impedidas para percibir la estimulación nociva. Estas personas, son con frecuencia víctimas de quemaduras o laceraciones graves, además pierden la posibilidad de percibir las señales de alerta que pronostican la llegada de una enfermedad o daño tisular (Melzack y Wall, 1989). Existe una variedad de este padecimiento que se denomina analgesia episódica, las características de esta alteración son iguales a la descrita anteriormente, con la única diferencia de que su duración es solo de minutos u horas después una lesión (Melzack y Wall, 1989).

Otros tipos de alteraciones de la percepción del dolor, que se asocian a lesiones nerviosas son la alodinia y el miembro fantasma. En la primera, los pacientes reportan sensaciones de dolor producidas por estímulos inocuos (Merskey y Bogduk, 1994). El miembro fantasma, es un padecimiento que se presenta con alta incidencia después de la amputación de un miembro o de un nervio sensitivo somático. Los sujetos que lo experimentan, reportan diversas sensaciones que se localizan en el miembro inexistente o en la zona denervada, en la mayoría de los casos las sensaciones incluyen un fuerte dolor que a menudo es descrito como quemante (Melzack, 1992).

La hiperalgesia, es otro tipo de alteración perceptual, que se caracteriza por la pérdida de proporción entre la reacción al dolor y la estimulación nociva. Las personas con esta alteración tienen reacciones exacerbadas producidas por la estimulación nociva de baja intensidad (Merskey y Bogduk, 1994).

Estos padecimientos, además de resaltar la importancia de la función adaptativa de la sensación de dolor y la analgesia, señalan la relevancia del

estudio de los mecanismos nerviosos, que subyacen a estos fenómenos, mostrando casos en los que el dolor pierde su función adaptativa, para convertirse en un problema de salud, imponiendo una situación que rebasa el contexto individual y afecta la vida a nivel familiar, social y colectivo de quienes los padecen.

### I. 1. Definición del dolor

Se han realizado una gran cantidad de propuestas dirigidas a definir el dolor; sin embargo es posible que ninguna de estas definiciones incluya la totalidad del fenómeno debido a la diversidad de componentes de los fenómenos de dolor y analgesia descritos en los párrafos anteriores. Entre las definiciones propuestas se encuentra la de Sherrington (1947), quien define al dolor como una sensación de alarma que señala la presencia de un daño tisular actual o potencial. Mountcastle (1980) por su parte, define al dolor como "aquella experiencia sensorial provocada por estímulos que lesionan los tejidos o amenazan destruirlos, es una experiencia definida introspectivamente por cada uno como aquello que hace daño"; Sternbach (1968) propone los siguientes componentes en la definición del dolor "1) sensación personal e íntima de daño, 2) estímulo nocivo que señala una lesión tisular actual o inminente, 3) esquema de reacciones destinada a preservar al organismo de una lesión".

Como puede observarse, estas definiciones tienen limitaciones en la descripción de los diversos aspectos del fenómeno; principalmente presentan dificultades en la captación de las relaciones que guarda la sensación de dolor con la estimulación proveniente del medio, especialmente aquella que se observa en los casos de dolor crónico ya descritos, donde la sensación no guarda una relación proporcional con la estimulación del medio. Por otra parte, el poco conocimiento de los mecanismos a través de los cuales diversos factores sociales, afectivos y cognitivos ejercen influencias sobre la percepción e interpretación del dolor han impedido la inclusión de estos aspectos en las definiciones enunciadas.

En este sentido, la definición realizada por Merskey y Bogduk (1994) en la que se considera al dolor como una "experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o virtual o descrita en términos de

dicha lesión", parece la más completa, pues considera la posibilidad de que la sensación de dolor este presente en la ausencia de estimulación nociva, asimismo, considera la importante influencia que los factores afectivos ejercen sobre la percepción e interpretación del dolor.

## 1. 2. Teorías del dolor

Se han propuesto diversas teorías encaminadas a explicar los mecanismos que están implicados en el proceso de generación de la sensación de dolor. En general, de estas teorías se desprenden dos corrientes principales: la de especificidad; que considera la existencia de mecanismos específicos para la conducción y procesamiento de información nociceptiva y la de los patrones, que considera a la sensación de dolor como el producto de la activación de los mecanismos sensoriales específicos e inespecíficos.

Descartes (1664) enunció la teoría de especificidad en la que proponía que la aplicación de estímulos nocivos en la piel provoca la entrada al organismo de ciertas partículas que viajan directamente de la piel a centros cerebrales, los cuales forman un "sistema de alarma", que permite a los organismos percibir y reaccionar ante la estimulación. Esta teoría marcó durante mucho tiempo la tendencia en las explicaciones acerca del dolor, sin embargo el desarrollo científico y el avance del conocimiento sobre los mecanismos responsables de la sensación de dolor, provocó la generación de otro tipo de teorías alternativas.

Así, surgió la denominada teoría de las energías nerviosas específicas enunciada por Johannes Müller (1842). La cual, pretendía resolver una de las deficiencias más importantes de la teoría de especificidad de Descartes, que se refiere a la determinación de los mecanismos que permiten a los organismos discriminar entre los diferentes tipos de estimulación que los afectan. Müller considero por primera vez la existencia de diferentes fibras nerviosas especializadas para la conducción de un tipo de información sensorial, las cuales transmitían al cerebro la información perteneciente a una modalidad sensorial.

La contribución más importante de Müller fue considerar que la información sensorial percibida no dependía directamente de las características de los estímulos, sino de la actividad de los mecanismos nerviosos encargados de su captación. La teoría propuesta por este autor no determinaba las estructuras

nerviosas en las que se lleva a cabo esta discriminación; sin embargo, proponía a las fibras nerviosas y a centros cerebrales como posibles candidatos. Más tarde, diversos estudios confirmaron la participación de ciertas estructuras cerebrales en los procesos de discriminación, hallazgo que coincide con la propuesta de Müller.

Dentro de la tendencia de especificidad otra de las teorías con gran impacto en el estudio del dolor fue la propuesta por Von Frey en 1895. Este autor identificó mediante el uso de técnicas anatómicas y la aplicación de estimulación en diferentes regiones de la piel, cuatro subtipos de receptores en el sistema somatosensorial, cada uno de los cuales estaba especializado para la captación de un tipo de sensación cutánea específica: corpúsculos de Ruffini (calor), corpúsculos de Meissner (tacto) corpúsculos de Krause (frío) y terminales libres (dolor). La supuesta identificación de receptores específicos para estas funciones realizada por Von Frey dio lugar a la búsqueda de fibras nerviosas periféricas específicamente relacionadas con cada sensación. Así diversos autores identificaron grupos de fibras con diferentes características morfológicas y las relacionaron con la captación de distintos tipos de información sensorial. De esta forma, se propuso la participación de fibras A $\delta$  y C en el dolor y fibras para tacto, frío y calor (ver apartado de "Mecanismos Periféricos").

Dentro de esta tendencia, se han intentado identificar también vías nerviosas específicamente implicadas en la conducción de la información de dolor en la médula espinal y centros cerebrales responsables del procesamiento de esta sensación. La mayoría de los estudios realizados señalan al cuadrante anterolateral como la región medular más relacionada con la función de transmisión nociceptiva (Besson y Chaouch, 1987) y al tálamo y corteza como las áreas cerebrales más relacionadas con funciones de integración y percepción de esta sensación (Jessel y Kelly, 1991).

En resumen, las teorías de especificidad, suponen la existencia de receptores específicos para el dolor; los cuales captan la información sensorial y la envían intacta por vías específicas a la médula espinal y estructuras supraespinales. Aunque existe evidencia a favor de este tipo de teorías, la mayoría de estudios acerca de los mecanismos del dolor no apoyan la idea de que el sistema de transmisión de información sea considerado como un sistema rígido y pasivo, cuya única función es informar al cerebro de la estimulación que

recibe. Por el contrario, el estudio de los mecanismos fisiológicos del dolor ha proporcionado una gran cantidad de hallazgos que señalan la existencia de una compleja interacción de mecanismos que se activan en diferentes niveles del sistema nervioso, dando como resultado la sensación de dolor. Esta idea se ve reforzada si se considera que la actividad de estos mecanismos puede generar diferentes tipos de sensación de dolor, de acuerdo con la modalidad de la estimulación. Lo que no sería posible si solo existiera una vía específica de transmisión de la información nociceptiva.

Por lo anterior y debido a la incapacidad de las teorías de especificidad para incorporar aspectos relacionados con la influencia que ejercen factores de tipo emocional y cognitivo sobre el proceso de percepción del dolor, así como la inexistencia de propuestas que expliquen la falta de correlación reportada en los casos de dolor crónico, se generó un segundo tipo de teorías que consideran que el sistema somatosensorial genera diferentes patrones de actividad para cada uno de los estímulos que afectan a los receptores cutáneos.

Goldscheider (1894) propuso la existencia de sistemas de sumación de la información a nivel central, los cuales se encargan de integrar la información proveniente de las diferentes vías periféricas. Según Goldscheider, estos sistemas podían estar dañados en aquellas patologías en las que se observa una alteración de la sensibilidad al dolor. Esta concepción, dio lugar a la generación de teorías con la misma tendencia. Nafe (1929), por ejemplo, consideraba que el tipo de sensación percibida dependía del número de fibras activadas así como de la frecuencia de disparo de las mismas. Livingstone (1943) por su parte propuso la existencia de circuitos reverberantes a nivel de la médula espinal, los cuales modificaban la información enviada a los centros cerebrales. Según este autor mediante este mecanismo es posible explicar el síndrome de miembro fantasma que se genera tras la amputación de un miembro, la cual produce la degeneración de nervios espinales y, por tanto, el mal funcionamiento de este sistema de sumación. Por último Wedell (1955) y Sinclair (1955) propusieron que la sensación dolorosa resultaba de la actividad excesiva de receptores cutáneos, no importando el tipo de los mismos.

En 1920 Henry Head describió la existencia de un sistema dual de proyecciones aferentes formado por un sistema de conducción rápida de fibras

mielinizadas gruesas, que transmite información de tacto suave y otro sistema de conducción más lento de fibras amielínicas de menor diámetro que relacionó con la transmisión de la información nociceptiva. En base a la descripción realizada por Head, Noordenbos (1959) propuso la existencia de una influencia inhibitoria del primer sistema sobre el encargado de la conducción de información nociceptiva. Según esta propuesta, una avería que afecte el sistema de control inhibitorio de las fibras de conducción rápida puede favorecer el desarrollo de sensibilidad anormal al dolor.

Actualmente, se conoce la existencia de interacciones entre las diversas vías que llevan información dolorosa, además se ha descrito la participación de sistemas de modulación a diversos niveles del sistema nervioso, cuyo mal funcionamiento podría ser el responsable de las patologías en las que se observa una pérdida de correlación entre la sensación y la actividad de las fibras. Estos hallazgos han promovido el desarrollo de teorías más complejas, las cuales incluyen ideas generadas por los autores de las dos tendencias expuestas.

Entre estas se encuentra la de Cervero y Laird (1991), quien además de dar una explicación para la generación de sensaciones normales de dolor "dolor agudo", basado en los trabajos de diversos autores acerca de los mecanismos fisiológicos de la nocicepción, propone 3 fases en el desarrollo de esta sensación. Dentro de las fases propuestas por este autor, se considera al "dolor crónico" como resultado de las alteraciones en el funcionamiento de los mecanismos responsables de las reacciones normales de dolor.

En la primer fase según la propuesta de estos autores, el dolor sigue conservando su función adaptativa de alerta, informando al organismo de la presencia de estimulación nociva de baja intensidad aplicada durante un periodo breve. Este tipo de sensación esta mediada por la actividad de mecanismos periféricos que llevan información a neuronas nociceptivas medulares (ver apartado de "Mecanismos Espinales"); las cuales envían información nociceptiva por diferentes tractos hacia el tálamo y la corteza cerebral, además de activar diversos sistemas de modulación, que tienden a suprimir o disminuir la sensación de dolor.



La segunda fase del dolor, según Cervero y Laird, se presenta cuando la duración o intensidad de la estimulación nociceptiva incrementa hasta producir una lesión tisular que se acompaña de diversas reacciones normales del sistema nervioso, entre las cuales se encuentra la inflamación del tejido directamente afectado y el que lo circunda. En esta fase los organismos experimentan una serie de cambios en el funcionamiento de su sistema nociceptivo a nivel periférico y central; los cuales tienen como consecuencia alteraciones locales y temporales en la sensibilidad al dolor. En estas circunstancias los organismos pueden llegar a experimentar sensaciones de dolor después de la aplicación de estimulación cutánea de baja intensidad (alodinia).

En la fase 3 del dolor, los individuos pierden la correlación entre la estimulación y la sensación que experimentan, presentando síndromes de dolor crónico que pueden manifestarse como una mala interpretación de la estimulación del medio (cualquier estimulación inocua produce sensaciones de dolor), o bien, el sistema nervioso central puede generar sensaciones de dolor aún en la ausencia de estimulación.

Además de la clasificación de Cervero, otros autores han realizado importantes teorías basadas en los hallazgos provenientes de estudios sobre el funcionamiento de los mecanismos nerviosos responsables del dolor, estas teorías serán descritas en las siguientes secciones de este capítulo.

## **Capítulo II. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN**

Los sistemas sensoriales están encargados de captar la estimulación del medio que afecta a los organismos y de transformar esta información a impulsos eléctricos que pueden transmitirse a través fibras nerviosas que se asocian a los receptores. Estas vías nerviosas viajan a lo largo del sistema nervioso, conduciendo la información hasta las estructuras supraespinales responsables de la integración y procesamiento de la información sensorial. En este proceso la información sensorial es modificada por ciertos mecanismos de modulación, distribuidos en diferentes niveles del sistema nervioso, los cuales actúan facilitando o dificultando el proceso de transmisión. En este capítulo se describen algunos de los estudios más relevantes acerca de los mecanismos de transmisión y supresión del dolor, la presentación de estos estudios se divide en tres partes de acuerdo con el nivel del sistema nervioso en el que actúan.

## II. 1 MECANISMOS PERIFÉRICOS

El sistema somatosensorial se compone de una gran cantidad de receptores distribuidos a lo largo de la piel, vísceras y músculos. Dentro de este sistema se han descrito subtipos de receptores que codifican las diferentes modalidades e intensidades de estimulación cutánea que afectan a los organismos. Estos receptores llevan a cabo las funciones de transducción de la información somatosensorial que es transmitida al sistema nervioso central.

Con respecto a la nocicepción, la amplia distribución de los receptores somatosensoriales "terminales libres" en regiones corporales altamente sensitivas al dolor ha llevado a diversos autores a proponerlos como receptores específicos de esta sensación (Von Frey, 1894). De hecho, al momento las terminales libres son el tipo de receptor más fuertemente relacionado con esta función; sin embargo, mediante el registro de la actividad electrofisiológica de áreas que contienen exclusivamente esta clase de receptores, como la córnea y la pulpa dental (Lewis, 1981 y Rozsa y Beuerman, 1982), se ha demostrado su capacidad para responder a estimulación no nociceptiva, lo que señala, que la recepción y transducción de información nociva no depende de la actividad de un subtipo de receptor somatosensorial específico.

La información transformada a impulsos eléctricos por las terminales libres o algún otro subtipo de receptor somatosensorial, es transmitida a las astas dorsales y ventrales de la médula espinal (Coggeshall y cols., 1975; Willis, 1985) (Figura II..2.1) a través de las fibras nerviosas periféricas que se encuentran asociadas a los receptores. Se han identificado cuatro grupos de fibras nerviosas con diferentes características morfológicas y funcionales, estos grupos de fibras se han clasificado como A $\alpha$ , A $\beta$ , A $\delta$  y C. Las fibras A $\alpha$  son fibras gruesas y mielinizadas, por lo que tienen velocidades de conducción rápidas. Las fibras A $\beta$  son también gruesas pero menos mielinizadas que las anteriores; las A $\delta$  son fibras mielinizadas pero de bajo calibre, y las fibras C son delgadas y amielínicas; por sus características morfológicas estos dos últimos tipos de fibras presentan bajas velocidades de conducción (ver Tabla II.1.1).

Tabla II.1.1 Clasificación de Fibras Aferentes Periféricas.			
	Tipo de Fibra	Diámetro ( $\mu\text{m}$ )	Velocidad de Conducción (ms)
Mielinizadas	A $\alpha$	13-20	80-120
	A $\beta$	6-12	35-75
	A $\delta$	1-5	5-30
No mielinizadas	C	0.2-1.5	0.5-2

El registro electrofisiológico de la actividad de estos grupos de fibras ha sugerido la existencia de fibras con funciones de codificación específicas. Así, se han descrito tipos de fibras nerviosas con bajos umbrales de respuesta, que generan diferentes sensaciones cutáneas: calor (fibras C), frío (fibras A $\delta$ ) o tacto de baja intensidad (fibras A $\beta$ ). Además se ha descrito otro tipo de fibras que responden a estimulación térmica (frío o calor) y mecánica de mayor intensidad cuya actividad puede generar sensaciones que se interpretan como nocivas. Estos últimos tipos de fibras se han denominado nociceptores (fibras A $\delta$  y C).

La activación de las fibras nociceptivas, por estimulación nociva breve en el hombre, genera dos tipos de sensaciones; una que se experimenta como un dolor punzante, bien localizado y de latencia corta y otra sensación que se caracteriza por tener una latencia más larga y se experimenta como una sensación de dolor persistente, quemante y difuso, que puede permanecer aún después de haber sido suspendida la estimulación. El primer tipo de sensación tiene un umbral estable para todas las personas. Y el segundo puede variar dependiendo de aspectos motivacionales y presenta variaciones interpersonales (tolerancia) (Melzack y Wall, 1989).

Estos dos tipos de sensaciones parecen estar mediadas por la actividad de fibras A $\delta$  y C, respectivamente, ya que la rapidez con la que se genera el primer tipo de sensación solo puede estar mediada por fibras mielinizadas. Además los patrones de disparo de las fibras A $\delta$  y C corresponden con cada una de las sensaciones reportadas, respectivamente. Las fibras A $\delta$  responden

vigorosamente después de la aplicación del estímulo y posteriormente se habitúan. Las fibras C, en cambio, presentan respuestas más tardías que asemejan a una postdescarga. Además, si se bloquea selectivamente un tipo de fibra mediante la aplicación de un anestésico local (bloqueo de fibras C) o mediante la aplicación de presión (bloqueo de fibras A) es posible observar la disminución e incluso abolición del componente respectivo (Fields, 1987).

La información presentada, sugiere que la actividad de los diferentes tipos de fibras descritas esta relacionada con funciones sensoriales específicas. Sin embargo, al hacer esta consideración, deben tomarse en cuenta los numerosos reportes que señalan la capacidad de los diferentes tipos de fibras para codificar modalidades de estimulación diferentes a las propuestas. Por lo que la interpretación de las funciones sensoriales de las fibras nerviosas periféricas debe hacerse tomando en cuenta todo el conjunto de estructuras y modalidades de estimulación involucradas en la sensación cutánea.

Particularmente con respecto a la nocicepción se ha descrito, por ejemplo, que las fibras A $\delta$  y C pueden también inervar mecanoreceptores de bajo umbral y que las velocidades de conducción de la información de dolor no siempre corresponden con las de estas fibras (Melzack y Wall, 1989). Además, se ha demostrado que la activación de estas fibras A $\delta$  y C no siempre produce sensaciones de dolor en los organismos (Melzack y Wall, 1989).

### II.1.1 Clasificación de los nociceptores

Los nociceptores se han clasificado de acuerdo con dos criterios principales, el primero se desprende de estudios dirigidos a caracterizar las respuestas de las fibras a la aplicación de la estimulación nociva. De acuerdo con este criterio se han identificado dos grupos de fibras nociceptivas: los *nociceptores específicos* que responden únicamente a estimulación cutánea de intensidad nociva y los *nociceptores no específicos*, que responden a la estimulación cutánea de diferentes intensidades incrementando al máximo su nivel de disparo cuando se alcanzan intensidades de estimulación nocivas.

Las fibras nerviosas nociceptivas se han clasificado también de acuerdo con el tipo de estimulación a que responden en: *mecanonociceptores*, *termonociceptores* y *quimionociceptores*. Además, existe una variedad de nociceptores con respuestas a más de una modalidad de estimulación, los cuales se han denominado nociceptores polimodales. Estos últimos, han sido subclasificados de acuerdo con el tipo de fibra a la que se encuentran asociados en: *mecano- térmicos C* y *mecano-térmicos A $\delta$*  (Meyer y cols., 1994), debido a que en la mayoría de estudios se utiliza únicamente la estimulación térmica y mecánica para caracterizar la función sensorial de las fibras nerviosas periféricas (ver Tabla II.1.2).

### *Mecanonociceptores*

Este tipo de nociceptores se han denominado también mecanoreceptores de alto umbral, debido a que responden de manera específica ante la presencia de estímulos mecánicos intensos. Burgess y Perl (1967) describieron fibras A $\delta$  que no presentan actividad espontánea, capaces de codificar la intensidad de estimulación mecánica aplicada. Por otra parte, Cervero y McRitchie (1983) proporcionaron evidencia que demuestra la participación de fibras C en la codificación de estimulación mecánica nociva. En su estudio, describen incrementos en los umbrales de respuesta a la estimulación mecánica en ratas después de la depleción de fibras C provocada por la aplicación neonatal de capsaicina.

### *Termonociceptores*

Mediante el uso de técnicas de microneurografía (inserción de microelectrodos de registro o estimulación en los fascículos nerviosos), se han demostrado respuestas de fibras C a la estimulación térmica nociva en monos y humanos. Estas fibras responden preferencialmente a la estimulación intensa, generalmente mayor a 38°C, aunque su umbral es variable (Meyer y cols., 1994).

### *Quimionociceptores*

Con respecto a la estimulación química no existen muchos estudios, se han descrito respuestas de fibras polimodales A $\delta$  y C tras la aplicación de estimulación química (Lang y cols., 1990; Davis y cols., 1993). Foster y Ramage (1981) describieron la respuesta de fibras polimodales y de receptores a calor en el gato al contacto de la piel con diferentes sustancias irritantes. De igual forma,

Davis y cols. (1993) identificaron fibras polimodales insensibles a la estimulación mecánica, que responden de forma específica a la estimulación química nociva.

#### *Nociceptores Mecano-térmicos A*

Algunos estudios han descrito respuestas a estimulación térmica y mecánica de intensidades nocivas en fibras polimodales A. Estas fibras se han clasificado en 2 grupos de acuerdo con su umbral; el tipo I responde solo a intensidades de temperatura mayores a 50°C y tienen altas velocidades de conducción, cuyos rangos se encuentran entre los de las fibras A $\beta$  y A $\delta$ . El tipo II se caracteriza por tener un umbral más bajo que las primeras; estas fibras tienen una baja velocidad de conducción (Meyer y cols., 1994).

#### *Nociceptores Mecano-Térmicos C*

La asociación de las fibras C con funciones de transmisión de mensajes nociceptivos ha sido varias veces demostrada. En humanos por ejemplo, se ha documentado la relación entre algunos casos de insensibilidad al dolor y la ausencia de fibras C (Fields, 1987). Además, en estudios electrofisiológicos se ha confirmado la capacidad de las fibras C que no presentan actividad espontánea para responder a la estimulación mecánica y térmica nociva (Besson y Chaouch, 1987; Meyer y cols., 1994; Melzack y Wall, 1989). Las respuestas de estas fibras se caracterizan por presentar una postdescarga.

<b>Tabla II.1.2 Clasificación de los receptores somatosensoriales.</b>		
TIPO DE FIBRA	INTENSIDAD DE ACTIVACIÓN	TIPO DE RECEPTOR
A $\beta$	Bajo umbral	Mecánico (tacto)
C	Bajo umbral	Térmico (calor)
A $\delta$	Bajo umbral	Térmico (frío)
A $\delta$ y C	Alto umbral	Mecánico
C	Alto umbral	Térmico
A $\delta$ y C	Alto umbral	Polimodal (mecánico, térmico y químico)

### II.1.2 Mediadores Químicos

La baja latencia para la activación de los receptores, así como la ausencia de postdescargas sugieren que el mecanismo de activación de estas estructuras es directo. Sin embargo en diversas ocasiones, se ha demostrado la participación de sustancias químicas en los fenómenos de transmisión y modulación de la sensación de dolor a nivel periférico. Se ha descrito, por ejemplo, la liberación de sustancia P, bradikinina, potasio y serotonina, entre otras, después de la aplicación de estimulación nociva y durante la inflamación neurogénica.

#### *Inflamación Neurogénica*

Las lesiones tisulares que activan los nociceptores amielínicos producen, en muchas ocasiones, una inflamación en el tejido afectado y el circundante que se acompaña de sensaciones de dolor. Esta inflamación se produce debido a que la lesión induce una vasodilatación y un incremento en la permeabilidad vascular provocados por la liberación de diversas sustancias provenientes de las aferentes primarias (especialmente de las fibras C) y de neuronas postganglionares del sistema simpático (Heller y cols., 1994). La liberación de estas sustancias produce además de la inflamación una serie de fenómenos relacionados, entre los que se encuentran: enrojecimiento del área, sensaciones de calor, y un aumento en la sensibilidad de los receptores. Este conjunto de reacciones puede presentarse tanto en el área afectada (hiperalgesia primaria) como en la circundante (hiperalgesia secundaria).

Las sustancias químicas liberadas en las áreas inflamadas, cumplen la función de proteger a la región afectada contra futuras estimulaciones nocivas. Para este fin, producen disminuciones de los umbrales al dolor en la región afectada, a través de dos mecanismos principales. Algunas, pueden actuar como mediadores locales, activando los nociceptores adyacentes a los estimulados; de esta forma, favorecen el desarrollo de la inflamación y por tanto de la sensación de dolor. El resto de las sustancias, en cambio, inducen la sensibilización de los receptores; estas últimas parecen ser las responsables de la hiperalgesia primaria (Heller y cols., 1994).



La bradikina se ha reportado como una de las sustancias más relacionadas con el desarrollo de las sensaciones de dolor e inflamación (Lang y cols., 1990; Davis y cols., 1993). Se ha encontrado en exudados de tejido con procesos inflamatorios y su aplicación produce la liberación de otras sustancias químicas relacionadas con la nocicepción como la sustancia P (SP) (Meyer y cols., 1994). Además se ha demostrado que la aplicación de ciertos antagonistas a la bradikina produce analgesia e interrupción de la inflamación. Asimismo, algunos autores han relacionado ciertos receptores a bradikina con la generación y mantenimiento de la hiperalgesia periférica (Dray y Perkins, 1993).

La serotonina (5-HT) también se ha propuesto como una sustancia facilitadora de la sensibilidad de dolor en el sistema nervioso periférico. Se ha demostrado que su aplicación produce sensaciones de dolor y la activación de nociceptores (Lang y cols., 1990). Además se ha documentado la potenciación de las respuestas nociceptivas producidas por la bradikina después de la aplicación de 5-HT (Meyer y cols., 1994).

Como ya se mencionó, la sustancia P (SP) participa en el fenómeno inflamatorio y en la transmisión de información nociva (Meyer y cols., 1994). Esta sustancia química está implicada en la vasodilatación, que se asocia a la inflamación con dolor. A este respecto, se ha demostrado que su participación se produce a través del incremento en la liberación de histamina que produce la liberación de SP (Simone y cols., 1991), mientras que la aplicación de bloqueadores de sus receptores, produce una inhibición total de estos efectos (Heller y cols., 1994).

Por otra parte, se ha propuesto una función moduladora de otras sustancias, que se liberan en el tejido afectado, entre las cuales se encuentra la galanina y somatostatina. Se supone que estas dos sustancias ejercen efectos inhibitorios sobre la liberación de SP, dando lugar a la abolición del incremento en la permeabilidad vascular (Meyer y cols., 1994).

Asimismo, se ha demostrado la participación de los opioides endógenos en funciones de modulación de la nocicepción. Se ha reportado por ejemplo, la reducción de la respuesta nociceptiva tras de la aplicación de morfina en el área estimulada (Besson y Chaouch., 1987). Además, se ha demostrado que la

aplicación de opiáceos reduce el incremento en la permeabilidad vascular que se observa en la inflamación (Heller y cols., 1994)

Por otra parte se ha documentado el papel modulador de la noradrenalina sobre la nocicepción a nivel periférico. En este sentido, se conocen casos de pacientes, quienes reportan sensaciones de dolor anormales, tras haber sufrido lesiones en nervios periféricos. Estos pacientes presentan sensibilización de los nociceptores asociados a fibras C en la ausencia de inflamación (en Bennet, 1994). Según Price y cols. (1994) este fenómeno se debe al menos en parte a la adquisición de una respuesta excitatoria anormal a la noradrenalina y a la estimulación del sistema simpático en las terminales dañadas (Price y cols., 1994).

En condiciones normales, tanto los procesos inflamatorios como la liberación de estas sustancias se suspende después de la regeneración del tejido lesionado. Sin embargo, existen otros procesos de inflamación patológica, que generalmente se asocian a daños en las aferentes primarias, en los que la liberación de estas sustancias es continúa. De forma tal que se produce un fenómeno inflamatorio y algesico crónico. Las condiciones de estos padecimientos crónicos, han sido modeladas en una línea de investigación dirigida a caracterizar las funciones de las diferentes sustancias descritas en los casos de inflamación normal y patológica.

En estos trabajos se utilizan, inyecciones de sustancias químicas (adyuvante de Freund y la carragenina) capaces de inducir una inflamación neurogénica en animales. Los estudios con estos modelos, ha permitido describir, la sensibilización que se produce en los nociceptores amielínicos C durante el proceso inflamatorio (Kocher y cols., 1987). Asimismo, se han documentado cambios en el patrón de respuestas de varios núcleos en el tálamo (Kayser y Guilbaud, 1984) y áreas de la corteza cerebral (Guilbaud y cols., 1993; Condés-Lara y cols., 1996) involucrados en la nocicepción.

### II.1.3 Mecanismos Periféricos de Modulación de la Nocicepción

Además de la acción moduladora de las sustancias químicas descritas, se han descrito ciertos sistemas capaces de modular el dolor en el sistema nervioso periférico. La función moduladora de estos sistemas parece depender de la interacción entre las distintas vías de transmisión cutánea a nivel periférico. A este respecto, Mountcastle y Powell (1969) encontraron interacciones inhibitorias entre fibras nerviosas provenientes de diferentes áreas de la piel. Además, Melzack y Wall (1989) confirmaron una interacción inhibitoria entre las fibras que responden a estimulación nociva y las que responden a la estimulación ligera. Estos hallazgos han provocado la generación de teorías que se basan en la descripción de interacciones entre las diversas vías de transmisión a nivel periférico, así como en la propuesta de mecanismos centrales descendentes de modulación de la información. Entre las teorías más importantes y pionera a este respecto, se encuentra la "Teoría de la Compuerta", enunciada por Melzack y Wall (1965), la cual será descrita en la sección titulada "II.2 Mecanismos Espinales" dentro de este mismo capítulo.

La evidencia presentada hasta el momento, demuestra que los sistemas de codificación somatosensorial a nivel periférico dependen la actividad de mecanismos capaces de integrar las complejas interacciones entre los receptores y vías encargados de captar y transmitir la información cutánea. Estos hallazgos contradicen las propuestas de las teorías que proponen la participación de estructuras específicas para las funciones de codificación y transmisión de una modalidad de estimulación. De hecho, se sabe que la información de las diferentes modalidades cutáneas puede ser codificada por todos los tipos de fibras nerviosas.

Los estudios actuales señalan, por el contrario, que la información cutánea de todas las modalidades viaja por las mismas fibras y que existen mecanismos especializados en el reconocimiento de cada modalidad de estimulación. Según esta propuesta, estos mecanismos sintetizan e interpretan la información contenida en los patrones de frecuencia y tiempo de descarga de las fibras aferentes. En este sentido, se ha descrito, que cada una de las modalidades de estimulación nociceptiva genera un patrón de descarga particular en las fibras C (Melzack y Wall, 1989).

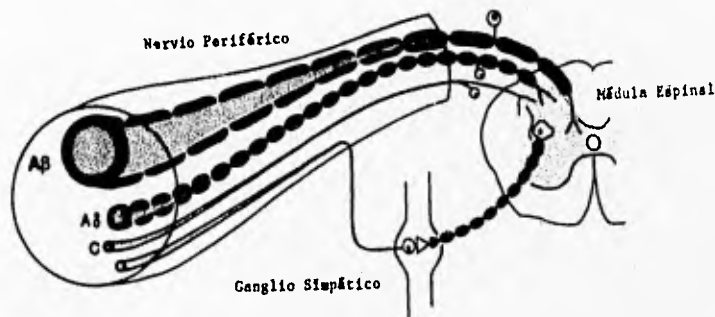
Además, se ha demostrado, que la manipulación de una misma vía de transmisión, puede dar lugar a diferentes sensaciones cutáneas. Simone y Ochoa (1991), describieron por ejemplo, que la aplicación de capsaicina en la piel es capaz de inhibir las respuestas a la estimulación térmica y química sin alterar la sensibilidad a la estimulación mecánica. También, se ha demostrado que es posible variar los umbrales de un tipo de sensación sin afectar las otras (Jessell y Kelly, 1991).

En conjunto todas estas evidencias apoyan las ideas propuestas por las teorías de patrones sobre las de especificidad, ya que las teorías de patrones, además de poder incorporar los mecanismos descritos, son potencialmente capaces de incluir explicaciones acerca de fenómenos tales como la variabilidad en las relaciones entre la estimulación del medio y la sensación de dolor. Sin embargo, es importante mencionar que ambos tipos de teorías explican aspectos particulares, no excluyentes sobre el fenómeno del dolor, de forma que pueden ser consideradas aportaciones complementarias en la explicación de los mecanismos responsables del dolor y la analgesia.

## II.2 MECANISMOS ESPINALES

La médula espinal tiene una compleja organización estructural y funcional, en la que pueden diferenciarse una gran cantidad de regiones anatómicas que se interconectan y se asocian a las funciones que se desarrollan en este capítulo. En general, la médula espinal se conforma de dos regiones estructuralmente diferentes. La primera, esta compuesta por somas de las neuronas medulares que se agrupan formando la sustancia gris. Rodeando a la sustancia gris se encuentran una serie de fibras que conectan estructuras espinales y supraespinales, formando lo que se conoce como sustancia blanca.

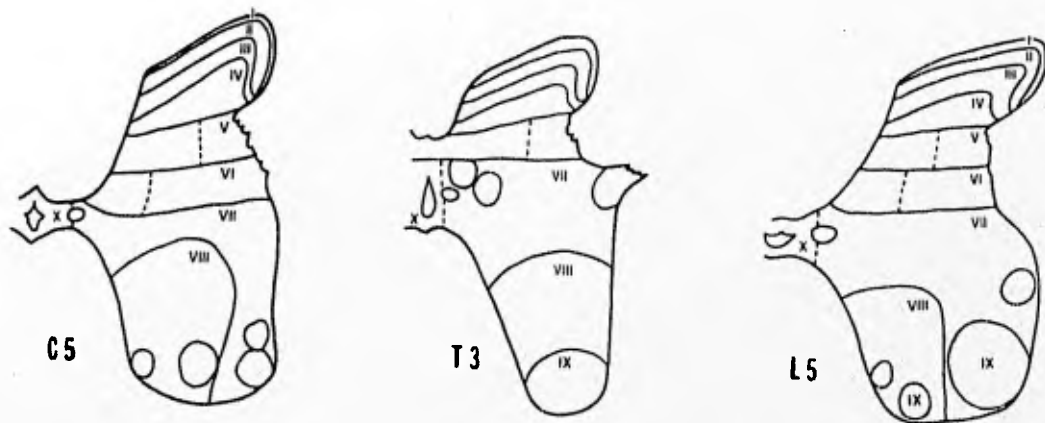
Las fibras nerviosas periféricas conducen la información sensorial hacia la sustancia gris de la médula espinal. Particularmente, las fibras relacionadas con la nocicepción (A $\delta$  y C), entran a la sustancia gris medular principalmente por las astas dorsales (Besson y Chaouch, 1987); aunque se conocen también fibras de estos tipos que entran a la médula espinal por sus raíces ventrales (Coggeshall y cols., 1975) (ver Figura II.2.1).



**Figura II.2.1** Composición de los nervios cutáneos periféricos. En este esquema se representan las características morfológicas de los diferentes tipos de fibras nerviosas periféricas (A $\beta$ , A $\delta$  y C) que entran la médula espinal por las astas dorsales y ventrales. Adaptada de Fields (1987).

Los cuerpos celulares que componen a la sustancia gris se agrupan formando regiones morfológicas bien definidas, las cuales se distribuyen de la siguiente forma: dos agrupamientos de cuerpos celulares en la región dorsal (astas

dorsales), dos agrupamientos en la región ventral (astas ventrales), dos agrupamientos laterales, visibles entre los segmentos T1 a L2 (astas laterales) y por último un grupo que rodea al canal endimario (comisura). Estos componentes de la sustancia gris medular, se dividen además en láminas formadas por compactos grupos celulares que comparten características morfológicas y funcionales (Rexed, 1952). Estas láminas se distribuyen dorsoventralmente en la sustancia gris de la siguiente forma: 6 láminas celulares en la parte dorsal, 1 en la parte intermedia entre el asta dorsal y ventral, 2 en el asta ventral y una formada por la comisura, su ubicación varía dependiendo de los diferentes niveles de la médula espinal (ver Figura II.2.2)

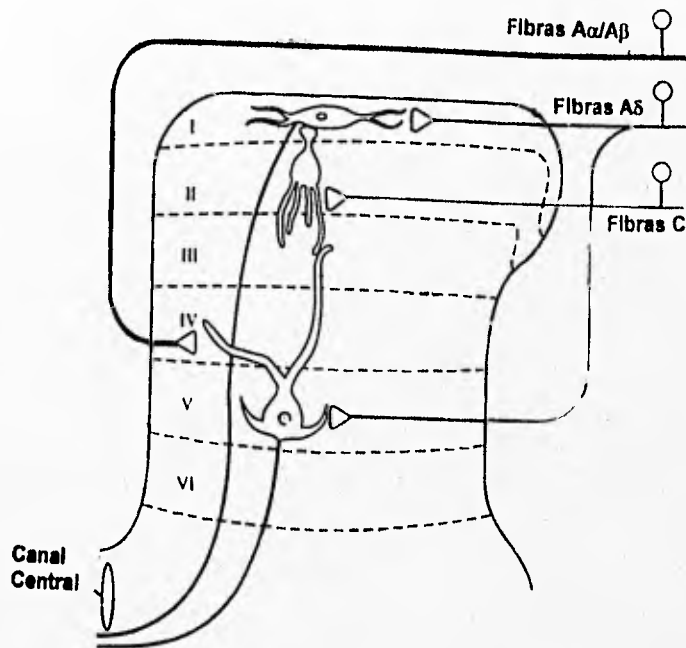


**Figura II. 2. 2** Composición Laminar descrita por Rexed en la Médula Espinal. Tomada de Rexed (1956).

Las fibras aferentes primarias gruesas y delgadas hacen relevos sinápticos con somas de neuronas ubicadas en diferentes láminas de la sustancia gris medular. Este arribo diferencial, ha sido descrito por numerosos estudios utilizando las siguientes técnicas: secciones de las raíces dorsales medulares, para el análisis de la ubicación de la degeneración medular causada por dichas secciones; marcaje radioactivo de aminoácidos en el ganglio espinal; inyección de peroxidasa de rábano y análisis de su transporte y por último, registros de la actividad eléctrica de las fibras. La mayoría de estos estudios señalan a las láminas I y II de Rexed como la principal área de proyección de las fibras Aδ y C (ver Fields, 1987). Específicamente, algunos estudios han reportado que las fibras

A $\delta$  proyectan a la lámina I y las fibras C a la II, aunque otros estudios encuentran lo contrario (ver Besson y Chaouch, 1987). Con respecto a las fibras provenientes de las raíces ventrales los reportes sugieren que también terminan en láminas superficiales de la médula espinal (Besson y Chaouch, 1987).

Algunos estudios con peroxidasa de rábano describen proyecciones de mecanoreceptores de alto umbral a la lámina I, parte superior de la II, parte lateral de la lámina V y en la comisura. Mientras que las proyecciones de los mecanoreceptores de bajo umbral se ubican en la lámina III (Fields, 1987), este reporte coincide con los estudios que refieren a las láminas III y IV como principales zonas de proyección de mensajes no nociceptivos (Besson y Chaouch, 1987) (ver Figura II.2.3).



**Figura II.2.3** Proyección de las fibras aferentes primarias a las láminas medulares. En esta figura se observa la proyección específica de los diferentes tipos de fibras nerviosas periféricas a las láminas medulares. Se esquematizan las proyecciones de las fibras A $\delta$  y C (relacionadas con la nocicepción) a las láminas I y II en el asta dorsal, respectivamente. Las fibras A $\beta$ , relacionadas con la transmisión de información táctil proyectan a láminas más mediales en el asta dorsal (láminas 3 y 4). Debe notarse el cruzamiento de las fibras de las diferentes láminas a la médula contralateral a través de la comisura. Adaptada de Jessell y Kelly, 1991.

### 1.2.1 Neuronas Nociceptivas de la Médula Espinal

En la médula espinal se conocen dos diferentes tipos de neuronas capaces de codificar la información de dolor. El primer tipo son neuronas que responden a la estimulación cutánea leve e incrementan su tasa de disparo a medida que se incrementa la intensidad de la estimulación (*neuronas nociceptivas no específicas*). El segundo tipo son neuronas que responden de forma exclusiva a la estimulación cutánea de gran intensidad (*neuronas nociceptivas específicas*).

a) Las neuronas nociceptivas no específicas, se ubican principalmente en las láminas IV-VI de Rexed aunque se han reportado en láminas más superficiales, en el canal ependimario y láminas VII y VIII. Su función parece estar relacionada con funciones de sumación espacial y temporal de la información sensorial, ya que se ha demostrado su capacidad para codificar la estimulación de diferentes modalidades e intensidades, que se conduce tanto por las fibras A $\delta$  como por las fibras C. Por otra parte, se sabe que la activación de estas neuronas por estimulación nociva excede a la duración de la estimulación, lo que podría explicar que las sensaciones de dolor persistan más allá de la duración del estímulo. Además, los campos sensoriales de estas neuronas son de tamaños muy variados y con un gradiente de sensibilidad capaz de codificar diferentes intensidades de estimulación en su parte central y solo intensidades nocivas en la periferia. Estos fenómenos, se deben a que las neuronas nociceptivas no específicas, que se localizan en las láminas V-VI realizan una función de procesamiento de la información procedente de aferentes de diversos tipos (Price y cols., 1994).

b) Las neuronas nociceptivas específicas se encuentran principalmente en la lámina I y II de la médula espinal, aunque también se han descrito en menor proporción en otras láminas dorsales, ventrales y en la zona ependimaria. Se ha demostrado que esta clase de neuronas responde a la estimulación de fibras A $\delta$  y C. Sus campos sensoriales son discretos y presentan mayor sensibilidad en la porción central del campo sensorial. En la lámina I existen dos grupos de neuronas con estas características uno responde a estimulación mecánica intensa y el otro a estimulación mecánica y térmica intensas. Estas neuronas en su mayoría no presentan actividad espontánea y en los casos en los que la presentan es muy escasa.



### 1.2.2 Tractos Espinales relacionados con la Transmisión de Información Nociceptiva.

La información procesada por las neuronas espinales asciende a estructuras supraespinales mediante fibras que viajan por la médula espinal. Algunas de estas fibras se han relacionado con la transmisión de la información de dolor principalmente hacia el tálamo y la corteza.

*Tracto espinotalámico.* El fascículo espinotalámico se compone de un conjunto de fibras que se originan en las láminas I, IV-VI, VII y VIII (Willis, 1985). Las cuales cruzan al lado contralateral de la médula y ascienden por la región lateral a nivel del tallo cerebral, antes de cambiar en dirección mediodorsal hacia el mesencéfalo. Sin interrupción, pasan por la sustancia gris periacueductal en dirección dorsolateral antes de separarse en 2 grupos, uno viaja en dirección lateral al grupo posterior y al complejo ventrobasal talámico, mientras el segundo llega hasta los núcleos intralaminares talámicos (ver Figura II.2.4).

Esta vía de transmisión es la más relacionada con la función de dolor, debido a que en diversas ocasiones se ha reportado un efecto analgésico producido por la sección de la médula en esta región. Además, la estimulación eléctrica de sus fibras produce sensaciones de dolor y se ha demostrado que aproximadamente el 87% de las fibras que componen este tracto son nociceptivas (de ambos tipos) (Willis 1985). La transmisión de la información nociva por el tracto espinotalámico, presenta una organización somatotópica en la que las áreas caudales del cuerpo están representadas en las regiones laterales y dorsolaterales, mientras que las áreas cefálicas se encuentran en la parte ventromedial y medial (Willis, 1985).

*Tracto espinoreticular.* Las proyecciones de este tracto son muy difusas, se extienden desde la médula espinal hasta el mesencéfalo. Presentan dos componentes principales: bulbopontino y mesencéfalo (espinomesencefálico) (ver Figura II.2.4).

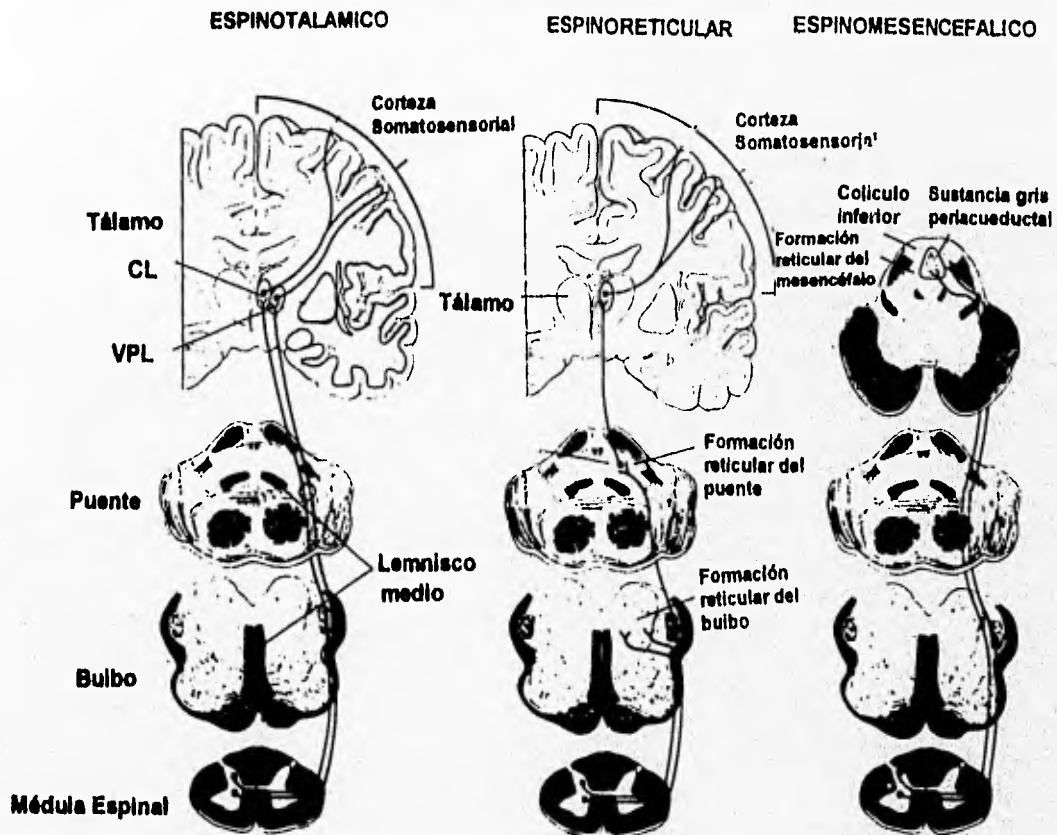
Con respecto al componente bulbopontino del tracto espinoreticular, en la rata se ha descrito la activación antidrómica de neuronas del asta dorsal por la estimulación de diferentes regiones en el bulbo y puente como el núcleo gigantocelular y los núcleos reticulares caudal y oral (Besson y Chaouch, 1987). El tipo de neuronas activadas por la estimulación de este tracto son: no nociceptivas, nociceptivas específicas y nociceptivas no específicas. Se han reportado neuronas con respuestas a la estimulación nociceptiva que proyectan al núcleo reticular lateral; no obstante que este núcleo se ha asociado, principalmente, con funciones cerebelosas no relacionadas con dolor (Besson y Chaouch, 1987).

Entre las proyecciones del tracto espinoreticular al mesencéfalo se encuentra la que va hacia la sustancia gris periacueductal (SGP), como una de las más relacionadas con la función del dolor, ya que se ha propuesto que la activación de la SGP por la aplicación de estimulación nociva, tiene la función de activar los mecanismos endógenos de la analgesia (Andersen., 1986; Guilbaud y cols., 1994). Además, las células que proyectan hacia la SGP, provienen principalmente de las láminas medulares más dorsales (lámina I), aunque recibe también aferencias de otras regiones de la médula. Estas proyecciones se distribuyen diferencialmente en la SGP. En su porción lateral, se encuentran las fibras que proyectan desde las láminas más dorsales y en la región medial las que proyectan de regiones medulares más ventrales (Albe-Fessard y cols., 1985). Las neuronas que proyectan a estas área son principalmente nociceptivas específicas y no específicas.

*Tracto espinocervicotalámico.* Este tracto se origina en láminas dorsales de la médula espinal, principalmente en la lámina IV y cruza en sentido ascendente por el cuadrante dorsolateral de la misma para terminar en el núcleo cervical lateral antes de desviarse hacia la línea media y unirse al lemnisco medial para llegar hasta el tálamo (Willis, 1985).

Sus fibras responden preferencialmente a la estimulación de los folículos pilosos, sin embargo, también se han encontrado respuestas a estimulación mecánica y térmica nociva (Besson y Chaouch, 1987). Además, se ha descrito que una alta proporción de las aferencias de este tracto provienen de fibras C. Por otro lado, se han identificado neuronas nociceptivas no específicas en el núcleo cervical y se sabe que este núcleo recibe y envía fibras a los núcleo ventralposterolateral y el grupo posterior talámico.

*Fibras de las columnas dorsales.* Este tipo de fibras, también llamadas tracto gracilis y cuneatus, se originan en la parte medial del asta dorsal y proyectan hacia el núcleo de la columna dorsal. En este nivel, parecen ejercer acciones inhibitorias sobre la actividad de otras neuronas en el mismo núcleo y en el lemnisco medio. Probablemente esta acción inhibitoria la ejercen fibras de grueso calibre sobre fibras de menor diámetro (Besson y Chaouch, 1987).



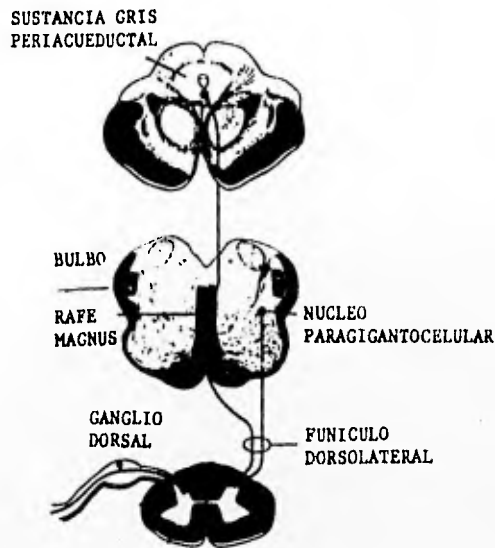
**Figura 11.2.4.** Tractos Espinales de Transmisión de Información Somatosensorial. En este esquema se representan los tractos que conforman al Sistema Anterolateral; el tracto espinotalámico, espinomescencefálico y espinoreticular. Tomada de Jessel y Kelly, 1991

Según los estudios descritos, el tracto espinotalámico es el más relacionado con las funciones de transmisión de la información nociva hacia el diencéfalo. Sin embargo, es importante considerar la participación de otros tractos en esta función. Por ejemplo, en los casos de analgesia producida por la sección del cuadrante anterolateral de la médula debe tomarse en cuenta, que en esta región medular viajan fibras del tracto espinoreticular además de las del espinotalámico. Además, en estos casos la analgesia reportada es en muchas ocasiones parcial o temporal, lo que aunado a la evidencia que sugiere la participación de sistemas de transmisión ipsilateral del dolor (espinocervicotalámico y las fibras de la columna dorsal), que proyectan a regiones talámicas y mesencefálicas relacionadas con la nocicepción, apoyan también la participación de otros sistemas de fibras en los sistemas medulares de transmisión nociceptiva.

De acuerdo con el tipo de respuestas de las fibras que conforman a estos tractos así como con sus conexiones con núcleos talámicos, se ha propuesto una participación diferencial de cada uno de estos tractos en la transmisión de diferentes aspectos de la información nociceptiva. El componente del tracto espinotalámico que llega a la región lateral del tálamo, se ha relacionado con aspectos de localización del sitio estimulado; el tracto espinocervicotalámico, que tiene proyecciones al grupo posterior se ha involucrado en aspectos de discriminación o identificación del tipo de estimulación; mientras que las fibras que llegan a la región medial del tálamo por medio del tracto espinotalámico y espinoreticular se han involucrado con los aspectos motivacionales y afectivos del dolor (Albe-Fessard y cols., 1985).

### II.2.3 Mecanismos Espinales de Modulación de la Nocicepción

Existen diversos sistemas que se han relacionado con una función de control modulador sobre las respuestas de neuronas nociceptivas a nivel de la médula espinal. Estos mecanismos dependen de la actividad de estructuras medulares y supraespinales involucradas en el control descendente de la transmisión de información nociva (ver Figura II.2.5).



**Figura II.2.5** Sistemas de Control Descendente de la Nocicepción. Tomada de Jessel y Kelly, 1991.

Ambos tipos de mecanismos pueden interactuar modificando la información sensorial nociceptiva que viaja hasta estructuras talámicas y corticales. Melzack y Wall (1965), propusieron que las fibras nerviosas que conducen información somatosensorial llegan a tres estructuras a nivel central, las cuales se encuentran conectadas entre sí: 1) la sustancia gelatinosa (SG) en la médula espinal, 2) el núcleo de la columna dorsal y 3) las células de las astas dorsales de la médula espinal. La interacción de estas estructuras, determina la percepción de las diferentes sensaciones cutáneas de la siguiente forma: la SG actúa como una compuerta que modula los patrones de entrada a las células de transmisión en la médula espinal; a su vez la SG recibe un control de estructuras cerebrales mediado por la acción de fibras descendentes provenientes de las estructuras cerebrales responsables de la modulación (ver Figura II.2.6).

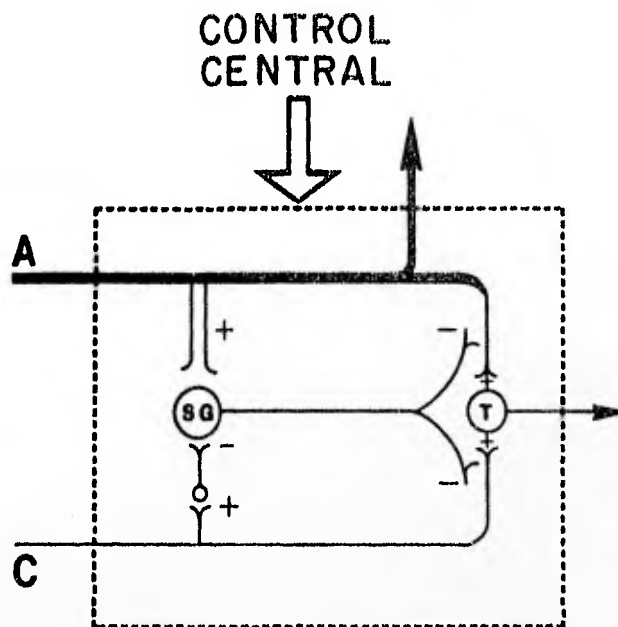


Figura II.2.6 Teoría de la Compuerta. En este esquema se representan los componentes del sistema de compuerta propuesto por Melzack y Wall (1965), así como las interacciones entre las diferentes vías de transmisión, que dan lugar a la integración de la información somatosensorial, que llega a estructuras supraespinales.

El mecanismo propuesto es que la SG produce variaciones en el potencial de membrana de las aferentes primarias, ejerciendo así una influencia inhibitoria sobre la información que viaja de las fibras nerviosas a las células de transmisión. La actividad de las fibras delgadas inhibe la acción de la SG, activando así un sistema que facilita la transmisión de información a las células medulares. Por el contrario, la actividad de las fibras gruesas facilita las acciones inhibitorias de la SG.

De acuerdo con la teoría de la compuerta, cuando no hay estimulación presente las fibras de bajo calibre están activas y mantienen el sistema de compuerta "abierto". En estas circunstancias la aplicación de estimulación capaz de activar las fibras gruesas produce actividad en las células de transmisión y favorece la instalación del sistema inhibitorio de la SG. Si se incrementa la intensidad de la estimulación, se produce un incremento en la actividad de las fibras delgadas y por tanto una mayor facilitación para la excitación de las células de transmisión.

Melzack y Wall (1965) propusieron también la existencia de un control central descendente sobre la transmisión de información a nivel medular. Este sistema depende de estructuras cerebrales implicadas en funciones cognitivas y emocionales. Existen al menos dos sistemas relacionados con la activación de estos mecanismos descendentes de modulación; el primero es el sistema de la columna dorsal-lemnisco medio. Este sistema recibe aferencias de fibras A $\delta$  a través del núcleo de la columna dorsal; que forma el lemnisco medio para llegar al tálamo y a la corteza cerebral, actuando posiblemente sobre la actividad medular. El segundo sistema involucrado es el dorsolateral, que proyecta al núcleo cervical, tallo cerebral y tálamo.

Numerosos estudios posteriores a la propuesta de Melzack y Wall, confirman la existencia de mecanismos similares a los descritos por estos autores. Se ha demostrado, por ejemplo, la existencia la influencia inhibitoria de las fibras aferentes de grueso calibre sobre fibras de menor diámetro (Price y cols., 1994). Asimismo, se han documentado influencias inhibitorias ejercidas por la estimulación de los tractos involucrados en el control descendente. Estas inhibiciones son ejercidas sobre los dos tipos de neuronas nociceptivas descritas y pueden también producirse mediante la estimulación de las células de la columna dorsal. De hecho, en pacientes con dolor crónico se ha utilizado la estimulación eléctrica de las fibras gruesas para producir un incremento en el umbral a dolor y por tanto una disminución de la sensación (Wall y Sweet, 1967). El efecto analgésico inducido de esta forma tiene larga duración, a pesar de que el efecto de la estimulación sobre la actividad de las neuronas espinales es de segundos. lo que sugiere la participación de estructuras supraespinales en la modulación de las respuestas al dolor y la existencia de sistemas de sumación espacial y temporal a nivel espinal.

El papel de la sustancia gelatinosa en funciones de modulación y procesamiento de la información de dolor ha sido también confirmado en estudios electrofisiológicos y morfológicos. En estos estudios se han reportado respuestas características de neuronas nociceptivas específicas y no específicas en la SG (Wall y cols., 1979), así como una alta densidad de fibras de pequeño calibre e interneuronas posiblemente encargadas de funciones asociativas. Por otro lado, se ha demostrado que el tracto de Lissauer, ampliamente relacionado con la

nocicepción, contiene a los axones de las neuronas de la SG y que el marcaje con peroxidasa de rábano da lugar a la proyección de neuronas de las láminas medulares I, II y III. Finalmente, se sabe que esa zona recibe aferencias provenientes de estructuras supraespinales (Besson y Chaouch, 1987) capaces de ejercer influencias modulatorias sobre células de la SG, entre las que se encuentran el tálamo, la corteza cerebral y diversas áreas del tallo cerebral (Albe-Fessard y cols., 1985). Estos aspectos serán tratados en la sección titulada "II.3 Mecanismos Supraespinales" dentro de este capítulo..

#### II.2.4 Mecanismos Espinales de Neurotransmisión Implicados en la Transmisión y Modulación de la Nocicepción

Los estudios electrofisiológicos, neuroquímicos y morfológicos, realizados para identificar a los sistemas humorales responsables de la transmisión de información nociva a la médula espinal, coinciden en señalar a la sustancia P (SP) como una de las más relacionadas con esta función. Esto se debe a que se ha demostrado su liberación en fibras de pequeño calibre, asociada a la estimulación nociva y la existencia de terminales con sustancia P en la lámina I y parte externa de la II (Lanerolle y LaMotte, 1983). En el estudio de Lanerolle y Lamotte, se demostró también que los axones con sustancia P que llegan a estas láminas medulares cruzan la médula hasta la lámina V para contribuir a la formación de las vías nociceptivas ascendentes que ahí se originan.

Yasphal y cols. (1982), por otra parte, demostraron que la administración de SP por vía intratecal produce conductas relacionadas con la sensación de dolor, además de reducciones en la latencia para la respuesta y en los umbrales al dolor y Pearson y cols. (1982) encontraron bajas concentraciones de esta sustancia en la SG de pacientes con baja sensibilidad al dolor. Se ha demostrado que la administración iontoforética de SP en la raíz dorsal de la médula puede tener un efecto excitador o inhibitor dependiendo del lugar en el que se aplique, y que sus efectos tienen variaciones dependientes del paso del tiempo. Según Yasphal y cols. (1982) esto puede interpretarse como que la acción de esta sustancia es de neuromodulador y no de neurotransmisor.



Otros estudios sugieren la participación de otros neurotransmisores putativos como la somatostatina, colecistokinina y el péptido vasoactivo intestinal (Yaksh y Malmberg, 1994). De la misma forma se ha reportado la presencia de bombensina (De Konick y Henry, 1989) en la raíz dorsal y su participación en la transmisión de la información nociceptiva a este nivel. Algunos aminoácidos excitatorios (glutamato, aspartato) han sido también relacionados con la transmisión de información nociceptiva en la médula espinal, ya que se ha encontrado una potenciación del efecto de la SP tras la aplicación conjunta de estas sustancias y una facilitación de la respuesta excitatoria a la estimulación somática dependiente de glutamato (Price y cols., 1994; Yaksh y Malmberg, 1994).

Con respecto a los sistemas neurotransmisores que participan con una función inhibitoria, se han propuesto al sistema GABAérgico como uno de los responsables del control presináptico. A este respecto, se han reportado neuronas GABAérgicas que ejercen su acción inhibitoria a nivel presináptico en las astas dorsales de la médula espinal, este efecto inhibitorio ha sido bloqueado por la aplicación de bicuculina y picrotoxina (Besson y Chaouch, 1987). Además se han identificado receptores GABA A y GABA B en fibras A $\delta$  y C y se ha demostrado la participación del sistema GABAérgico en la inhibición mediada por las neuronas de la columna dorsal (Yaksh y Malmberg, 1994).

Por otra parte, se ha demostrado la participación de sistemas opioides en la modulación de la nocicepción. Algunos estudios reportan la existencia de receptores a opioides en fibras nerviosas que proyectan hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal, la existencia de estos receptores ha servido para explicar el efecto depresivo de la morfina sobre las respuestas al dolor registradas en dichas neuronas (Yaksh y Malmberg, 1994). Además, se ha encontrado una reducción en la densidad de receptores opioides tras secciones en la región dorsal de la médula y una reducción en la unión de ligandos de este tipo de receptores, después de la sección de los nervios periféricos y del tratamiento neonatal con capsaicina en ratas (Cervero y McRitchie, 1983).

En fechas recientes, se han estudiado extensamente los mecanismos mediante los cuales los péptidos opioides ejercen su función; se ha descrito la existencia de neuronas peptidérgicas capaces de modular la transmisión de información en la médula espinal a través de los siguientes mecanismos: 1) la reducción de la duración de los potenciales de acción de las neuronas de transmisión, 2) la reducción de la amplitud de los potenciales postsinápticos de las fibras aferentes y 3) la hiperpolarización de la membrana de neuronas espinales (Jessell y Kelly, 1991)

Las características de la transmisión y procesamiento descritas en la médula espinal, demuestra la plasticidad del sistema nociceptivo para modificar las respuestas al dolor de acuerdo con las condiciones de estimulación del medio ambiente. Además, en el contexto de estos mecanismos es posible explicar parcialmente los casos de dolor crónico que ocurren por la avería de alguna estructura del sistema nervioso (periférico o central). Ya que se han descrito cambios en la actividad de las neuronas de la médula espinal tras la lesión de algún componente del sistema de transmisión; estos cambios pueden deberse a procesos degenerativos de muerte celular o bien a fallas en el establecimiento de nuevas conexiones (Woolf, 1994). Ambos fenómenos han sido descritos después de una lesión y son probablemente los responsables de la aparición de sensaciones anormales de dolor en los organismos.

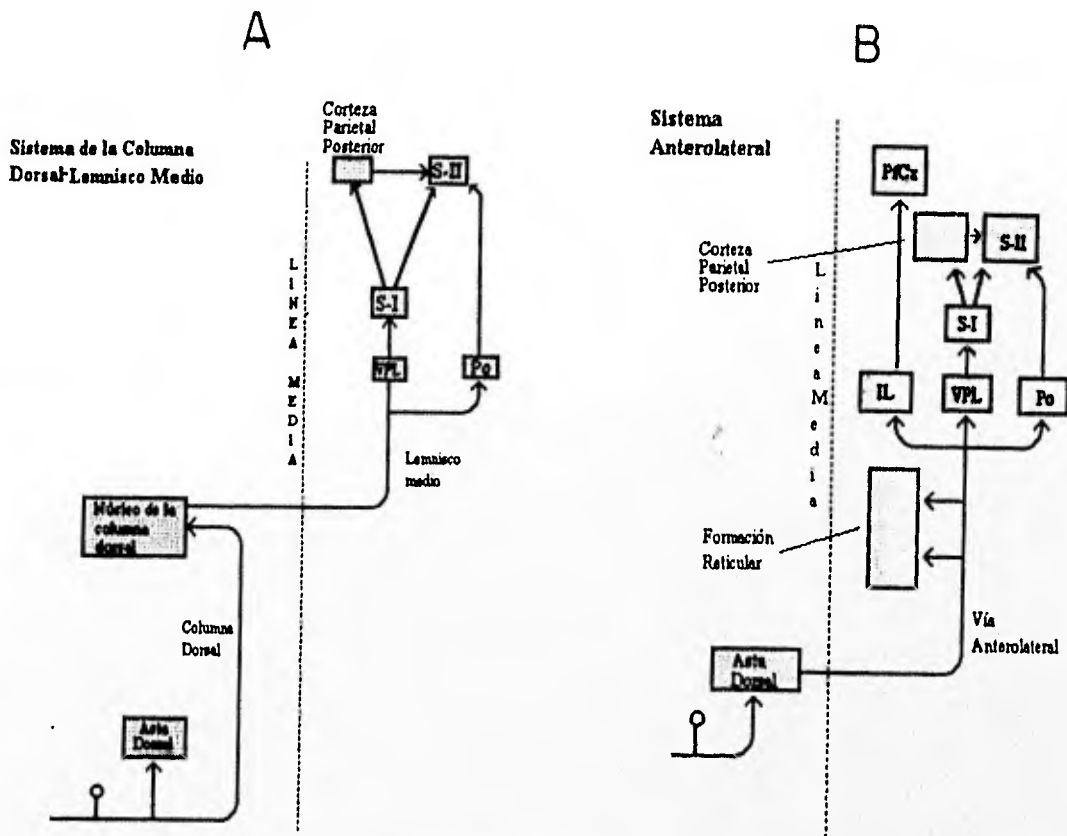
En este contexto, es también posible lograr un mejor entendimiento de los procesos de sensibilización que ocurren tras la aplicación de estimulación nociva previa. Asimismo, la existencia de sistemas inhibitorios a nivel espinal y supraespinal explican la ausencia de respuestas a dolor que se observa en las situaciones en las que el animal debe huir de la estimulación nociva.

## II.3 Mecanismos Supraespinales

Numerosos estudios demuestran la existencia de vías anatómicas que transmiten información nociva desde la médula espinal hasta estructuras supraespinales (ver referencias en Willis, 1985) y la capacidad de núcleos supraespinales para responder a la aplicación de estimulación nociva (Albe-Fessard y cols., 1985). También existen estudios que documentan variaciones en las respuestas a dolor asociadas a variables de tipo cognitivo y emocional, procesadas en estructuras cerebrales (Becher, 1959). Estos estudios demuestran la participación de estructuras supraespinales en los mecanismos de procesamiento y control de respuestas a dolor y algunos de ellos serán tratados en esta sección.

### II.3.1 Tractos espinales relacionados con la transmisión de información nociva a estructuras supraespinales

Existen dos sistemas de fibras relacionados con la transmisión de información somatosensorial desde la médula espinal hasta estructuras supraespinales. El primero es el sistema de la columna dorsal-lemnisco medio que conduce la información referente a la propiocepción y tacto a través de una vía que asciende ipsilateralmente hasta el núcleo de la columna dorsal, para después formar el lemnisco medio y proyectar hacia el tálamo contralateral (Martin y Jessell, 1991). El segundo es el sistema anterolateral; el cual está formado por varios fascículos (espinotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico), que ascienden por la región contralateral de la médula espinal, llevando información táctil inocua y nociva. (Martin y Jessell, 1991) (ver Figura II.3.1).



**Figura II.3.1** Tractos Medulares Implicados en la Transmisión de Información Somatosensorial a Estructuras Supraespinales. En esta figura se esquematizan las vías de los sistemas de transmisión Columna Dorsal-Lemnisco Medio y del sistema Anterolateral. Estos dos sistemas son los responsables de la transmisión de información somatosensorial desde la médula espinal hasta estructuras supraespinales. Deben notarse especialmente sus proyecciones a nivel talámico y cortical.

Los fascículos que componen al sistema anterolateral, proyectan a diferentes áreas cerebrales, relacionadas con funciones de procesamiento sensorial. El fascículo espinoreticular, proyecta a regiones de la formación reticular pontina y bulbar, de donde surgen fibras hacia el tálamo (núcleo central medial y parafascicular) y otras estructuras diencefálicas (Guilbaud y cols., 1994). El tracto espinomescencefálico, proyecta al tectum y la sustancia gris periacueductal -estructuras relacionadas con el control de la nocicepción- antes de llegar al tálamo (Besson y Chaouch, 1987). El fascículo espinotalámico se divide en dos componentes que proyectan directamente al diencefalo. El

primero es el componente lateral que constituye un sistema de conducción rápido que viaja directamente hasta el complejo ventrobasal y al grupo posterior talámicos. El segundo es el componente medial que es un sistema más lento que tiene relevos en el núcleo gigante celular de la formación reticular, en el tálamo medio y núcleos intralaminares del tálamo (Albe-Fessard, 1985).

### II.3.2 Núcleos Talámicos Implicados en la Nocicepción.

El tálamo, es una de las estructuras supraespinales más relacionadas con el procesamiento de información sensorial, sus diferentes núcleos parecen estar implicados en la codificación y tratamiento de aspectos específicos del procesamiento sensorial. En el caso de la nocicepción, por ejemplo, se ha propuesto la participación del grupo posterior talámico en el reconocimiento e identificación de los estímulos dolorosos; del complejo ventrobasal en la función de localización de los sitios estimulados y de los núcleos intralaminares y el núcleo submedio en el procesamiento de los componentes afectivos y motivacionales (Albe-Fessard y cols., 1985) (ver Figura II.3.2). Esta propuesta surge de los estudios que describen características específicas de las respuestas nociceptivas de cada núcleo talámico, así como de estudios anatómicos que describen las conexiones de estos núcleos con otras estructuras corticales, talámicas y del sistema límbico.

#### *Complejo Ventrobasal (VB)*

(n. ventralposterolateral y ventralposteromedial)

Los núcleos ventralposteromedial (VPM) y ventralposterolateral (VPL), reciben aferencias de fibras del trigémino, tracto cervicotálamico, sistema de la columna dorsal y del componente lateral del tracto espinotalámico (Albe-Fessard y cols., 1985). La proyección espinotalámica al complejo VB, se caracteriza por tener una representación somatotópica (Guilbaud y cols., 1994) y en el caso de las fibras que proyectan al VPL por presentar respuestas a la estimulación mecánica inocua y nociva (Willis., 1985 y Yen y cols., 1989).

En ambos núcleos del complejo VB se han identificado células que responden a estimulación cutánea aplicada en diversas partes del cuerpo (Saporta y Kruger, 1977). La mayoría de las respuestas registradas en estos núcleos, tienen características de neuronas nociceptivas no específicas, aunque se han reportado respuestas de neuronas nociceptivas específicas (Benabid y cols., 1983). Las células que componen el complejo VB tienen campos sensoriales restringidos (Yen y cols., 1989) y como ya se señaló una organización topográfica o somatotópica, que les permite codificar información referente a la localización de la estimulación en el cuerpo, lo que apoya la propuesta de Albe-Fessard y cols. (1985) referente a la participación de los núcleos VPM y VPL en los aspectos de localización de la estimulación nociva.

#### *Grupo Posterior (Po)*

(n. pulvinar, cuerpo geniculado medial y lateral)

El grupo posterior recibe aferencias del componente lateral del tracto espinotalámico, cervicotalámico, trigémino y de la columna dorsal (Guilbaud y cols., 1994). Las células de estos núcleos talámicos responden a la estimulación de campos sensoriales amplios, con características de neuronas nociceptivas no específicas en la mayoría de los casos, lo que sugiere una baja probabilidad de que su función tenga que ver con aspectos de localización del procesamiento nociceptivo (Yen y cols., 1989). Por el contrario, el carácter heterosensorial de las respuestas que se registran en estas estructuras indica su posible relación con los componentes de identificación del tipo de modalidad sensorial del estímulo aplicado (Albe-Fessard y cols., 1985)

#### *Grupo Intralaminar (IL)*

(central lateral, central medial, parafascicular, subparafascicular y paracentral)

Los núcleos intralaminares talámicos, reciben proyecciones de los tractos cervico-talámico, del trigémino, del componente medial del tracto espinotalámico y algunas proyecciones reticulotalámicas que llegan a la porción caudal de los núcleos intralaminares (Albe-Fessard y cols., 1985). Las aferencias espinotalámicas que reciben los IL se originan principalmente en láminas ventrales y mediales de la médula espinal y llegan hasta los núcleos central

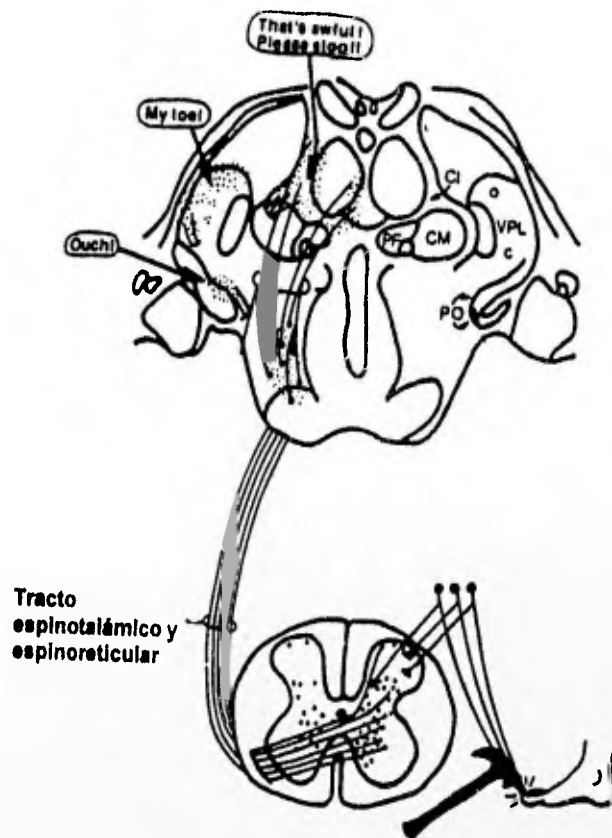
lateral (CL), especialmente las áreas medial y lateral (Ma y cols. 1987), así como algunas porciones del mediodorsal (Jones y Burton, 1974; Molinari y cols., 1986). Las proyecciones espinotalámicas que recibe el CL son predominantemente del tipo nociceptivas específicas, aunque se han reportado respuestas de fibras nociceptivas no específicas.

Numerosos estudios han demostrado la capacidad de diversos núcleos IL para responder a la estimulación nociva. Yen y cols. (1989) describieron neuronas que responden a la aplicación de estimulación nociva térmica en la cola, en los núcleos CL y parafascicular mientras que Kayser y Guilbaud (1984) reportaron la presencia de cambios en el patrón de descarga de las neuronas IL en un modelo experimental de artritis. Estos estudios describen que las respuestas nociceptivas de los IL se asemejan a las descritas para las fibras espinotalámicas que proyectan a estas estructuras (Albe-Fessard y cols., 1985). Se sabe por ejemplo, que las células IL responden a la estimulación nociceptiva de regiones corporales amplias y se caracterizan por una postdescarga (Willis, 1985). Además, en la rata se ha descrito que las respuestas de los IL son del tipo de amplio rango dinámico; es decir, responden a diferentes modalidades de estimulación aplicada en varias regiones corporales (Condés-Lara y cols., 1989b)

El tipo de respuestas nociceptivas reportadas en el CL se han reportado también en otros núcleos IL como el parafascicular (Benabid y cols., 1983), CM, subparafascicular y paracentral (Willis, 1985 y Molinari y cols., 1986).

### *Núcleo Submedio*

Con respecto al núcleo submedio se ha descrito que recibe proyecciones de las fibras nociceptivas del tracto espinotalámico que se originan en la lámina I y V de la médula espinal (Albe-Fessard y cols., 1985). Asimismo, se han reportado algunas neuronas de este núcleo que responden a la estimulación nociva. Las características de las respuestas de estas neuronas se asemejan a las descritas para los IL (Guilbaud y cols., 1994).



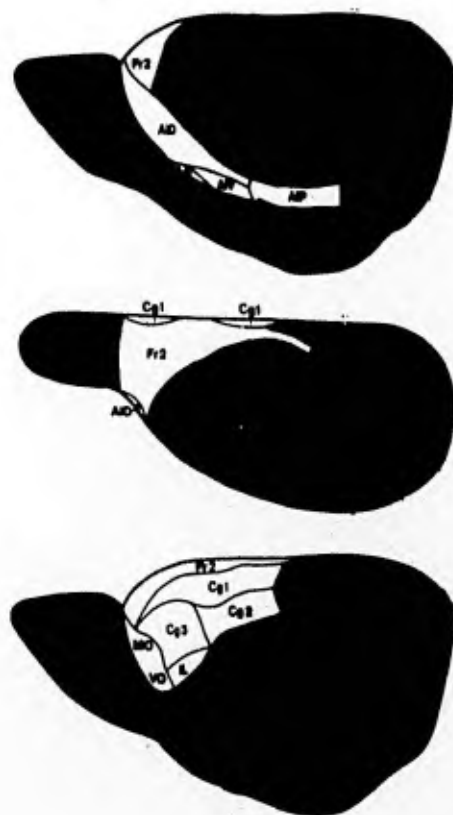
**Figura II.3.2** Núcleos Talámicos Implicados en la Nocicepción. En esta figura se presenta un esquema de los núcleos talámicos que reciben aferencias de los tractos espinoreticular y espinotalámico: grupo posterior, núcleos Intralaminares y núcleo ventralposterolateral. Se señala la posible función de procesamiento que cada uno lleva a cabo según la propuesta de Albe-Fessard y cols. (1985).

### II.3.3 Áreas corticales implicadas en la nocicepción

Además de las áreas diencefálicas descritas, algunas regiones corticales han sido relacionadas con la recepción y procesamiento de información somática. Entre estas, se encuentran las áreas clasificadas como corteza somatosensorial primaria (SI) y secundaria (SII) (Kolb, 1990a, Guilbaud y cols., 1993), y algunas regiones en el lóbulo parietal (Jones y Leavitt, 1974). Recientemente se ha documentado también la participación de otra área cortical clasificada por Rose y Wollsey (1948) (en Kolb, 1990b) como corteza prefrontal (PFCx), en el procesamiento nociceptivo. Esta área ha sido subdividida en 3 regiones: la medial



frontal, que incluye algunas regiones del cíngulo clasificadas por Zilles (1990b) como CG1, CG2, CG3 y área infralímbica; región orbital frontal, que incluye porciones del área orbital y el área agranular insular y por último una pequeña área de la corteza precentral clasificada como frontal 2 (FR2) (ver Figura II.3.3).



**Figura II.3.3** Corteza Prefrontal en la Rata. En esta figura se representan las regiones corticales identificadas y clasificadas por Zilles (1991) como Pfcx. Se indica la ubicación de las regiones del cíngulo (CG), área infralímbica (AID, AIV, AIP, IL), orbital (MO, VO) y frontal 2 (FR2). Adaptada de Zilles (1991).

Con respecto a la participación del área Pfcx en la nocicepción, se ha demostrado que recibe información somática nociceptiva, que llega especialmente a la región FR2 (Condés-Lara y cols., 1989b; Kolb, 1990b). Y que diversas regiones de esta estructura se conectan con núcleos talámicos principalmente del grupo IL (Kolb, 1990b), así como con regiones del sistema límbico (Jones y

Leavitt, 1974 y Kolb, 1990a), lo que hace suponer que la actividad de la Pfcx esta relacionada con el procesamiento de variables emotivo-afectivas de la nocicepción (Albe-Fessard y cols., 1985). Por esta razón, en el presente trabajo se prestó especial interés en caracterizar su función.

#### II.3.4 Conexiones Tálamo-Corticales

Se ha propuesto la existencia de mecanismos de control del dolor, dependientes de la interacción entre estructuras talámicas y corticales. En esta sección se documenta la existencia de conexiones reciprocas entre estructuras de ambas regiones. La mayoría de los estudios que se describen se basan en el uso de técnicas consistentes en la inyección de marcadores (anterogrados o retrógrados) que permiten la visualización de las vías de conexión entre estructuras.

##### *Corteza Somatosensorial I y II*

Mediante el uso de métodos anatómicos y electrofisiológicos, se ha documentado la existencia de conexiones entre el complejo VB ipsilateral (Jones y Leavitt, 1974; Saporta y Kruger, 1977; Albe-Fessard y cols., 1985) y el grupo posterior medial (Jones y Burton, 1974; Willis, 1985) con las áreas corticales SI y SII. Asimismo, Jones y Burton (1974) con la inyección de proteínas tritadas en núcleos IL (marcaje anterogrado) y Saporta y Kruger (1977) con la inyección de peroxidasa de rábano en la corteza (marcaje retrogrado) reportaron vías provenientes de diversos núcleos IL, entre los que destaca el CL hacia la SI.

##### *Corteza Parietal*

Jones y Leavitt (1974) con peroxidasa de rábano y Molinari y cols. (1986) con un trazador fluorescente, inyectados en la corteza parietal, demostraron el marcaje de fibras aferentes de los núcleos IL CL, CM y paracentral; que no se observó tras la inyección en otras áreas corticales (visual y auditiva). Además, mediante la aplicación de diferentes marcadores fluorescentes se ha identificado que estas proyecciones provienen de grupos celulares independientes de los que proyectan a otras regiones corticales implicadas en la nocicepción como la Pfcx (Bentivoglio y cols., 1981 y Molinari y cols., 1986).

### *Corteza Prefrontal*

Diferentes estudios han demostrado la existencia de conexiones recíprocas entre algunos núcleos IL y la PFCx. Jones y Leavitt (1974) utilizaron inyecciones de peroxidasa de rábano en la PFCx y reportaron marcaje retrogrado ipsilateral en células de los núcleos IL CL, CM, parafascicular y paracentral. Además, utilizando un marcador anterogrado en el CL, CM y paracentral mostraron proyecciones de estos núcleos hacia la PFCx. Kaitz y Robertson (1981) completaron estos estudios, demostrando que las conexiones entre estas estructuras son recíprocas, en un estudio en el que mostraron el marcaje retrogrado de los IL por la inyección de peroxidasa de rábano en la PFCx. La existencia de conexiones recíprocas entre el CL y PFCx fueron más tarde confirmadas por el grupo de Condés-Lara mediante la inyección de peroxidasa de rábano en el CL y PFCx (Condés-Lara y cols., 1990b).

Diversos estudios han precisado las conexiones entre la corteza del cíngulo y el diencefalo. Estos estudios muestran proyecciones recíprocas entre esta región de la PFCx y los IL. Robertson y Kaitz (1981) con peroxidasa de rábano y Vogt y cols. (1992) con marcadores fluorescentes inyectados en la corteza del cíngulo, reportaron marcaje retrogrado del CL y parafascicular. Asimismo, Kaitz y Robertson (1981) demostraron que estas conexiones son recíprocas en un estudio en el que utilizaron la inyección de 3H-Leucina en el cíngulo y encontraron marcaje anterogrado de células en el núcleo CL y paracentral.

Al respecto de la relación de las conexiones de los IL con la nocicepción, Molinari y cols. (1986) realizaron un estudio en el que utilizaron trazadores fluorescentes para identificar las proyecciones del tracto espinotalámico y de una región en la PFCx hacia los núcleos IL paracentral y CL y reportaron un solapamiento de las proyecciones de ambas estructuras en la parte dorsal del CL. Asimismo, reportaron la ausencia de solapamientos entre las proyecciones de los IL hacia las cortezas prefrontal y parietal, lo que coincide con el reporte de Bentivoglio y cols. (1981).

Finalmente, se han documentado también conexiones entre el núcleo submedio y diversas áreas de la PFCx (Jones y Leavitt, 1974) entre las que se encuentran la corteza orbitofrontal (Albe-Fessard y cols., 1985) y la corteza del cíngulo (Vogt y cols., 1992).

### II.3.5 Proyecciones Intralaminares a Estructuras del Sistema Límbico

Se han descrito proyecciones de los núcleos IL, CL, CM y paracentral al cuerpo estriado (Jones y Leavitt, 1974) y de algunos núcleos IL y del grupo posterior con la amígdala (Kolb, 1990a; LeDoux y Farb, 1991).

Todos estos reportes que documentan las proyecciones de tractos espinales encargados de la transmisión de información nociva hacia los núcleos VPL, P, IL y submedio talámicos (Albe-Fessard y cols., 1985; Guilbaud y cols., 1994), así como la capacidad de estos núcleos talámicos para codificar estimulación nociva (Saporta y Kruger, 1977; Condés-Lara y cols., 1989b; Yen y cols., 1989), confirman su participación en la nocicepción. Las características de las respuestas descritas para cada núcleo apoyan la propuesta realizada por Albe-Fessard acerca de las posibles funciones que cada grupo neuronal desempeña. Por ejemplo, la existencia de neuronas con campos sensoriales bien delimitados, la distribución somatotópica de las proyecciones del tracto espinotalámico y de la columna dorsal al complejo ventrobasal, junto con la existencia de neuronas capaces de codificar la intensidad de la estimulación, permite suponer una función de procesamiento de la información relacionada con la localización de los estímulos. Por el contrario, las respuestas de carácter heterotópico y polisensorial registradas en las neuronas del grupo posterior, indican que estos núcleos se encargan de los procesos discriminativos del tipo de modalidad sensorial del estímulo aplicado. Por último, las proyecciones del núcleo submedio a regiones relacionadas con funciones de procesamiento de variables emotivo-afectivas como el sistema límbico, corteza frontal y formación reticular (Bancaud y cols., 1976; Willis, 1985), señalan que la función de los IL y el núcleo submedio se relaciona con el procesamiento de los aspectos motivacional y afectivo del dolor.

Las conexiones recíprocas descritas entre diversos núcleos talámicos relacionados con la nocicepción y algunas regiones corticales sugieren una función de la interacción tálamo-cortical en la generación de las respuestas a dolor. Diversos autores señalan la posibilidad de que esta interacción consista en un sistema de control moduladorio facilitatorio que ejerce la corteza sobre la actividad espontánea y respuestas a dolor en los diferentes núcleos talámicos (Benabid y cols., 1983; Hardy y Haigler., 1985; Condés-Lara y cols., 1990a y 1991). Numerosos estudios han confirmado la influencia de la actividad de células

corticales sobre las neuronas talámicas, razón por la cual se analiza esta propuesta en los siguientes párrafos.

### II.3.6 Influencia Moduladora de la Corteza Cerebral sobre la Actividad Talámica

Waller y Feldman (1967) realizaron uno de los primeros reportes a este respecto, en su estudio describieron los efectos que el bloqueo de la actividad cortical por congelación o por la aplicación de un agente depolarizante tienen sobre la actividad de células talámicas. Ambos efectos consisten en variaciones en la frecuencia de descarga que se caracterizan en el primer caso por un efecto inhibitorio duradero y en el segundo por un intervalo de excitación seguido por la disminución de la actividad espontánea de las células talámicas. Condés-Lara y cols. (1990b, 1991) utilizando el bloqueo reversible de la actividad cortical por la aplicación tópica de KCl y por congelamiento sobre la actividad espontánea y provocada por estimulación somática de células del núcleo CL del tálamo. Así, describen que el bloqueo del área cortical Pfcx produce disminuciones en la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva en las neuronas del CL. En uno de estos estudios, estos autores utilizaron además la estimulación eléctrica del núcleo caudado, que recibe aferencias de la vía núcleos IL-Pfcx (Jones y Leavitt, 1974), con la finalidad de activar la interacción tálamo-cortical y encuentran una disminución de la actividad espontánea y provocada en el CL, hallazgo que confirma la función moduladora de la Pfcx sobre el CL.

Los efectos del bloqueo reversible en los estudios de Condés-Lara y cols. fueron similares a los de Waller y Feldman (1967) utilizando la depresión de Leão. Es decir, el bloqueo cortical produce un intervalo de excitación seguido por un período de inhibición de la actividad. Lo que sugiere que el mecanismo por el que la corteza ejerce su influencia sobre el tálamo es un mecanismo facilitador y no un mecanismo de inhibición activa. Los resultados del bloqueo de la actividad cortical por congelamiento, apoyan también este mecanismo, pues en este caso el decremento de la actividad cortical da lugar a la interrupción de este mecanismo facilitador y por tanto a la disminución en la frecuencia de descarga de las células del CL.

Además del mecanismo modulador tálamo-cortical, se han descrito sistemas de modulación intratalámicos; los cuales están relacionados con los sistemas de control mediados por la corteza. Benavid y cols. (1983) describieron un fenómeno de inhibición de la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva en el núcleo parafascicular después de la estimulación del VPL. No se conoce el mecanismo por el cual se ejerce este efecto inhibitorio sobre las respuestas a dolor; sin embargo la larga latencia con la que se observa sugiere la participación de mecanismos relacionados con la corteza cerebral.

Recientemente se han realizado diversos estudios en el humano, los cuales aportan evidencias que confirman el papel que las estructuras y los núcleos mencionados juegan en la respuesta a dolor. Es decir, estos estudios demuestran la existencia de un mecanismo modulador a nivel cortical, el cual ejerce su acción sobre el tálamo.

Talbot y cols. (1991) utilizan la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética para identificar las áreas corticales que se activan como consecuencia de la aplicación de estimulación nociva en sujetos humanos sanos. Estos autores reportaron la activación de tres áreas principales: un área equivalente a la Pfcx en humanos y las áreas SI y SII. Por otra parte, Leijon y cols. (1989) reportan casos de pacientes con dolor crónico que se acompaña en todos los casos de sensibilidad anormal a alguna modalidad cutánea, con frecuencia al calor. Mediante el uso de tomografía computarizada, estos autores identificaron en varios pacientes lesiones en un área talámica con importantes proyecciones corticales. Según la explicación propuesta por estos autores el dolor crónico se presentó como consecuencia de la interrupción de la vía espino-talámico-cortical, más o menos independientemente del nivel al que esta interrupción se localiza.

Cesaro y cols., (1991) reportaron casos de pacientes con dolor crónico, que presentaban hiperactividad en la región talámica contralateral a la región en la que experimentaban dolor. Estos autores supusieron que esta hiperactividad se genera tras la pérdida de control de la corteza sobre las respuestas de la región talámica de los IL, pues en todos los casos el padecimiento se presentó acompañado de lesiones en alguna región cortical. Jeanmonod y cols. (1993) realizaron lesiones en el tálamo medio de pacientes con dolor crónico, a la altura

del núcleo CL y reportaron una notable mejoría sobre todo en los componentes desagradables del dolor. Estos autores reportaron durante la vigilia, actividad rítmica que en condiciones normales solo se registra durante el sueño. Jeanmonod propuso dos explicaciones a este fenómeno; según la primera, esta actividad rítmica anormal puede resultar como consecuencia de lesiones en el tallo cerebral o corteza, lo que impide que estas estructuras ejerzan un control sobre las respuestas de las células talámicas. Propuso también, que la hiperactividad talámica puede relacionarse con una fuerte inhibición anormal producida por el decremento de aferencias excitatorias del núcleo Ventral Posterior como consecuencia de lesiones en las vías de transmisión espinotalámica, espinoreticular o espinomesencefálica.

Peyron y cols. (1995) realizaron estimulaciones eléctricas en la corteza precentral (equivalente a la Pfcx) en pacientes con dolor crónico y encuentran además de una mejoría en la sintomatología, variaciones en las respuestas reflejas de dolor de los pacientes y decrementos en la percepción reportada de dolor. Estos autores analizaron la actividad en diferentes regiones cerebrales de pacientes y encontraron disminuido el flujo sanguíneo cerebral en regiones talámicas. Durante la estimulación de la corteza precentral observaron incrementos del flujo sanguíneo cerebral que se presentan principalmente en el tálamo, corteza orbitofrontal, giro del cíngulo y tallo cerebral (incluyendo formación reticular, sustancia gris periacueductal y núcleo del raté dorsal), lo que sugiere la función de control modulador de esta área cortical.

Tanto la evidencia de estudios en humanos como los reportes experimentales presentados anteriormente, señalan un papel modulador de la corteza sobre las respuestas talámicas, el cual según la evidencia presentada actúa modulando las respuestas talámicas a través de dos mecanismos; el primero consiste en una acción facilitadora directa de la Pfcx sobre la actividad de los IL talámicos y el segundo es un mecanismo indirecto que desfacilita y modula la actividad de esta región talámica. En este último pueden participar diversas estructuras a nivel espinal, del tallo o del tálamo, que tienen conexiones con la corteza y que son capaces de modular las respuestas talámicas a estimulación nociva. Este segundo mecanismo podría ser el responsable del fenómeno de analgesia.

### II.3.7 Otras Estructuras Supraespinales Implicadas en el Procesamiento y Modulación de la Nocicepción.

Además de la corteza cerebral existen otras estructuras a nivel espinal, del tallo cerebral y talámico que están involucradas en procesos de modulación de las respuestas a dolor. Reynolds (1965) describió por primera vez un efecto analgésico producido por la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal (SGP) en la rata. Más tarde diversos autores confirmaron la participación de esta estructura en mecanismos relacionados con la nocicepción y especialmente con la analgesia. Sanders y cols. (1980) reportan la capacidad de las células de la SGP para responder a la aplicación de estimulación nociva. Asimismo Reigle y Bodnar en estudios independientes, describieron la producción de efectos analgésicos posteriores a la administración de opiáceos en la SGP (Reigle, 1985; Bodnar y cols., 1991).

Además, se ha documentado la relación entre la SGP y otras estructuras capaces de producir efectos analgésicos; Hardy y Haigler (1985) reportaron efectos moduladores producidos por la estimulación de la Pfcx sobre la actividad espontánea y respuestas a dolor en estructuras del cerebro medio (SGP y colículo superior). Estos autores proponen que este tipo de neuronas mandan información a los IL ejerciendo así un control sobre la información nociva que arriba al tálamo, esta suposición esta de acuerdo con la inhibición de respuestas de células nociceptivas de los IL tras la estimulación de la SGP reportada por Andersen en 1986.

Por otro lado, se ha documentado la participación del núcleo dorsal del raquídeo (RD) en la producción de efectos analgésicos. A este respecto, se ha descrito un efecto facilitatorio producido por la estimulación eléctrica del RD sobre el desarrollo de la analgesia inducida por la aplicación de morfina (Samanin y cols., 1971) y que la lesión electrolítica de esta estructura es capaz de revertir la analgesia experimental inducida por el mismo método (Samanin y cols., 1970). Por otra parte, se ha descrito la correlación entre la habituación al dolor en humanos (medido con variables fisiológicas y reportes subjetivos) y la presencia de somnolencia acompañada de actividad eléctrica de sueño de ondas lentas (Condés-Lara, 1978; 1981), así como la disminución de respuestas a dolor en el gato por la estimulación eléctrica del RD (Condés-Lara, 1978).



Sanders y cols. (1980) aportaron información sobre el mecanismo que subyace la función analgésica del RD en un estudio en que reportan respuestas principalmente inhibitorias de las células del RD por la aplicación de estimulación nociva. Esta inhibición de neuronas del RD producida por la estimulación periférica indica la posible remoción de un mecanismo de inhibición tónica sobre las estructuras que reciben aferencias del RD. En este sentido, se han descrito vías directas y reciprocas que conectan al RD y al núcleo medial del rafé (RM) con neuronas del CL y Pfcx (Condés-Lara, 1989a, 1989b; 1990b); las cuales pueden ser la vía anatómica por la que el RD ejerce su acción analgésica. Las neuronas de la Pfcx y CL que reciben estas aferencias presentan respuestas similares a la estimulación nociva y a la estimulación eléctrica del RD, lo que indica que la estimulación nociva produce algún efecto sobre las proyecciones del RD a estos núcleos. De hecho, en el caso de la Pfcx las respuestas a la estimulación eléctrica del RD se caracterizan por un cambio en el patrón de disparo tendiente a la ritmicidad (lo que ocurre también con la estimulación nociva).

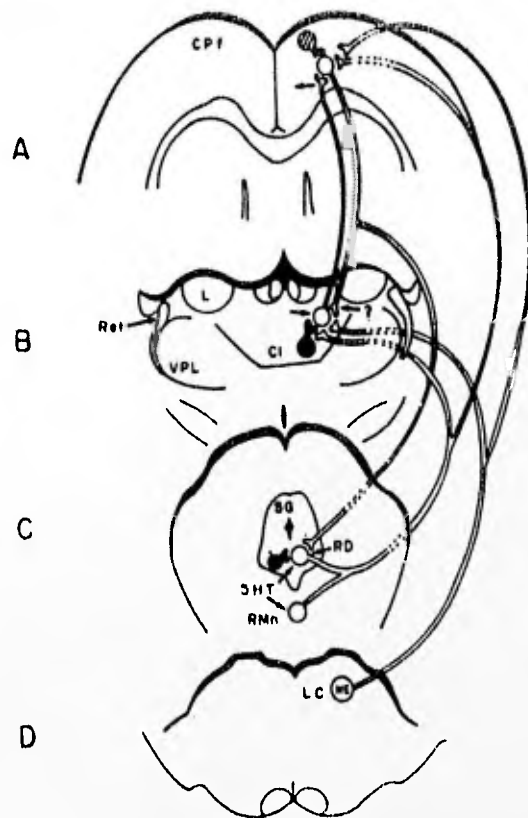
Mediante la inyección de peroxidasa de rábano se han documentado las conexiones del CL y Pfcx con otras estructuras involucradas en funciones de procesamiento y control de la nocicepción. Condés-Lara y cols. (1990b) reportaron, por ejemplo, las proyecciones del núcleo laterodorsal tegmental al CL y marcaje retrogrado del núcleo caudal del rafé, formación reticular y corteza contralateral después de la inyección en la Pfcx. En este mismo estudio se reportaron vías que viajan desde el locus coeruleus (LC) hasta el CL y Pfcx. Recientemente se ha reportado que estas conexiones son directas (Sánchez-Moreno y Condés-Lara, 1995) y reciprocas (Sara y Hervé-Minvielle, 1995).

La importancia de las conexiones del LC en el estudio del dolor se relaciona con los reportes que documentan efectos modulatorios producidos por la estimulación eléctrica de este núcleo sobre la actividad espontánea de células en diferentes áreas corticales y talámicas. Olpe y cols. (1980) reportan efectos principalmente inhibitorios sobre la actividad de células corticales por la aplicación de estimulación eléctrica en el LC. Recientemente Sánchez-Moreno y Condés-Lara (1995) confirmaron el efecto inhibitorio de la estimulación del LC sobre la actividad espontánea de células del CL y el área FR2 de la Pfcx, relacionada con la recepción y procesamiento de información sensorial (Kolb,

1990a); asimismo reportan la inhibición de respuestas a dolor registradas en las mismas áreas. Sara y Hervé-Minvielle (1995) en contraparte, reportaron un efecto modulador de la estimulación eléctrica del área FR2 sobre la actividad de células del LC ipsilateral, el cual se revierte por la inactivación de dicha área cortical; además reportaron correlaciones entre la actividad de células de la Pfcx y el LC

La existencia de vías anatómicas entre los núcleos mesencefálicos LC y RD y áreas talámicas y corticales, así como las variaciones en la actividad de estas áreas por la estimulación de los núcleos LC, RD y SGP, sugieren la participación de sistemas ascendentes en la modulación de la nocicepción. Estos sistemas, pueden actuar modificando la relación cortico-talámica para el procesamiento de información nociva, supuesto que esta de acuerdo con los reportes realizados por Hernández-Peón documentando la existencia de sistemas supraespinales capaces de modular la entrada de información sensorial en el sistema nervioso central (Hernández-Peón y cols., 1969).

Según los estudios descritos, dos de las áreas implicadas en esta función de modulación analgésica son el RD y LC, los cuales están conectados entre sí (Sakai y cols., 1977). De acuerdo con la información presentada, estas dos estructuras modulan la información del dolor a través de mecanismos diferentes; el RD parece ejercer su acción a través de un mecanismo de inhibición constante sobre la Pfcx y CL, el cual es suprimido por la entrada de información nociva para dar lugar a la activación de los mecanismos responsables de la generación de las respuestas nociceptivas. Una vez que esta estimulación se interrumpe, el mecanismo de inhibición vuelve a instalarse y el sistema nociceptivo cesa sus respuestas. El LC por su parte funciona como un mecanismo de inhibición que se activa con la presencia de estimulación nociva ejerciendo una influencia inhibitoria sobre las estructuras responsables del procesamiento y generación de respuestas de dolor (Pfcx y CL). Las conexiones reciprocas entre estas estructuras sugieren la existencia de sistemas de retroalimentación que regulan la actividad de las estructuras involucradas (ver Figura II.3.4).



**Figura II.3.4** Conexiones ascendentes de los núcleos RD y LC con el circuito PFCx-CL. En este esquema se representan las conexiones entre las estructuras implicadas en la generación y modulación de las respuestas desagradables de la nocicepción. Es importante considerar que aunque no se representa, estas conexiones son recíprocas. Se indican la posible participación de los sistemas neurotransmisores serotoninérgico y noradrenérgico en la modulación ascendente de los núcleos mesencefálicos RD y LC respectivamente.

### II.3.8 Mecanismos Supraespinales de Neurotransmisión Implicados en la Transmisión y Modulación de la Nocicepción.

Diversos mecanismos humorales han sido involucrados en los efectos moduladores producidos por los núcleos mesencefálicos SGP, LC y RD. Uno de los sistemas más relacionados con la producción de efectos analgésicos es el sistema opioide. Se han reportado efectos analgésicos producidos por la aplicación de morfina en diversas áreas supraespinales entre las que se encuentran la SGP, amígdala, LC, rafé, sustancia nigra y tálamo. En todos los casos, este efecto es dependiente de la actividad de receptores  $\mu$  ( $\mu$ ) y puede

ser revertido por la aplicación de naloxona o algún otro antagonista opioide (Reigle, 1985; Bodnar y cols, 1991; Yaksh y Malmberg, 1994). Esto indica la participación del sistema opioide en la modulación de las respuestas a dolor; sin embargo deben considerarse también la actividad de algunos otros mecanismos no dependientes de este sistema neurotransmisor (Benabid y cols., 1983), ya que incluso se ha demostrado que la actividad analgésica de las sustancias opioides se ejerce mediante la activación o inactivación de otros sistemas neurotransmisores.

Los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico han sido especialmente implicados en las funciones de interacción con el sistema opioide (Yaksh, 1979; Bodnar y cols., 1991); debido en parte, a las altas concentraciones de células serotoninérgicas y noradrenérgicas en las estructuras del tallo cerebral que participan en funciones modulatorias de la nocicepción.

Radja y cols., 1991 reportaron mediante el uso de diversas técnicas la existencia de altas concentraciones de células serotoninérgicas en el RM y RD, estas células inervan la corteza principalmente en su región frontal (Andén y cols., 1966; Role y Kelly, 1992). Zilles (1990a) demostró que la fuente principal de inervación serotoninérgica de las áreas frontal y prefrontal es el rafé dorsal, cuya relación con la nocicepción ha sido documentada por Sanders y cols. (1980) quienes reportan neuronas serotoninérgicas del RD que responden a dolor. También se ha logrado determinar que una gran cantidad de las neuronas del LC son noradrenérgicas (Lindvall y cols., 1974) y que proyectan sus axones al cerebro anterior, especialmente a las partes rostrales de la corteza, en donde la densidad de NA es mayor que en otras áreas cerebrales (Andén y cols., 1966; Zilles, 1990).

Numerosos estudios documentan la participación de la 5-HT y NA en la modulación de respuestas a dolor. Akil y Meyer (1972) utilizan la estimulación eléctrica de estructuras mesencefálicas para producir analgesia y estudian el efecto de la depleción de 5-HT producida por la administración de paraclorofenilalanina (p-CPA) sobre las respuestas a dolor. Estos autores observaron una disminución en el efecto analgésico que no se acompaña de la pérdida de los componentes conductuales que produce la estimulación mesencefálica. Además demostraron la existencia de una correlación entre el tiempo de recuperación para

ser revertido por la aplicación de naloxona o algún otro antagonista opiode (Reigle, 1985; Bodnar y cols, 1991; Yaksh y Malmberg, 1994). Esto indica la participación del sistema opiode en la modulación de las respuestas a dolor; sin embargo deben considerarse también la actividad de algunos otros mecanismos no dependientes de este sistema neurotransmisor (Benabid y cols., 1983), ya que incluso se ha demostrado que la actividad analgésica de las sustancias opioides se ejerce mediante la activación o inactivación de otros sistemas neurotransmisores.

Los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico han sido especialmente implicados en las funciones de interacción con el sistema opiode (Yaksh, 1979; Bodnar y cols., 1991); debido en parte, a las altas concentraciones de células serotoninérgicas y noradrenérgicas en las estructuras del tallo cerebral que participan en funciones modulatorias de la nocicepción.

Radja y cols., 1991 reportaron mediante el uso de diversas técnicas la existencia de altas concentraciones de células serotoninérgicas en el RM y RD, estas células inervan la corteza principalmente en su región frontal (Andén y cols., 1966; Role y Kelly, 1992). Zilles (1990a) demostró que la fuente principal de inervación serotoninérgica de las áreas frontal y prefrontal es el rafé dorsal, cuya relación con la nocicepción ha sido documentada por Sanders y cols. (1980) quienes reportan neuronas serotoninérgicas del RD que responden a dolor. También se ha logrado determinar que una gran cantidad de las neuronas del LC son noradrenérgicas (Lindvall y cols., 1974) y que proyectan sus axones al cerebro anterior, especialmente a las partes rostrales de la corteza, en donde la densidad de NA es mayor que en otras áreas cerebrales (Andén y cols., 1966; Zilles, 1990).

Numerosos estudios documentan la participación de la 5-HT y NA en la modulación de respuestas a dolor. Akil y Meyer (1972) utilizan la estimulación eléctrica de estructuras mesencefálicas para producir analgesia y estudian el efecto de la depleción de 5-HT producida por la administración de paraclorofenilalanina (p-CPA) sobre las respuestas a dolor. Estos autores observaron una disminución en el efecto analgésico que no se acompaña de la pérdida de los componentes conductuales que produce la estimulación mesencefálica. Además demostraron la existencia de una correlación entre el tiempo de recuperación para

el efecto analgésico producido por la estimulación eléctrica y el tiempo de recuperación de los niveles de 5-HT tras la depleción con p-CPA, hecho que confirma la importancia del funcionamiento del sistema serotoninérgico en la analgesia.

Por otra parte, Reigle (1985) demostró un incremento en la densidad de un metabolito de la NA en el sistema límbico y corteza cerebral que se correlaciona con el desarrollo de los efectos analgésicos inducidos por la aplicación de morfina en la SGP. En el estudio de Reigle, ambos efectos se revierten por la aplicación de naloxona. Esto demuestra el importante papel de una interacción entre el LC y la SGP en la analgesia. Hardy y Haigler (1985) describieron un efecto similar al producido por la estimulación de la Pfcx inducido por la aplicación tópica de NA sobre células del cerebro medio. Los hallazgos de este autor y los del estudio de Reigle confirmaron una importante participación del LC y la NA en la analgesia, además de confirmar la función analgésica de los sistemas neurohumorales noradrenérgico y opioide. La importancia de la interacción entre estos sistemas, se evidencia también en el estudio de Bodnar y cols. (1991), en el que se realizaron inyecciones de un antagonista específico para los receptores opioides mu en SGP o LC. En este estudio se observa que la inyección del antagonista mu en cualquiera de estas áreas no produce ningún efecto; sin embargo la inyección de una pequeña dosis en ambas estructuras antagoniza fuertemente el efecto analgésico de la morfina. Sakai y cols. (1977) describen conexiones entre el LC y la SGP, las cuales podrían representar el substrato anatómico responsable de la interacción entre estas estructuras (Sakai y cols., 1977).

Al respecto de la participación de la NA Olpe y cols. (1980) utilizaron un agente depletante de catecolaminas o la lesión específica de células noradrenérgicas y revierten el efecto inhibitorio que produce la estimulación eléctrica del LC sobre células corticales. Además, demostraron que la aplicación tópica de NA en diferentes áreas corticales tiene un efecto inhibitorio que puede revertirse con la aplicación de un antagonista específico de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos pero no con los  $\alpha$ -adrenérgicos. Asimismo, Waterhouse y cols. (1980a) encuentran efectos moduladores producidos por la aplicación tópica de NA sobre la actividad espontánea en células de la corteza somatosensorial y sobre las respuestas (excitatorias e inhibitorias) de este tipo de células ante la estimulación somática así como un efecto modulador de la NA sobre la acción de

otros neurotransmisores (Ach, GABA) aplicados en células de esta misma región cortical (Waterhouse y cols. 1980b).

Reader y cols. (1979) realizaron inyecciones microiontoforéticas de NA y 5-HT en la corteza cerebral y encuentran un efecto inhibitorio de estas monoaminas sobre la actividad de las células registradas y sobre las respuestas excitatorias producidas por la inyección de acetilcolina. Sawynock y Reed (1989) aplican las neurotoxinas; 6-OHDA en el fascículo dorsal y 5,7-DHT en el tegmento ventromedial y vía intracerebroventricular (ICV) para estudiar el efecto de estas lesiones sobre la analgesia inducida por la inyección ICV de morfina. En este estudio se encontró que la lesión del fascículo dorsal depleta los niveles de NA en el cerebro anterior y produce solo un pequeño incremento inicial sobre el efecto analgésico de la morfina; según los autores este incremento puede deberse a un mecanismo de hipersensibilidad de los receptores a NA. La inyección de 5,7-DHT en el tegmento ventromedial produjo la depleción de 5-HT solo en regiones cerebrales frontales, mientras que la inyección ICV produjo decrementos en los niveles de 5-HT también a nivel bulbar y pontino. Ambas inyecciones de 5,7-DHT redujeron el efecto analgésico de la morfina; lo que demuestra la participación del sistema neurotransmisor serotoninérgico en los mecanismos de analgesia a nivel supraespinal

También se ha documentado la existencia de otras sustancias neurotransmisoras en la corteza, entre las que se encuentran el ácido gamma amino butírico (GABA), acetilcolina (Ach), dopamina (DA) y glutamato (Glu), algunas de las cuales han sido implicadas en funciones de procesamiento sensorial. Waterhouse y cols. (1980a, 1980b) reportaron efectos inhibitorios de GABA sobre actividad espontánea y provocada por estimulación somática en células de la corteza somatosensorial, asimismo se conoce un efecto excitatorio de la Ach aplicada en células corticales (Reader, 1979 y Waterhouse, 1990b) y uno inhibitorio si se aplica en el cerebro medio (Hardy y Haigler, 1985). Con respecto a la DA se ha reportado la inexistencia de efectos sobre estas células (Reader, 1979). Por otra parte se conocen vías que utilizan Glu como neurotransmisor, las cuales se originan en la corteza y proyectan a la amígdala, estriado, tálamo, tectum, sustancia nigra, puente, núcleo cuneatus y algunas regiones corticales (Zilles, 1990b), las cuales podrían estar implicadas en funciones de control de la transmisión de la información nociva.

## Capítulo III. SITUACIÓN EXPERIMENTAL

### III.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los hallazgos presentados confirman la participación de ciertas estructuras supraespinales y sistemas neurohumorales en la generación y modulación de respuestas a dolor. En este sentido, se conoce por ejemplo la participación de ciertos núcleos talámicos implicados en diferentes aspectos del procesamiento de información nociva, los cuales interactúan con otras estructuras nerviosas, especialmente de la corteza cerebral realizando una función de síntesis para la generación de las respuestas al dolor.

A este respecto se ha documentado la interacción de la Pfcx y el núcleo CL del tálamo implicados en el procesamiento de información nociva, los cuales a su vez se conectan con estructuras límbicas formando un circuito anatómico propicio para el procesamiento del aspecto emotivo-afectivo del dolor. También se conoce el papel modulador que ejercen los núcleos mesencefálicos del RD y LC sobre las respuestas nociceptivas de la Pfcx y CL; sin embargo se desconoce el o los sistemas neurotransmisores que median esta función. La alta densidad de 5-HT y NA reportadas en el RD y LC respectivamente, aunado a los reportes que documentan la inervación proveniente de estos núcleos a la Pfcx y CL sugieren la participación de estos sistemas de neurotransmisión en un fenómeno modulador de defacilitación ejercido por la corteza sobre las respuestas nociceptivas de neuronas talámicas.

El presente trabajo de tesis pretende analizar la participación de la NA y 5-HT en los mecanismos ascendentes endógenos de modulación de la respuesta a dolor. Específicamente se pretende demostrar este efecto en aquellas estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento del componente emotivo-afectivo del dolor. Con esta finalidad se caracterizaron los efectos de la aplicación tópica de estos neurotransmisores sobre la actividad eléctrica espontánea y provocada por estimulación nociva en las neuronas de la Pfcx y CL de ratas anestesiadas.



### III.2 OBJETIVOS Y METAS

El objetivo del presente trabajo fue determinar y caracterizar la participación de los sistemas neurotransmisores noradrenérgico y serotoninérgico en los mecanismos moduladores responsables del fenómeno de la analgesia a nivel supraespinal.

Específicamente, se pretende aportar evidencia a favor de la participación de estos sistemas neurotransmisores en los mecanismos de modulación del aspecto emotivo-afectivo del dolor, mediante la demostración de efectos inhibitorios ejercidos por la NA y 5-HT sobre la actividad espontánea y provocada en las neuronas de la Pfcx el CL.

### III.3 HIPÓTESIS

A partir de los resultados experimentales que sugieren la participación de los neurotransmisores NA y 5-HT en la modulación de la actividad nociceptiva de la Pfcx y CL; se propone que la microinyección de NA y 5-HT producirá un efecto modulador sobre la actividad espontánea y las respuestas al dolor de neuronas nociceptivas en la Pfcx y del CL.

### III.4 MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 25 ratas Wistar macho con un peso corporal entre 290-310 gr. Los animales fueron anestesiados con halotano y sometidos a una traqueotomía que permitió la colocación de una cánula endotraqueal. Esta maniobra permitió mantener a los animales anestesiados y bajo respiración artificial utilizando una mezcla gaseosa de óxido nítrico, oxígeno (2/1) y halotano (3%). Con la finalidad de aumentar la estabilidad de las condiciones de registro a lo largo de todo el experimento, además de impedir movimientos reflejos de resistencia a la respiración artificial, se administró por vía intraperitoneal una dosis de paralizante pancuronio (Pavulón 0.25ml/100grs).

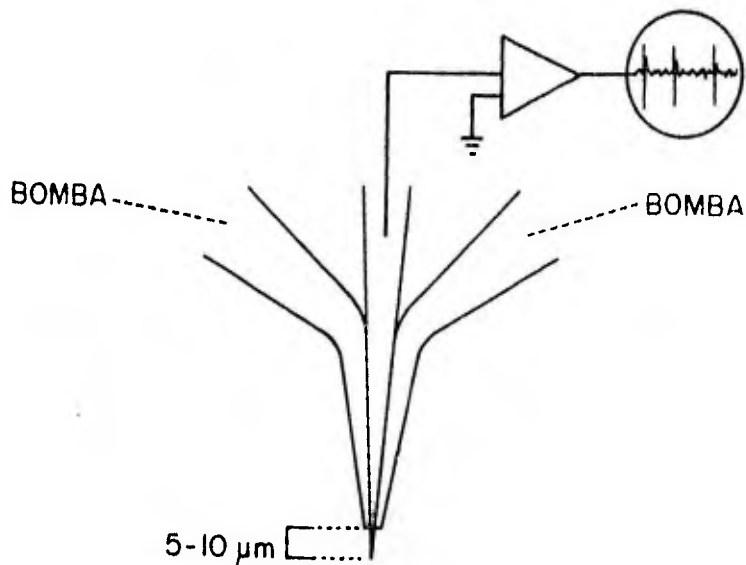
Después de estas manipulaciones, los animales fueron montados en un aparato estereotáxico y su cráneo fue expuesto, para la realización de trépanos que permitieron la colocación de electrodos para el registro electroencefalográfico. El registro y monitoreo constante de la actividad electroencefalográfica, visualizada en un osciloscopio de rayos catódicos, permitió verificar y mantener el grado de anestesia de los animales, en los rangos de registro de la actividad electroencefalográfica de sueño (ritmos de 4-10 Hz entremezclados con husos de sueño). Durante toda la sesión experimental se mantuvo también un monitoreo constante de la frecuencia cardíaca y de los gases inhalados y exhalados, para mantener la preparación en las siguientes concentraciones: N<sub>2</sub>O-70%, O<sub>2</sub>-23%, Hal-1.5% y CO<sub>2</sub>-1.7%. La temperatura corporal se mantuvo constante en un rango de 36-38 °C utilizando un sistema de agua circulante termoregulada.

Se efectuaron trepanaciones que permitieron el acceso al área de la PfCx (AP 8-10, L 1-2.5, H-0.5) o al núcleo CL del tálamo (AP 4-6.5, L 1-2.5, H-4.0) según las coordenadas de Paxinos y Watson (1982). En estas regiones se realizó una incisión de las meninges para la penetración del electrodo. Esta maniobra se llevó a cabo utilizando un microscopio de disección, con la finalidad de evitar al máximo lesiones innecesarias. El nivel de halotano se disminuyó a 1.5% después de haber realizado las manipulaciones quirúrgicas, con la finalidad de obtener un buen nivel de actividad neuronal; pero manteniendo el grado de anestesia deseado. Esto último, se verificó por la carencia de una reacción de despertar electroencefalográfico por la aplicación de estimulación nociva.

El sistema de registro e inyección que se utilizó se fabricó en el laboratorio. Se utilizó una micropipeta de vidrio para el registro de la actividad eléctrica neuronal. Este electrodo tenía en su punta un diámetro de 0.5-1.5  $\mu\text{m}$  y una impedancia de 8-10 Mohms. Para la microinyección se utilizaron micropipetas de vidrio cuyas puntas fueron cortadas (hasta obtener un diámetro externo de 5-10  $\mu\text{m}$ ), dobladas y pegadas a la punta del electrodo de registro (ver Figura III.4.1). Toda esta operación se llevó a cabo con un microscopio. El electrodo de registro fue llenado con una solución de azul de pontamina al 4% en KCl (0.5 M) y las pipetas de inyección fueron llenadas una con Glu (0.1M) y la otra con una de las siguientes soluciones: NA (0.5 M) o 5-HT (0.5 M) (ver Stone, 1985). El sistema completo, se montó en un micromanipulador que se colocó en el aparato estereotáxico, con la finalidad de poder realizar desplazamientos en un sistema de tres coordenadas.

El electrodo de registro se conectó a un amplificador provisto de dos derivaciones: una A.C., que se utilizó para el registro de la actividad eléctrica neuronal y otra D.C., que se utilizó como señal para inferir si los cambios observados en la actividad espontánea o provocada por la aplicación de las sustancias en estudio se debían a la hiperpolarización o depolarización de las membranas celulares. Las señales de la actividad neuronal fueron visualizadas en un osciloscopio de rayos catódicos, digitalizadas, integradas, contadas y graficadas en histogramas de frecuencia por segundo. Los electrodos de inyección fueron conectados a sistemas independientes de inyección por presión, estos sistemas cuentan con mecanismos de regulación de presión y tiempo para permitir la inyección de dosis que van desde picolitros.

Al inicio de cada sesión de registro, el electrodo fue colocado en las coordenadas correspondientes a la estructura en estudio, para el comienzo de una trayectoria. Al encontrar actividad unitaria neuronal se realizaron registros control de la actividad espontánea durante al menos 5 min, para verificar la constancia del patrón de disparo y determinar la frecuencia de descarga de las células en registro. Únicamente se tomaron en cuenta los registros de actividad unitaria; es decir en los que claramente se registraba una sola célula; esto fue determinado mediante el análisis de la constancia de la amplitud y la frecuencia de los potenciales de acción.



**Figura III.4.1** Sistema de Registro e Inyección. En este esquema se representa en la parte central el electrodo de registro, que envía las señales registradas a un amplificador (descrito en el texto) para ser visualizadas en un osciloscopio. En las partes laterales se representan las micropipetas de inyección; las cuales van conectadas a dos sistemas independientes de inyección por presión. Debe notarse la diferencia de altura entre las puntas del electrodo de registro y las pipetas de inyección (indicada en la figura).

Posteriormente se caracterizó la respuesta somatosensorial de las células registradas mediante la aplicación de estimulación mecánica y térmica inocua (presión ligera y agua a 25°C durante 15 seg) y nociva (presión de alta intensidad y agua a 50°C durante 15 seg) en diferentes regiones del cuerpo. Las respuestas a la estimulación somatosensorial, se determinaron mediante la comparación de la actividad neuronal basal con la registrada durante y después de la aplicación de estimulación somatosensorial. Se dió especial atención a que la aplicación de los estímulos somatosensoriales no produjera una reacción de despertar electroencefalográfico y que el número de estimulaciones nocivas no excediera de 9 por experimento con la intención de evitar fenómenos de sensibilización, habituación y/o adaptación. Con este mismo fin se utilizaron intervalos mínimos de 15 min entre cada estimulación.

Una vez caracterizada la respuesta somatosensorial de las células se procedió a determinar el efecto de la aplicación de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina y glutamato sobre la actividad espontánea de neuronas en la PFC y tálamo utilizando diferentes valores en los parámetros de presión y tiempo. En los casos en los que las células presentaban poca o ninguna actividad basal, se utilizaron inyecciones de corriente negativa para incrementar la frecuencia de descarga (Condes-Lara y cols., 1991) y así poder caracterizar los posibles efectos inhibitorios de las sustancias neurotransmisoras. Asimismo, se realizaron inyecciones simultáneas de Glu + NA o de Glu + 5-HT con la finalidad de establecer posibles interacciones de sus efectos, sobre la actividad espontánea neuronal. En los casos de neuronas con bajas frecuencias de descarga espontánea, la inyección de Glu se utilizó para incrementar la descarga espontánea de las células en estudio.

Finalmente, se determinó el efecto de la inyección de diferentes dosis de cada una de las sustancias estudiadas, sobre las respuestas somatosensoriales de las neuronas. Estos efectos, en la mayoría de los casos, se determinaron realizando aplicaciones de las sustancias neurotransmisoras en estudio, previas a la aplicación de estimulación somatosensorial en células en las que previamente se identificó el campo sensorial.

Es importante mencionar que en todas las células se realizaron la mayor cantidad de manipulaciones experimentales posibles; es decir se estudio la actividad espontánea, se evaluaron las respuestas a estimulación somatosensorial y se probó el efecto de la aplicación de los neurotransmisores Glu, NA y 5-HT tanto sobre su actividad espontánea como sobre la provocada. De esta forma, los datos que se presentan pueden ser interpretados como representativos de la actividad espontánea y nociceptiva de las neuronas de la PFC y el núcleo CL.

Al término de cada trayectoria de registro se realizaron depósitos de azul de pontamina, mediante la inyección iontoforética de corriente catódica (30 mA durante 30 min). Los animales fueron sacrificados con una sobredosis del anestésico, perfundidos por vía intracardíaca con una solución salina al 9% y solución de formaldehído al 10% y los cerebros fueron extraídos y post fijados en la solución de formaldehído durante 7 días para su estudio histológico. Las regiones cerebrales estudiadas fueron cortadas por el método de congelación en rebanadas con un espesor de 40  $\mu$ m. Las rebanadas fueron colocadas en porta objetos previamente cubiertos con gelatina, para ser contrateñidas con safranina (0.1%). Con este material se efectuó la reconstrucción de

las trayectorias de registro y la localización de las células estudiadas teniendo como referencia los puntos azules y las lecturas del micro manipulador. Se realizaron cartografías con la localización de las células estudiadas en función de los tipos de respuesta que presentaron durante la sesión experimental.

Se utilizó el atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1982) para la localización del sitio de registro. En el caso de la corteza se utilizó además el atlas estereotáxico de Zilles (1992) para la identificación del área cortical en la que se realizó el registro. Además en el caso de las células registradas en el área FR2 de Zilles, se ubico la lámina cortical en la que se localizaban.

La actividad espontánea de las células se analizó, utilizando un análisis de varianza de dos vías, para medidas repetidas, con la finalidad de evaluar la estabilidad en la frecuencia de descarga control de las neuronas en registro. Se graficó el promedio de estos datos a lo largo del tiempo de registro control. Para determinar el efecto de la aplicación de estimulación somatosensorial inocua y nociva se realizó un análisis descriptivo de las variaciones en la frecuencia de descarga de las células antes y después de esta manipulación.

Asimismo, se realizó este tipo de análisis para determinar los efectos de la microinyección de los neurotransmisores en estudio sobre la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva en las células en estudio. Esto es, se realizó una comparación entre la frecuencia de descarga control y la que se produce durante y después de la inyección de Glu, NA o 5-HT. Estos cambios se correlacionaron además con las variaciones en el potencial de membrana extracelular inferidos mediante el registro de D.C. Para determinar el tipo de interacciones entre los neurotransmisores en estudio se realizaron comparaciones del nivel de descarga producida por la inyección de cada uno de ellos y posteriormente se determinaron los cambios en esta variable después de la microinyección simultánea de dos de las sustancias estudiadas.

## Capítulo IV. RESULTADOS

### IV.1 Neuronas Corticales

#### -Actividad Espontánea

Se utilizó un total de 18 ratas Wistar macho preparadas como se describió en la sección "III.4 Material y Métodos" para el registro de la actividad eléctrica de 62 células ubicadas en la PFCx. La actividad de estas células fue analizada y no se encontraron diferencias observables en la actividad espontánea o tipos de respuesta a la estimulación somática entre las células registradas, de tal forma que se realizará una descripción general de su actividad.

El análisis de la actividad espontánea de las células registradas en la PFCx mostró que estas células mantienen una baja frecuencia de descarga constante de 3.3 potenciales de acción por segundo, en promedio. La actividad espontánea de estas células fue evaluada estadísticamente y no se encontraron diferencias significativas entre la actividad de las neuronas registradas ( $F=17.86$ ,  $P=1.51$ ) o cambios en los niveles de frecuencias de disparo dependientes del tiempo ( $F=0.77$ ,  $P=0.67$ ). Estos resultados se representan en la figura IV.1.1, en la que se presenta una gráfica con el promedio de la actividad espontánea que se utilizó como control para la comparación de los efectos del resto de las manipulaciones descritas en el procedimiento.

#### ACTIVIDAD ESPONTANEA

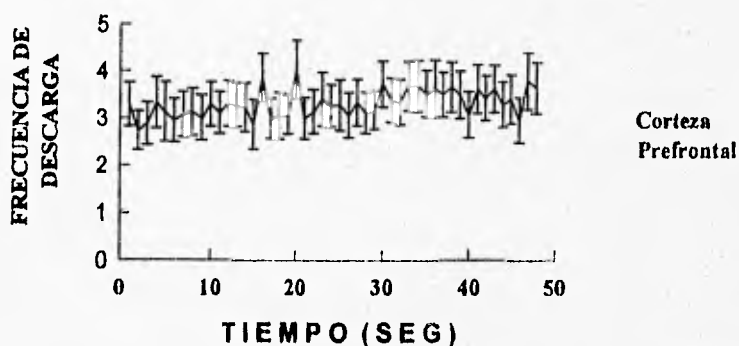
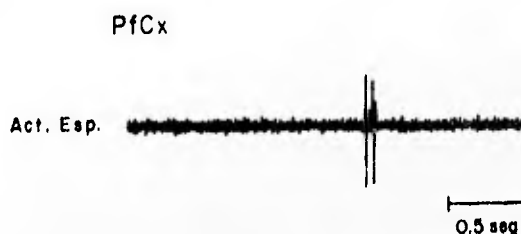


Figura IV.1.1 Actividad Espontánea de una Neurona de la PFCx. En esta figura se gráfica la actividad espontánea promedio de las células registradas en la PFCx. Los datos se presentan con error estandar.  $n=56$

En la figura IV.1.2 se presentan trazos del registro de la actividad espontánea de una célula de la Pfcx; nuevamente puede observarse la baja frecuencia que caracteriza la actividad espontánea de estas células. En esta figura es importante notar la constancia en la morfología de los potenciales de acción (criterio que en este estudio se utilizó como indicador de que se realizaba un registro de actividad unitaria).

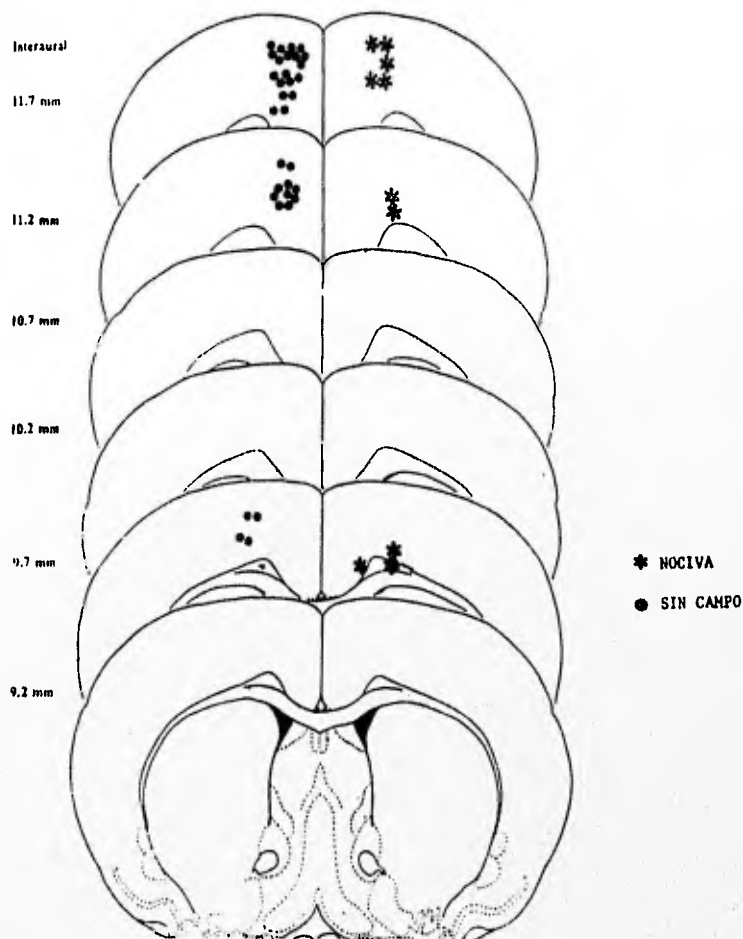


**Figura IV.1.2** Actividad Espontánea de una Célula Pfcx. En esta figura se presentan el trazo de la actividad espontánea registrada en una neurona de la Pfcx. Debe observarse la baja frecuencia de descarga, así como la constancia en la morfología de los potenciales de acción.

#### - Respuestas Somatosensoriales

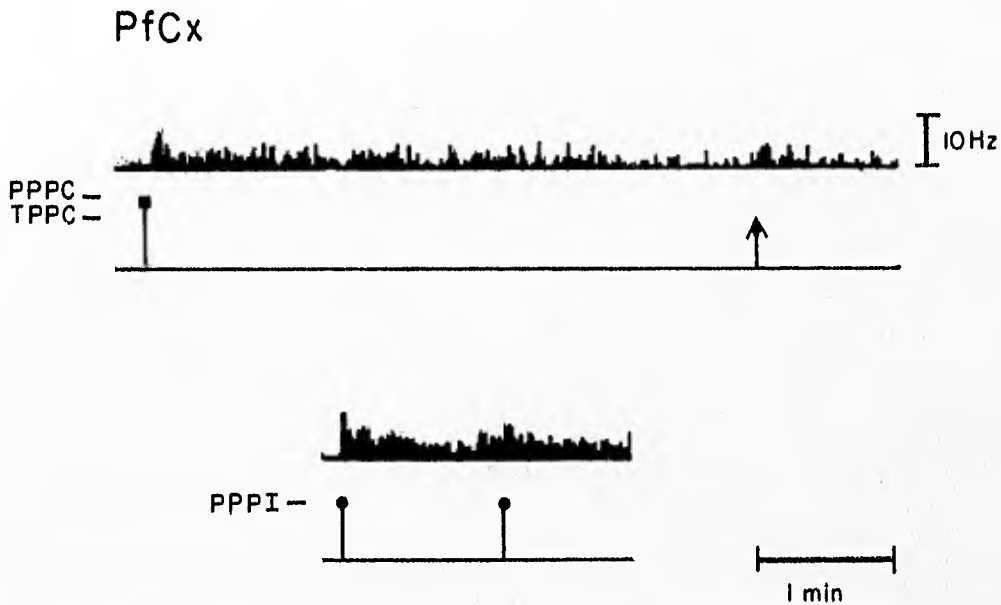
El análisis de las respuestas somatosensoriales de las células registradas mostró 14 células en la Pfcx que respondían a la estimulación nociceptiva. De estas células, 2 se ubicaron en el área FR1 y 8 en la FR2 de Zilles (1990); las 4 restantes no pudieron ser localizadas mediante el procedimiento histológico. En la figura IV.1.3 se presenta una cartografía con la ubicación (ver "III.4 Material y Métodos") de las células en la Pfcx que presentaron respuestas a estimulación nociceptiva. Como puede observarse tanto las células sin campo sensorial como las que presentaron respuestas nociceptivas se distribuyeron a lo largo de toda la Pfcx. Y la mayor parte de las células nociceptivas responden con incrementos en su frecuencia de descarga.





**Figura IV.1.3** Localización de las Células PFCx con Respuestas a la Aplicación de Estimulación Somatosensorial. En este esquema se representa la ubicación de las neuronas nociceptivas (derecha) y sin campo sensorial (izquierda) localizadas en la PFCx. Todas estas neuronas se localizaron realizando registros en el hemisferio cerebral izquierdo de los animales; sin embargo con la finalidad de evitar solapamientos en el esquema se utilizaron ambos hemisferios para la representación. Los esquemas que se presentan se adaptaron de Paxinos y Watson (1982). A un costado de cada uno se indica la ubicación del corte con respecto a la línea interaural.

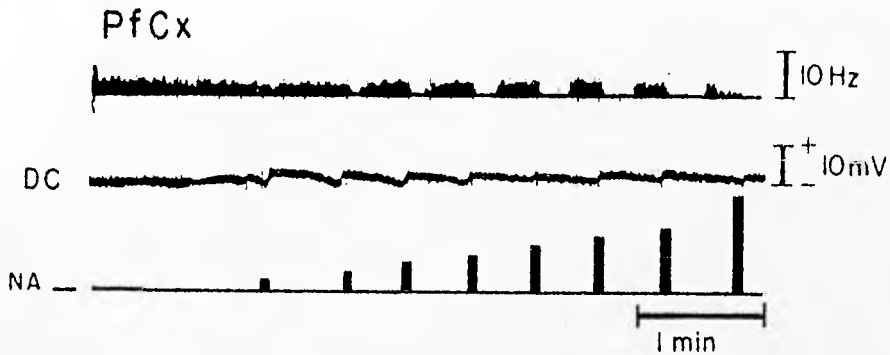
Las células registradas presentaron respuestas principalmente excitatorias y de corta duración (5-20 segundos) durante la aplicación de la estimulación nociva mecánica y térmica. La actividad nociceptiva de estas células se presentó en respuesta a la estimulación nociva tanto de la pata posterior izquierda como de la pata posterior derecha del animal (ver Figura IV.1.4), por lo que sus campos sensoriales pueden ser clasificados como polimodales, heterosensoriales y de proyección bilateral. También se observó una menor proporción de respuestas excitatorias a la estimulación nociva térmica o mecánica aplicada en la cola y algunas respuestas inhibitorias a la estimulación nociceptiva de la pata ipsilateral al área de registro (estos tipos de respuestas no se muestran).



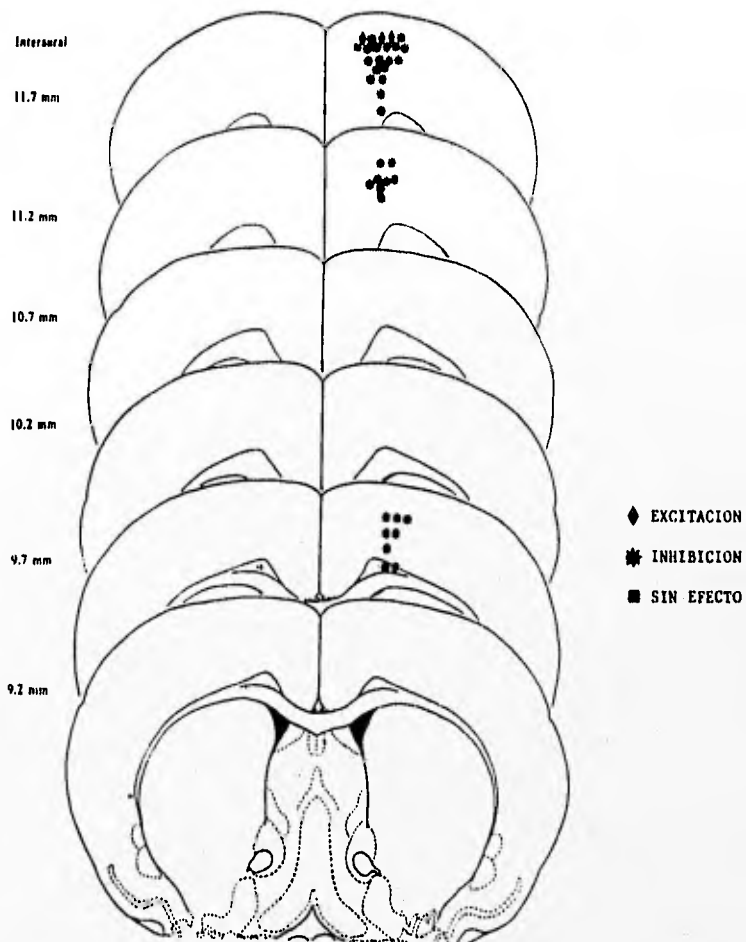
**Figura IV.1.4** Actividad Provocada por Estimulación Nociva en Células de la PFCx. En esta figura se pueden observar los incrementos en la frecuencia de descarga que produce la estimulación nociva. En la figura se presenta el histograma de frecuencias de una célula de la PFCx que responde a la estimulación nociva térmica en la pata posterior contralateral al área de registro (TPPC) y a la estimulación mecánica nociva en las patas ipsi y contralateral al área de registro (PPPI, PPPC). Las barras señalan el momento en que se aplica la estimulación de diferente modalidad o en las diferentes regiones corporales

- Efecto de la aplicación tóptica de NA sobre la actividad espontánea de células en la Pfcx.

Se evaluó el efecto de la aplicación tóptica de NA en diferentes dosis sobre la actividad espontánea de 50 células del área Pfcx. El 80% de estas células presentaron respuestas inhibitorias correlacionadas con una hiperpolarización del potencial de membrana (ver canal de DC en la Figura IV.1.5); juzgado a partir del registro extracelular de corriente directa. El 8% de las mismas, presentaron respuestas excitatorias y por último en el 12 % de estas células no se observaron cambios en el patrón de descarga. En general, el efecto de la NA no varía de acuerdo la distribución de las células (ver Figura IV.1.6).

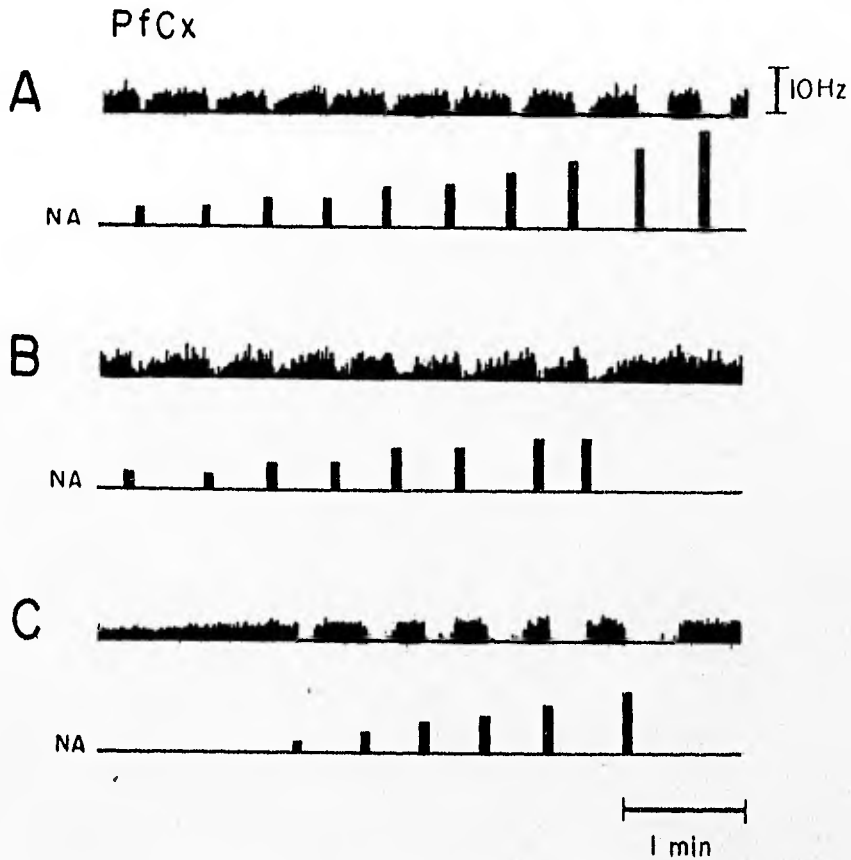


**Figura IV.1.5** Efecto de la Aplicación de NA sobre la Actividad Espontánea de Células de la Pfcx. En esta figura se puede observar el efecto inhibitorio producido por la aplicación de diferentes dosis de NA (señalada por la altura de las barras) sobre la actividad espontánea de una célula de la Pfcx. Nótese la relación directa entre la magnitud de la dosis de NA aplicada y la duración del efecto inhibitorio. Es importante también notar la relación entre la duración del efecto inhibitorio y la magnitud de la hiperpolarización registrada en el canal de corriente directa (DC). El registro de DC es extracelular, por esta razón las polaridades están invertidas con respecto al interior de la célula.



**Figura IV.1.6** Localización de Células PFC de acuerdo con el Efecto de la Aplicación Tópica de NA sobre su Actividad Espontánea. En esta figura se representan con diferente simbología las células que presentaron respuestas excitatorias, inhibitorias y las que no presentaron efectos por la aplicación de NA. Los esquemas están adaptados de Paxinos y Watson (1982), a un costado de cada uno se indica su ubicación con respecto a la línea interaural.

Como se puede observar en las figuras IV.1.5 y IV.1.7, parece existir una relación directa entre las dosis de NA aplicada y la duración de los efectos inhibitorios, que se correlaciona con variaciones de diferente magnitud (hiperpolarizaciones) en el potencial de membrana. En la figura IV.1.7, se presenta el efecto inhibitorio producido por la aplicación de dosis crecientes de NA, sobre la actividad espontánea de tres diferentes células de la PfCx.



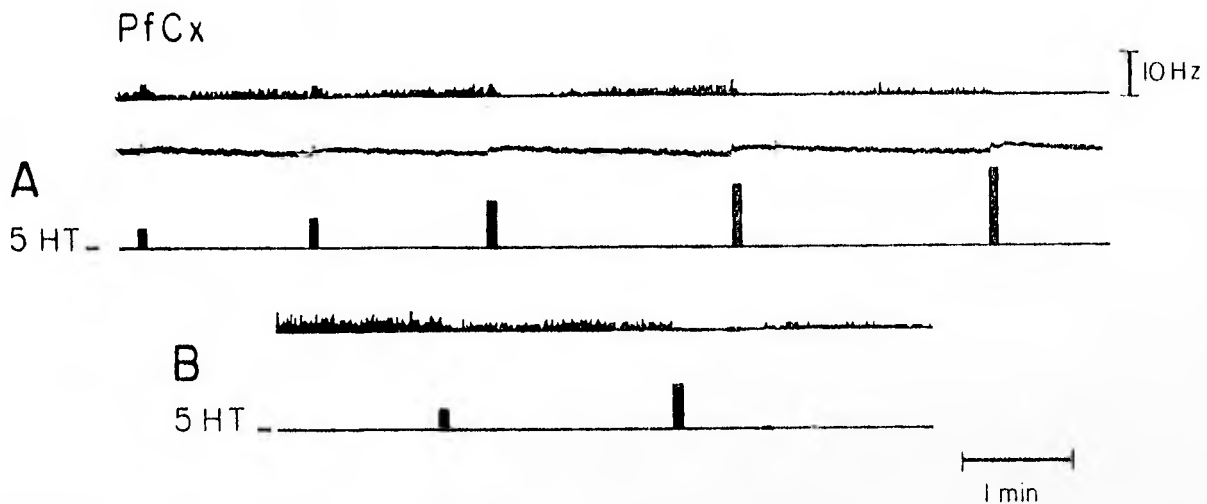
**Figura IV.1.7** Efecto de la Aplicación Tópica de NA sobre la Actividad Espontánea de Células PfCx. En esta figura se ejemplifica el efecto inhibitorio de la NA en tres células de la PfCx (A, B, C). Debe notarse la relación directa entre el tamaño de la dosis de NA aplicada (señalada por el tamaño de las barras) y la duración de las inhibiciones en el histograma de frecuencias de cada célula.

En algunas de las células registradas, parece existir una relación entre la duración del efecto inhibitorio de la NA y la frecuencia de descarga espontánea de las células en el momento previo a la inyección. En estas células la duración del efecto inhibitorio de la NA era mayor cuando la frecuencia de descarga espontánea de las células era menor (este fenómeno no se ejemplifica).

La tabla IV.1.1 muestra el efecto de la aplicación tópica de NA sobre la actividad espontánea de las células registradas en las diferentes láminas corticales, en el plano AP 11.7 de la región FR2. El análisis de los efectos de la inyección de NA, de acuerdo con la distribución laminar de las células registradas, permitió determinar la existencia de respuestas inhibitorias a la aplicación de NA en todas las láminas corticales, así como algunas respuestas excitatorias de células que se localizaron exclusivamente en la lámina cortical I.

- Efecto de la aplicación tópica de 5-HT sobre la actividad espontánea de células en la Pfcx.

Se probaron los efectos de la aplicación tópica de 5-HT en 6 células de la Pfcx en una rata. Por lo tanto, la descripción que se presenta debe considerarse preliminares, ya que en este estudio la inyección de 5-HT fue utilizada como control experimental de la inyección de otra sustancia. Las células estudiadas con 5-HT fueron localizadas en la región FR2 de Zilles (1990) en la Pfcx. En la mitad de estas células se observó un efecto diferencial dependiente del volumen de neurotransmisor aplicado. En dos de estas células, la aplicación de dosis pequeñas de 5-HT produjo un incremento en la frecuencia de descarga, mientras que la microinyección de dosis mayores produjo decrementos en este parámetro (ver Figura IV.1.8A). En la tercera por el contrario, las dosis pequeñas produjeron decrementos en la frecuencia de descarga y las dosis mayores incrementos. En el resto de las células probadas, se observó un efecto inhibitorio que parece estar relacionado con el tamaño de la dosis de 5-HT aplicada ( ver Figura IV.1.8B).

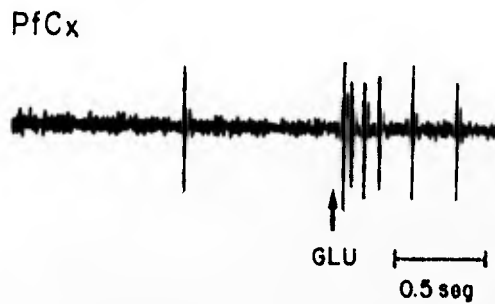


**Figura IV.1.8** Efecto de la Aplicación Tópica de 5-HT sobre la Actividad Espontánea de Células PFCx. En A se presenta el efecto diferencial de dosis crecientes de 5-HT (señaladas por la altura de la barra) sobre la actividad de una célula de la PFCx. En este trazo puede observarse como la inyección de dosis pequeñas produce un incremento en la frecuencia de descarga, mientras que la aplicación de dosis mayores produce decrementos en este parámetro. Ambos efectos, se relacionan con variaciones, cada vez de mayor magnitud y tendientes a la hiperpolarización del potencial de membrana. En B se presenta el efecto Inhibitorio de la 5-HT sobre la actividad espontánea de otra célula de la PFCx. Los efectos ejemplificados en A y B fueron los dos tipos de efectos producidos en el presente estudio por la aplicación de 5-HT.

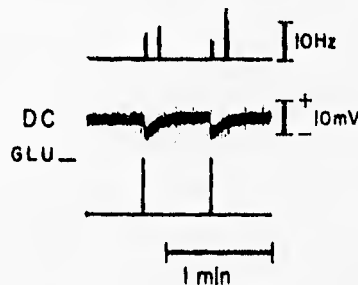
#### -Aplicación de Glutamato sobre la actividad espontánea de células de la PFCx.

Todos los experimentos realizados para probar los efectos de la NA o 5-HT se compararon con los efectos de la microinyección de Glu. Los efectos de la aplicación de este neurotransmisor se probaron sobre la actividad espontánea de 62 células de la PFCx y se caracterizaron por ser principalmente excitatorios. En la figura IV.1.9, se presenta un ejemplo del efecto excitatorio de la aplicación tópica de Glu sobre la actividad espontánea de una célula de la PFCx. Se observó una alta incidencia de células (64.51%) que incrementaban su frecuencia de disparo después de la aplicación de Glu. Los incrementos en la frecuencia de descarga de las células fueron de dos tipos: incrementos súbitos o tónicos. Los incrementos súbitos, en varias ocasiones, se presentaron en 2 fases interrumpidas por una pausa en el disparo de las células (ver Figura IV.1.10). En 27.41% de las células probadas no se observó ningún efecto sobre el patrón de descarga y solo en una

pequeña proporción de células de la PFCx (5.35%) se observó un efecto inhibitorio, producido en algunos de los casos por una depolarización súbita, valorada mediante el análisis de la actividad unitaria en relación con el registro de DC extracelular (ver Figura IV.1.10).



**Figura IV.1.9** Efecto de la Microinyección de Glu sobre la actividad espontánea de una célula de la PFCx. En esta figura se presenta un trazo de la actividad espontánea de una célula de la PFCx y el efecto de una Inyección de Glu sobre su frecuencia de descarga. Debe observarse el incremento en la frecuencia de descarga, que produce la microinyección de Glu (señalada con una flecha).



**Figura IV.1.10** Efecto de la Aplicación Tópica de Glu sobre la Actividad Espontánea de Células PFCx. En esta figura se presenta el efecto excitatorio del Glu en una célula de la PFCx sin actividad espontánea. Debe observarse, que el efecto excitatorio del Glu se produce en dos fases interrumpidas por una pausa en la frecuencia de descarga y que estas fases coinciden con la depolarización inmediata y la repolarización del potencial de membrana que produce el Glu, mientras que la fase de la pausa coincide con el nivel de depolarización más profunda del potencial de membrana. Es importante considerar que el registro de corriente directa es extracelular; por esta razón las polaridades están invertidas con respecto al interior de las neuronas.



En la tabla IV.1.1 se presenta una síntesis del número de células estudiadas en las diferentes láminas corticales de la región FR2 (plano antero-posterior 11.7 con respecto a la línea interaural) y el efecto de la aplicación de Glu sobre su actividad espontánea. El análisis de estos efectos permitió la identificación de una alta proporción de células con respuestas excitatorias ubicadas en las láminas I, II-IV y V. Asimismo, se observaron algunas neuronas con respuestas inhibitorias distribuidas en todas las láminas corticales.

Tabla IV.1.1. Efecto de la aplicación tópica de NA y GLU sobre la actividad espontánea de células de la PfCx. (número de células)

Lámina cortical	n	Efecto de la aplicación tópica de NA			Efecto de la aplicación tópica de Glu		
		Exc.	Inh.	S/E	Exc.	Inh.	S/E
I	8	3	3	0	5	3	0
II-IV	8	0	8	0	5	2	0
V	8	0	8	0	5	1	1
VI	4	0	4	0	2	0	0

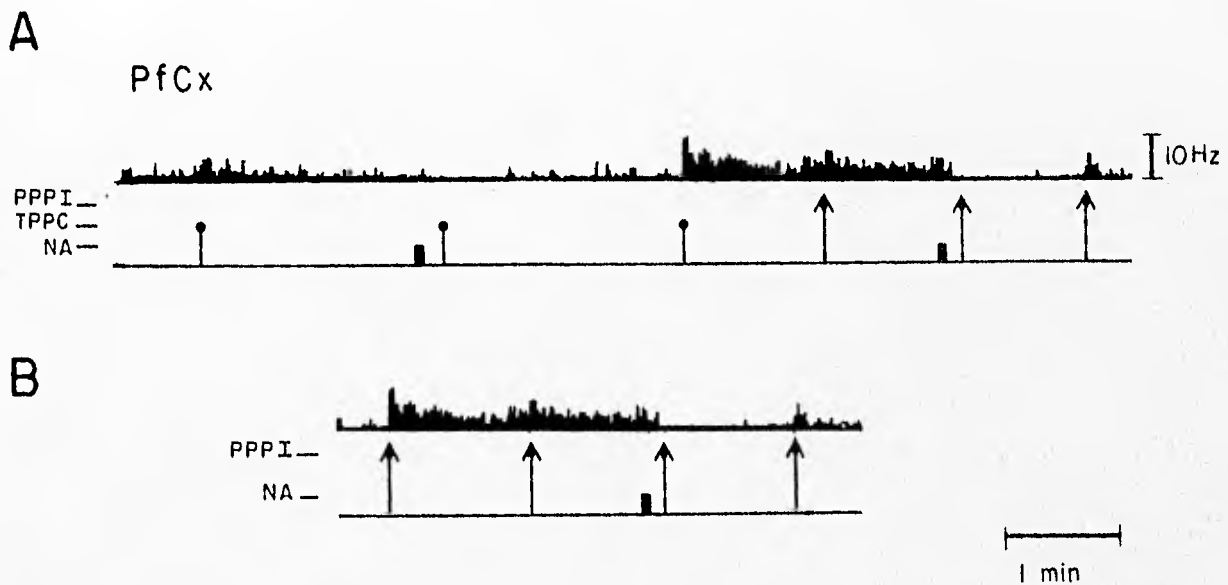
Nota: Los datos presentados en esta tabla corresponden exclusivamente a células ubicadas en la región FR2 de la PfCx, en el plano antero-posterior 11.7 con respecto a la línea interaural. En esta tabla se representa el número de neuronas con respuestas Exc.-excitatorias, Inh.- inhibitorias y S/E- sin efecto, por la aplicación de NA y Glu.

- Efecto de la aplicación de NA sobre la actividad provocada por estimulación nociceptiva de células en la PfCx.

La aplicación de NA en neuronas nociceptivas de la PfCx, produjo en todos los casos probados, una influencia inhibitoria sobre las respuestas excitatorias a la estimulación nociva mecánica y térmica. En el caso de células con respuestas a la estimulación cutánea de más de una región corporal, la NA produjo un efecto inhibitorio sobre las respuestas a la aplicación de estimulación nociva de todas las regiones corporales identificadas como campos sensoriales. Es decir, la aplicación de NA podía revertir los efectos excitatorios producidos por la

aplicación de estimulación nociva. La aplicación de NA sobre la actividad espontánea de estas células nociceptivas también produjo un efecto inhibitorio.

Se probó el efecto de la inyección de NA previa a la aplicación de la estimulación nociva. Esta manipulación previnó, en todos los casos estudiados, las respuestas somatosensoriales excitatorias de todos los campos sensoriales identificados en las neuronas registradas. Estos efectos son reversibles. En la figura IV.1.11, se muestra el efecto inhibitorio de la aplicación de NA previa a la estimulación de carácter nocivo en dos células de la PfCx.

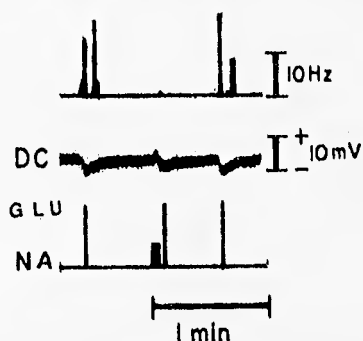


**Figura IV.1.11** Efecto de la Aplicación de NA sobre la Actividad Provocada por Estimulación Somatosensorial en Neuronas PfCx. En esta figura pueden observarse los incrementos en la frecuencia de descarga que produce la aplicación de estimulación nociva mecánica en la pata posterior ipsilateral al área de registro (PPPI) y térmica en la pata posterior contralateral (TPPC). Debe notarse que la microinyección de NA (indicada por la barra) previene las respuestas somatosensoriales de estas células, en todos los campos identificados.

- Interacción entre la aplicación tópica de NA y Glu sobre la actividad espontánea de células de la PFCx

Con la finalidad de identificar posibles interacciones entre los efectos producidos por la aplicación de NA y Glu, se realizaron algunas inyecciones simultáneas de ambas sustancias. Como se menciona en el método, esta manipulación se utilizó principalmente en aquellos casos en que las células presentaban muy bajas frecuencias de descarga con la finalidad de estimular la actividad de las células y así poder probar los posibles efectos inhibitorios de la NA.

Mediante esta manipulación fue posible determinar la inhibición de las respuestas excitatorias al Glu, producidas por la aplicación de NA. Asimismo, se demostró que la aplicación de NA es capaz de prevenir las respuestas excitatorias producidas por la inyección de Glu en estas células, cuando se inyecta previamente. En la Figura IV.1.12 se puede observar que la aplicación de NA previa a la microinyección de Glu, produce decrementos o la desaparición de las respuestas excitatorias al Glu. Este efecto además parece ser dependiente de la dosis de NA aplicada; ya que la inyección de dosis crecientes de NA producen efectos inhibitorios cada vez de mayor duración sobre las respuestas excitatorias de una célula a la producidas por la microinyección de dosis constantes de Glu. Como puede observarse en esta figura, existe una relación directa entre el volumen de NA aplicado y la magnitud de la inhibición de la respuesta al Glu.

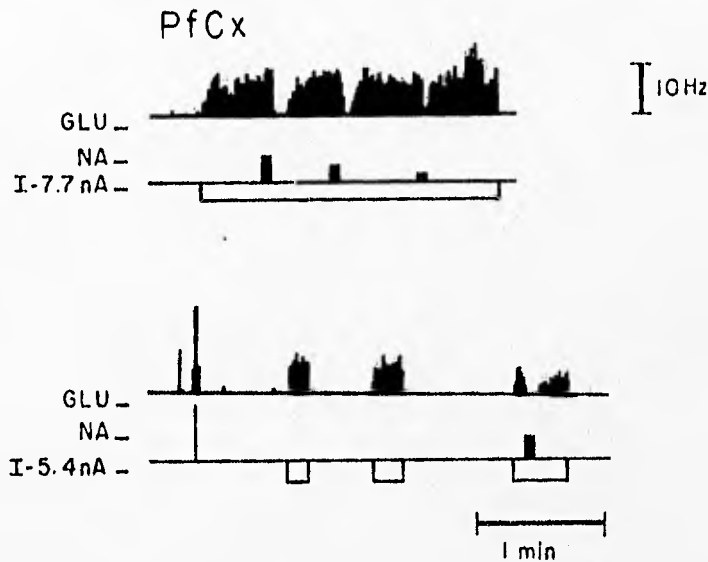


**Figura IV.1.12** Interacción de los efectos de la Aplicación Tópica de NA y Glu sobre la actividad espontánea de células de la PFCx. En esta figura se observa como la inyección de NA previa a la inyección de Glu previene los incrementos en la frecuencia de descarga de una célula de la PFCx sin actividad espontánea. Debe notarse en el canal de DC la depolarización producida por el Glu y la hiperpolarización de la NA. Además, debe notarse el efecto excitatorio en dos fases del Glu.

### - Inyección de Corriente Negativa

La inyección de corriente negativa, produjo incrementos en la frecuencia de descarga de todas las neuronas probadas. Este efecto se caracterizó por que las frecuencias de descarga producidas por la inyección de corriente, se mantuvieron constantes a lo largo de la inyección. Esta manipulación se utilizó para probar los efectos inhibitorios de la microinyección de NA sobre la actividad de células de la PFCx, que presentaban bajas frecuencias de disparo.

Como se puede observar en la Figura IV.1.13, la inyección de NA produjo en todas las células probadas, un decremento en la frecuencia de descarga asociada a la inyección de un valor constante de corriente negativa. Este efecto parece depender del tamaño de la dosis de NA aplicada, en la Figura IV.1.13A puede observarse la magnitud del efecto inhibitorio de diferentes dosis de NA.



**Figura IV.1.13** Efecto de la Aplicación Tópica de NA sobre la Actividad Provocada por Inyección de Corriente Negativa. En A se presenta el efecto inhibitorio de la NA sobre la actividad provocada por la inyección constante de corriente negativa en una célula de la PFCx sin actividad espontánea. En este trazo se observa además que el efecto inhibitorio de la NA parece depender del tamaño de la dosis de NA aplicada. En B se ejemplifican los dos métodos utilizados en este estudio para incrementar la frecuencia de descarga de células silentes. Se presentan los efectos excitatorios de la aplicación de Glu y de la inyección de corriente negativa. En la última inyección de corriente nuevamente se presenta el efecto inhibitorio de una inyección de NA.

Se probaron también los efectos de la aplicación de Glu sobre la actividad producida por la inyección constante de corriente positiva. Así, se observó que la inyección de corriente facilitó las respuestas excitatorias del Glu en todas las neuronas probadas (estos efectos no fueron ilustrados).

Mediante el procedimiento histológico descrito en el Material y Métodos, se identificó la ubicación de las células registradas. Así se determinó que de las 62 neuronas probadas, 6 se localizaron en el área clasificada por Zilles (1990) como FR1 y 37 células en el área FR2. El resto de las neuronas registradas no pudieron ser sometidas al proceso histológico para la localización del sitio de registro.

## IV.2 Neuronas Talámicas

### - Actividad Espontánea

Se registró la actividad espontánea de 44 células ubicadas en diversos núcleos talámicos en 19 ratas Wistar macho anestesiadas según las condiciones experimentales descritas en la sección "II. 4 Material y Métodos". Para el análisis de este tipo de actividad las células registradas fueron divididas en grupos de acuerdo con la localización de los diferentes núcleos registrados, de la siguiente forma:

- Núcleo reticulo-talámico (RT)
- Núcleo Ventralposteromedial (VPM)
- Intralaminar (IL); en este grupo se incluyeron las células ubicadas en los núcleos central lateral (CL), central medial (CM), paracentral (PC) y subparafascicular (SPF).
- Lateral (Lat); en este grupo se incluyeron a las células de los núcleos talámicos latero-dorsal (LD), ventral lateral (VL), antero-medial (AM), antero-ventral (AV) y ventro medial (VM).

También se registraron 4 células en la habénula lateral (Hab) y 6 que no pudieron ser localizadas mediante el proceso histológico.

Todas las células registradas en el tálamo presentaron bajas frecuencias de descarga espontánea. En la figura IV.2.1 se presentan trazos de la actividad espontánea de células en los núcleos VPM y VL. Debe notarse la constancia en la frecuencia y morfología de los potenciales de acción, características que se tomaron como criterio para determinar que el registro era unitario.

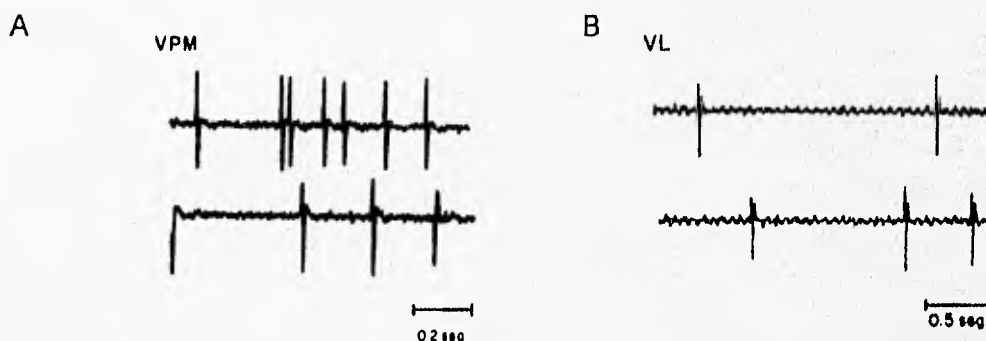
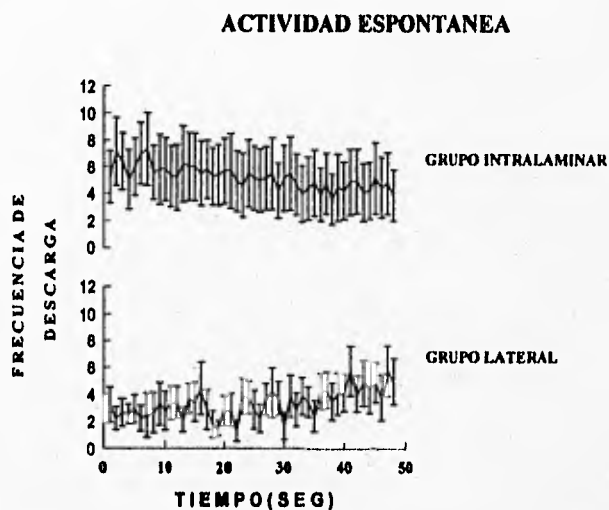


Figura IV.2.1. Ejemplo de la Actividad Espontánea de Células ubicadas en los Núcleos VPM (A) y VL (B).

Como se menciona en el método, se registró la actividad espontánea de las células en estudio durante 5 minutos, con la finalidad de comprobar su estabilidad. La estabilidad del nivel de descarga en los IL y el grupo LAT se evaluó estadísticamente y no se encontraron diferencias significativas entre el nivel de disparo de las células estudiadas (IL F-170.15, P-2.16; LAT F-11.51, P-6.09) ni variaciones dependientes del tiempo en esta variable (IL F-1.19, P-0.29; LAT F-0.54, P-0.88). En la figura IV.2.2 se presentan gráficas con el promedio de actividad espontánea de las células registradas en los grupos lateral e intralaminar. En esta figura se nota que durante los registros control, las células mantienen una frecuencia de descarga constante. La estabilidad en la frecuencia de descarga fue el criterio que se utilizó para iniciar el estudio y caracterización de la actividad de las células. No se presentan las gráficas de la actividad control de las células en los núcleos VPM, RT ni en la habénula lateral, debido al pequeño número de células estudiadas en estos núcleos.



**Figura IV.2.2** Actividad espontánea de células de los grupos talámicos lateral e intralaminar. En esta figura se presentan gráficas con el promedio de la actividad espontánea de las células estudiadas en los grupos lateral, n=14 (A) e Intralaminar, n=17 (B). Debe notarse además de la baja frecuencia de descarga espontánea, la estabilidad de esta variable durante los registros control.

En la tabla IV.2.1 se presenta una síntesis del número de células registradas en cada grupo talámico, así como el promedio de su actividad espontánea por segundo. Como se puede observar, las células talámicas presentan en general bajos niveles de descarga espontánea.

Tabla IV.2.1 Actividad Espontánea de Células Talámicas		
Grupos Talámicos	n	Actividad Espontánea
IL	22	5.20
LAT	17	3.35
VPM	3	3.03
RT	2	1.5

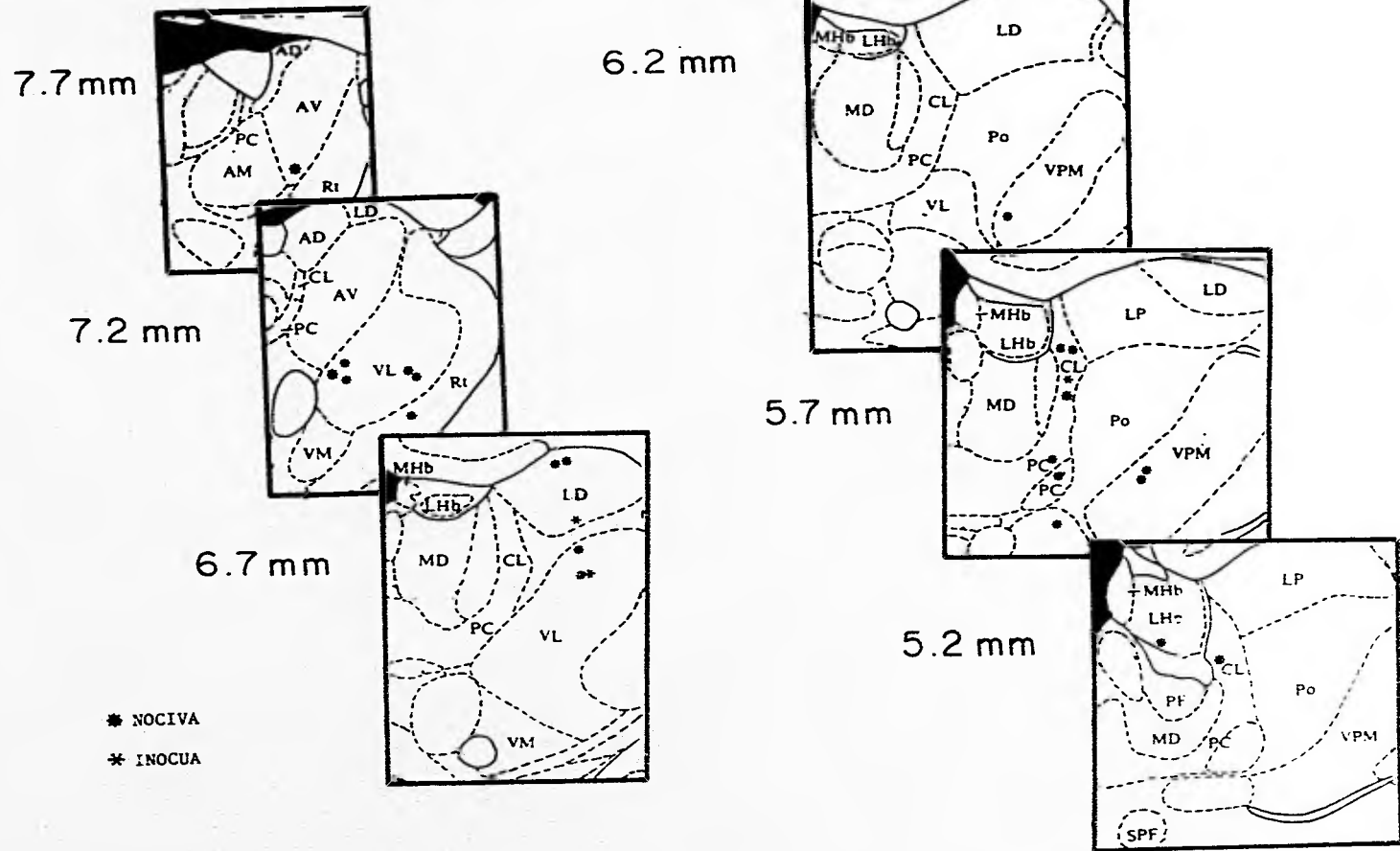
#### - Respuestas Somatosensoriales

Se identificaron un total de 24 células talámicas con respuestas a estimulación somatosensorial. La proporción más alta de este tipo de células se ubicó en el núcleo VPM, en donde el 100% de las células registradas respondían a la aplicación de estimulación cutánea. En el grupo Lat la proporción fue de 76.47% mientras que en el grupo IL solo el 31.81% de las células registradas presentaron respuestas somatosensoriales. Por último en el núcleo RT una de las dos células probadas presentaron este tipo de respuestas (ver Figura IV.2.3).

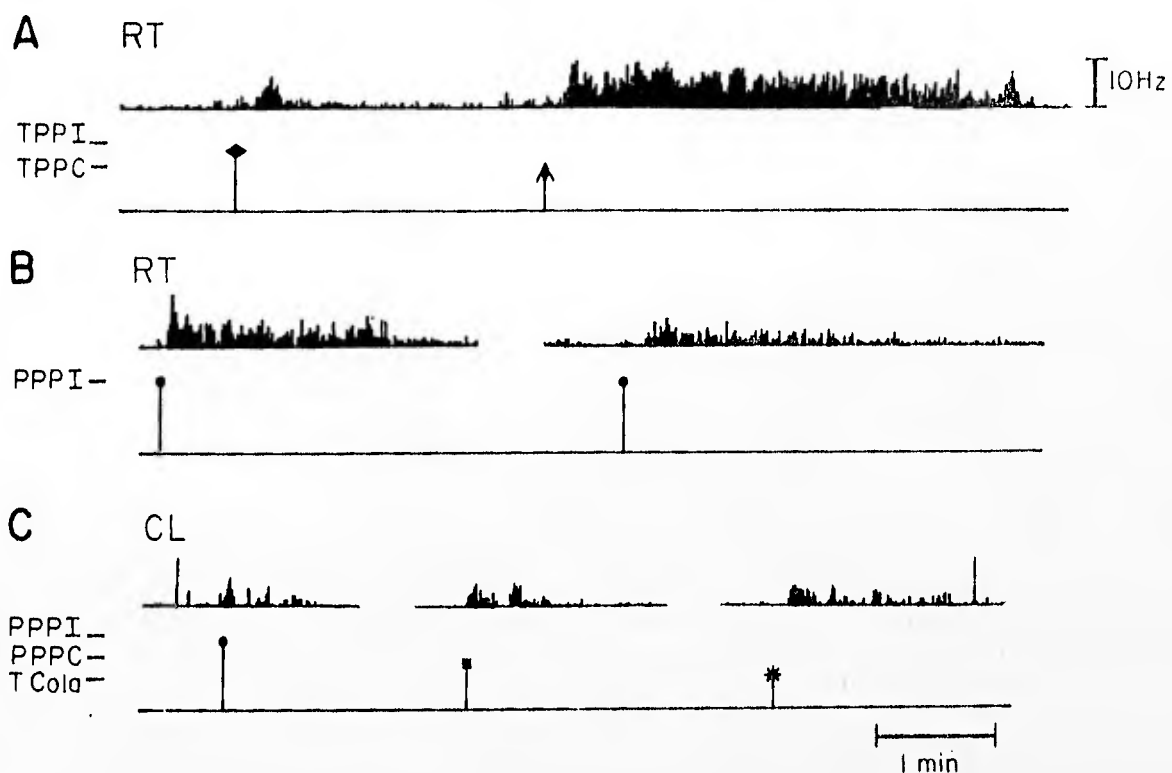
Casi todas las respuestas somatosensoriales fueron provocadas por la aplicación de estimulación nociva mecánica o térmica. Los campos sensoriales de las células talámicas estudiadas se localizaron principalmente en las patas traseras y cola (ver figura IV.2.4) aunque también se encontraron algunas respuestas a estimulación mecánica inocua del dorso de la rata en células que se ubicaron en los núcleos LD, VL y CL (ver figura IV.2.3). Debido a que las células talámicas estudiadas particularmente en los IL, respondían a la aplicación de los dos tipos de estimulación nociva (mecánica y térmica) en varias regiones corporales; sus campos sensoriales pueden clasificarse como heterotópicos y polisensoriales.



INTERAURAL

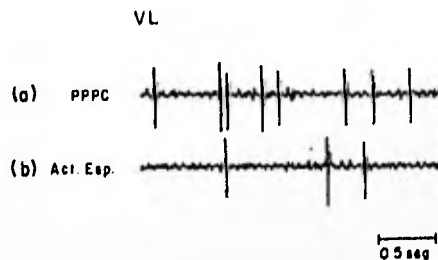


**Figura IV.2.3** Distribución de Neuronas Nociceptivas y no Nociceptivas en el Tálamo. En esta figura se representan la ubicación de las neuronas con campo sensorial identificadas en los diferentes núcleos talámicos, en este esquema se representan con diferentes símbolos las respuestas a estimulación inocua y nociva. Los esquemas que se presentan fueron adaptados de Paxinos y Watson (1982). A un costado de cada esquema se indica la ubicación del corte con respecto a la línea interaural.



**Figura IV.2.4.** Actividad Provocada por Estimulación Nociva en Neuronas Talámicas. En esta figura se presentan ejemplos de las variaciones en la frecuencia de descarga provocadas por la aplicación de estimulación nociva en células de los núcleos retículo talámico (RT) en A y B y central lateral (CL) en C. Se presentan ejemplos de respuestas nociceptivas de diferente duración. Los trazos A y B corresponden a una misma célula.

En la figura IV.2.5 se presentan trazos de la actividad eléctrica de una célula del núcleo VL con respuestas a estimulación mecánica de intensidad nociva, aplicada en la pata posterior contralateral al sitio de registro. Como puede observarse esta estimulación produce fuertes incrementos en la frecuencia de descarga de células talámicas.



**Figura IV.2.5.** Respuesta Nociceptiva de una Neuron en el VL. En esta figura se presentan ejemplos de la actividad nociceptiva (a) y espontánea (b) de una célula ubicada en el núcleo ventral lateral del tálamo (VL). Debe observarse el incremento en la frecuencia de descarga que produce la aplicación de estimulación nociva en el pata posterior contralateral al área de registro.

Como puede observarse en las figuras IV.2.4 y IV.2.5, las respuestas somatosensoriales en todos los núcleos talámicos se caracterizaron por ser excitatorias. En una alta proporción de las células registradas se observó una relación de dependencia entre el nivel de actividad basal y la magnitud de las respuestas somatosensoriales. La duración de las respuestas somatosensoriales fue variable. Se registraron algunas células con respuestas de corta duración; entre 5-30 seg (igual que en la Pfcx); sin embargo, la mayoría de las células presentaron respuestas somatosensoriales de larga duración (entre 50-150 seg aprox.). En la figura IV.2.4, se presentan ejemplos de ambos tipos de respuestas (larga y corta duración) en células de los núcleos RT y CL.

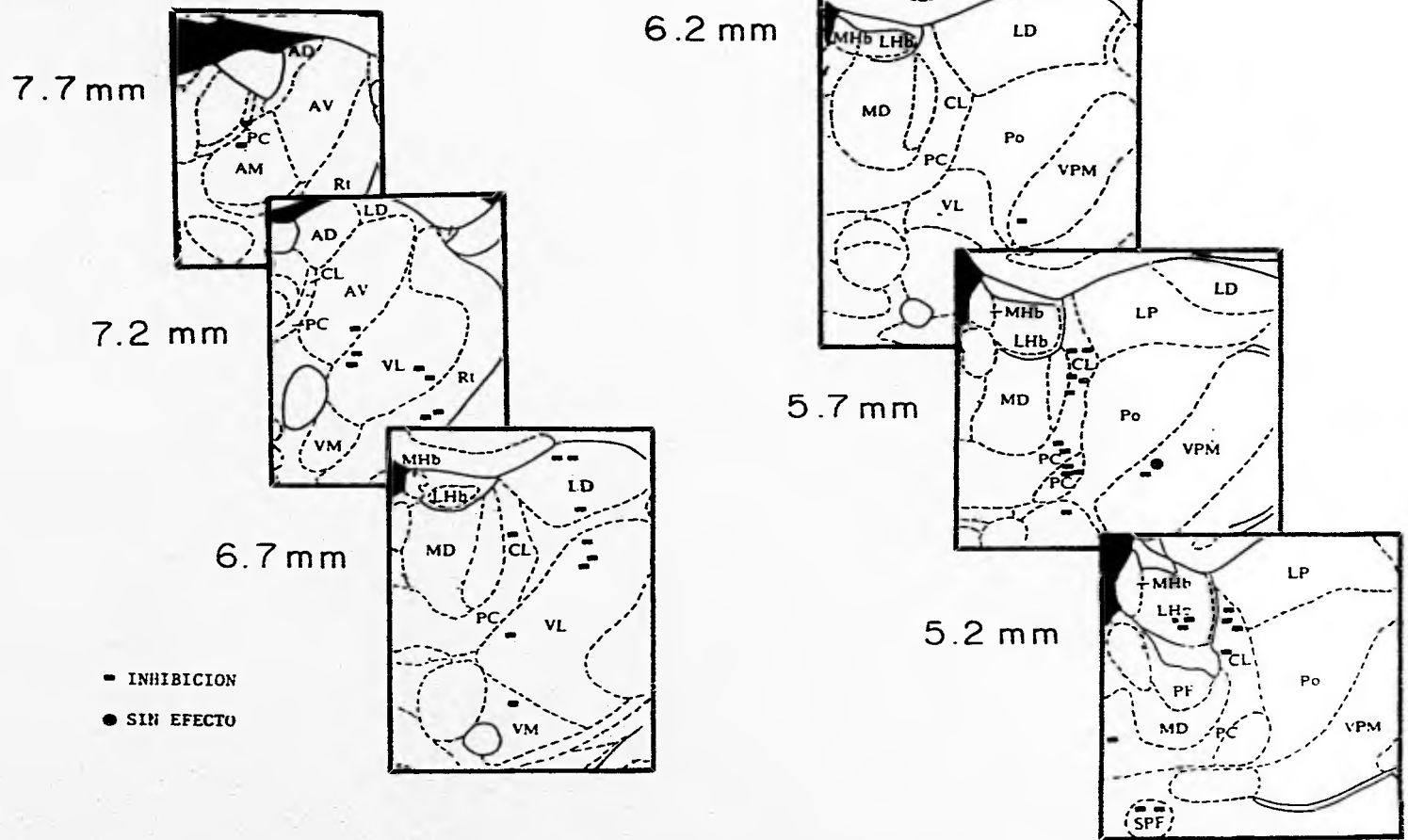
Con respecto a las células no sometidas al análisis histológico se identificaron 3 células con respuestas producidas por la aplicación de estimulación nociva mecánica y térmica; las características de respuesta de estas células fueron similares a las ya descritas. Por otra parte, en la habénula se localizó una célula con respuestas a estimulación nociva mecánica; las respuestas de esta neurona se caracterizaron por ser inhibitorias y de corta duración (aproximadamente 5 seg).

#### - Aplicación Tópica de NA sobre la Actividad Espontánea

Se probó el efecto de la aplicación tópica de NA sobre la actividad espontánea de 38 células ubicadas en los diferentes grupos nucleares talámicos. El análisis del efecto de la NA mostró una alta proporción (97.3%) de células que respondieron con decrementos en su frecuencia de descarga después de la aplicación de NA; el resto no presentó variaciones en su frecuencia de descarga. Las características de los efectos de la aplicación de este neurotransmisor fueron similares a las ya descritas para la PfCx.

En la tabla IV.2.2 se presenta una síntesis de estos efectos de la aplicación tópica de NA. Como se puede observar, una alta proporción de las células en todos los núcleos talámicos estudiados presentaron respuestas inhibitorias y solo se registró una célula en el VPM sin efectos por la aplicación de este neurotransmisor. En la figura IV.2.6, se presenta una cartografía con la distribución de las neuronas talámicas de acuerdo con el efecto de la aplicación tópica de NA sobre su actividad espontánea.

# INTERAURAL



**Figura IV.2.6** Localización de las Neuronas Talámicas de acuerdo con el efecto de la aplicación tópica de NA sobre su actividad espontánea. En esta figura se representan los efectos de la aplicación de NA sobre la actividad de células ubicadas en los diferentes núcleos talámicos estudiados, se representan con diferente simbología las inhibiciones, excitaciones y la ausencia de efecto sobre la descarga espontánea producidos por la aplicación de NA. Los esquemas, están adaptados de Paxinos y Watson (1982). A un costado de cada esquema se indica la ubicación del corte con respecto a la línea interaural.

Al igual que en la Pfcx, en algunas de las células talámicas estudiadas se observó que la magnitud del efecto inhibitorio de la NA dependía del nivel de actividad espontánea previa a la inyección de NA. En estos casos, la aplicación de NA produjo un efecto inhibitorio de mayor magnitud, cuando la actividad espontánea de las células era más baja.

De las 4 células estudiadas, que no fueron localizadas 3 presentaron también decrementos en su frecuencia de descarga después de la aplicación de NA. La otra célula no presentó cambios en este parámetro provocados por la aplicación de NA. Con respecto a las células ubicadas en la habénula se encontró que la NA produjo efectos inhibitorios en todas las células probadas.

#### - Aplicación Tópica de Glutamato sobre Actividad Espontánea

La aplicación tópica de Glu produjo en la mayoría de los casos, un incremento en la frecuencia de descarga. En los núcleos Lat y VPM, el 100% de las células probadas con Glu presentaron este efecto. En los IL, 93.75% de las células incrementaron también su frecuencia de descarga después de la microinyección de Glu, mientras que en el RT no se observaron variaciones asociadas a la inyección de este neurotransmisor (ver Tabla IV.2.2).

Al igual que en la Pfcx, en varias células talámicas se observó que los incrementos en la frecuencia de descarga producidos por el Glu se caracterizaban por presentarse en 2 fases interrumpidas por una pausa en la actividad. El efecto excitatorio corresponde con la depolarización inmediata y la repolarización de la célula en cuestión. La pausa en la actividad corresponde con la fase de depolarización más profunda de la célula.

De las 4 células sin proceso histológico, 3 presentaron también respuestas excitatorias por la aplicación de Glu y en la célula restante la aplicación de Glu no tuvo ningún efecto. En la Hab solo el 33.33% presentó respuestas excitatorias a la aplicación de Glu, el 66.66% restante no respondió a esta manipulación.

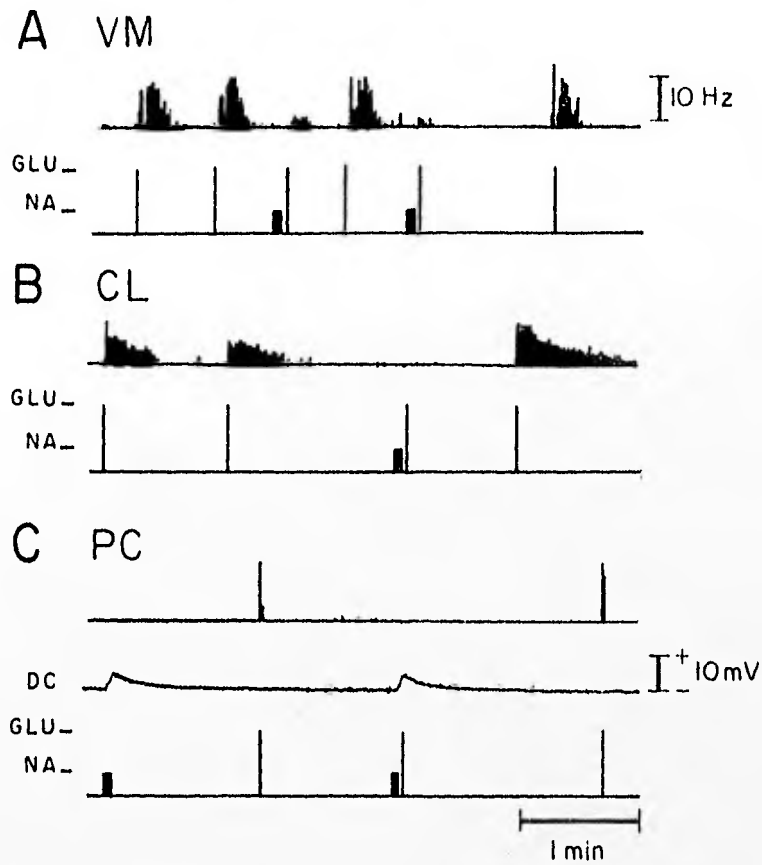
Tabla IV.2.2 Efecto de la Aplicación Tópica de NA y Glu sobre la Actividad Espontánea de Células Talámicas (número de células).

Grupo Talámico	Efecto de la Aplicación Tópica de NA			n	Efecto de la Aplicación Tópica de Glu			n
	Exc.	Inh.	S/E		Exc.	Inh.	S/E	
Lat	0	14	0	14	11	0	0	11
IL	0	19	0	19	15	0	1	16
RT	0	2	0	2	0	0	1	1
VPM	0	2	1	3	3	0	0	3

#### -Interacción entre los efectos de la aplicación Tópica de NA y Glu

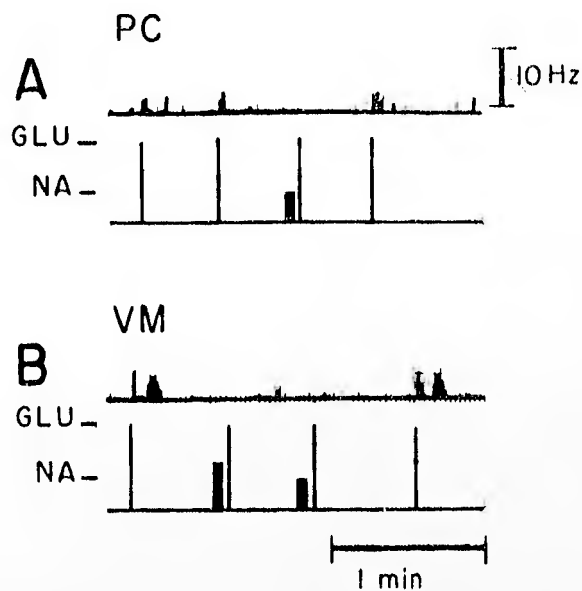
De forma similar a como se describió para el caso de la PfCx, se estudió el efecto de la aplicación simultánea de NA y Glu. Este tipo de estudio se utilizó principalmente en células con bajas frecuencias de descarga. Se encontró una gran cantidad de células talámicas con bajas frecuencias de descarga, en las que la microinyección de NA previa a la de Glu fue capaz de bloquear las respuestas excitatorias producidas por la aplicación de Glu.

En las figuras IV.2.7 y IV.2.8 se presentan ejemplos de estos efectos en células ubicadas en diversos núcleos talámicos. Como puede observarse en estas células la NA fue capaz de revertir respuestas excitatorias al Glu; este efecto parece ser dependiente del tamaño de la dosis de NA utilizada (ver figura IV.2.8b).



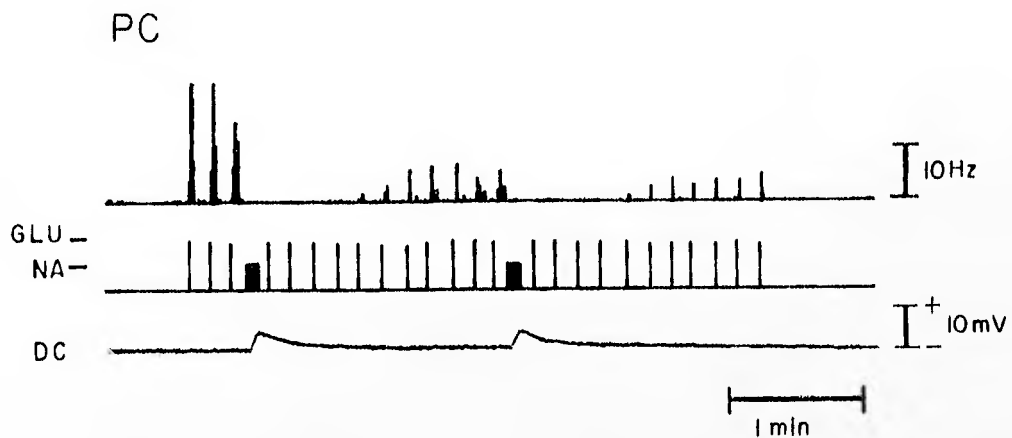
**Figura IV.2.7** Interacción de los efectos de la aplicación tópica de NA y Glu. En esta figura se presentan ejemplos del efecto inhibitorio de la NA sobre la excitación producida por la aplicación de Glu. Estos ejemplos son de células ubicadas en los núcleos talámicos ventromedial (VM), central lateral (CL) y paracentral (PC). Es importante señalar, que el Glu fue aplicado para provocar la actividad de estas células que se caracterizan por sus bajas frecuencias de descarga espontánea. En estos ejemplos, las líneas señalan microinyecciones de Glu y las barras microinyecciones de NA.





**Figura IV.2.8** Interacción de los efectos de la aplicación tópica de NA y Glu. En esta figura se presenta la interacción de los efectos de la aplicación de NA y Glu en células de los núcleos PC (A) y VM (B) talámicos con bajas frecuencias de descarga espontánea. Debe notarse el efecto inhibitorio de la microinyección de NA sobre las respuestas de Glu. En B se presenta además el efecto de 2 dosis diferentes de NA (señaladas por la altura de la barra) sobre respuestas a inyecciones de dosis constantes de Glu, como puede observarse los efectos de la NA parecen ser dependientes del tamaño de la dosis aplicada. Note en estos ejemplos, la doble respuesta producida por el Glu.

Uno de los efectos estudiados en la interacción de Glu y NA fue el curso temporal de la recuperación de los efectos inhibitorios de la NA sobre la aplicación repetida de Glu. Como puede observarse en la figura IV.2.9 las respuestas excitatorias al Glu, se recuperan progresivamente después de haber sido bloqueadas con NA. En esta figura, se presenta el efecto de la microinyección repetida de Glu y el efecto de la inyección de NA sobre las respuestas a las siguientes aplicaciones de Glu. Como puede observarse la respuesta excitatoria de este neurotransmisor se recupera lentamente, probablemente debido a efectos acumulativos de la inyección de NA.

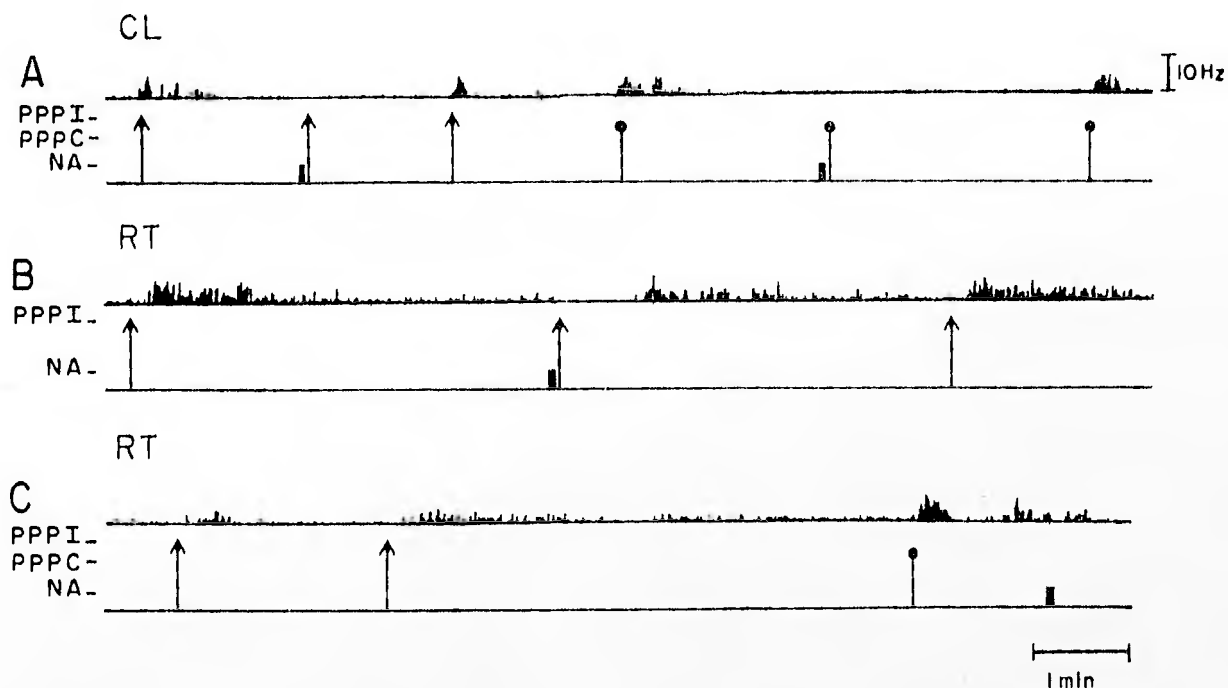


**Figura IV.2.9** Interacción de los efectos de la aplicación tópica de NA y Glu. En esta figura se presenta el efecto de la microinyección de NA (barras) sobre inyecciones a intervalos cortos y constantes de Glu (líneas). Debe observarse, la recuperación progresiva de las respuestas al Glu después de la aplicación de NA.

- Efectos de la Aplicación de NA sobre la Actividad Provocada por la Estimulación Somatosensorial.

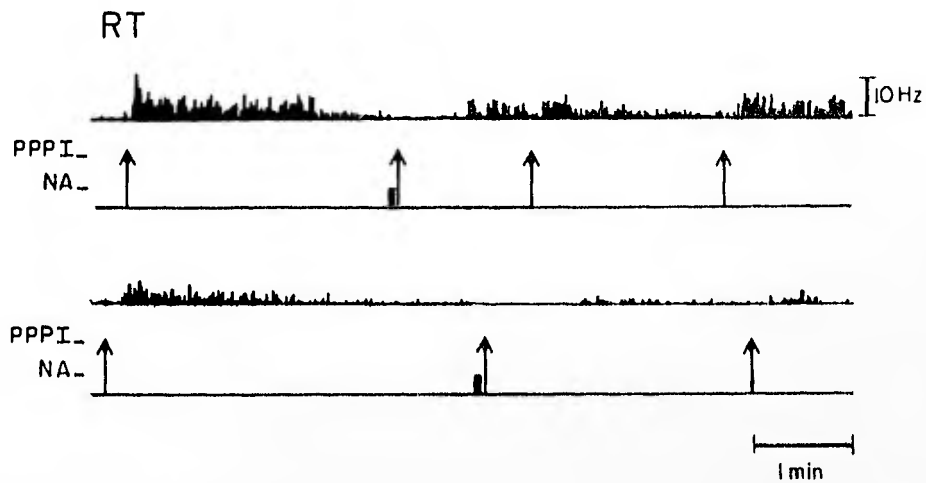
En todos los casos probados la aplicación de NA produjo inhibiciones sobre la actividad provocada por estimulación somatosensorial inocua y nociva (mecánica y térmica), de todos los campos sensoriales identificados en las células de los diferentes grupos talámicos estudiados.

Este efecto se ejemplifica en las figuras IV.2.10 y IV.2.11. En estas figuras, se presentan ejemplos de neuronas talámicas con bajas frecuencias de descarga, que responden con incrementos en su frecuencia de descarga por la aplicación de estimulación nociva en las patas posteriores. Como puede observarse, la microinyección de NA previa a la estimulación somatosensorial produjo en todos los casos decrementos reversibles de las respuestas excitatorias a la estimulación somatosensorial.



**Figura IV.2.10** Efecto de la Aplicación Tópica de NA sobre la Actividad Nociceptiva de Células Talámicas. En esta figura se presentan los efectos inhibitorios de la aplicación de NA sobre las respuestas nociceptivas excitatorias de células de los núcleos talámicos CL y RT. En C, debe notarse el efecto inhibitorio de la aplicación de NA sobre la actividad espontánea de estas células nociceptivas. Las líneas señalan el momento de la aplicación de estimulación nociva y las barras la microinyección de NA.

En la mayoría de células nociceptivas registradas, la aplicación de NA produjo efectos inhibitorios también sobre la actividad espontánea. Este fenómeno se presenta en la figura IV.2.9c, en la que además de las respuestas excitatorias de una célula del RT a la aplicación de estimulación mecánica nociva en la pata posterior ipsilateral o contralateral al área de registro, se presenta el efecto inhibitorio de la aplicación de NA sobre su actividad espontánea.



**Figura IV.2.11**•Efecto de la aplicación tópica de NA sobre la actividad nociceptiva de células talámicas. En esta figura se presentan ejemplos del efecto inhibitorios de la aplicación de NA sobre las respuestas a dolor de una célula ubicada en el núcleo reticulotalámico (RT). Como puede observarse, la aplicación de NA previa a la estimulación nociceptiva es capaz de prevenir, de forma reversible, los incrementos en la frecuencia de descarga producidos por la aplicación de estimulación nociva. Las flechas señalan la aplicación de estimulación nociva y las barras la microinyección de NA.

## Capítulo VI. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de aportar información acerca de los mecanismos neurofisiológicos responsables de los fenómenos de dolor y la analgesia. Específicamente, se presentan datos que confirman la participación de los sistemas neurotransmisores serotoninérgico y noradrenérgico en un mecanismo de modulación capaz de modificar la actividad de áreas tálamicas y corticales, implicadas en el procesamiento de la información referente a los componentes desagradables de la sensación de dolor.

Se han descrito poblaciones de neuronas nociceptivas con características de respuestas similares; las cuales se agrupan en diferentes núcleos talámicos y regiones corticales. De los resultados de estos estudios han surgido propuestas como la de Albe-Fessard y cols. (1985), que relacionan a diferentes núcleos talámicos y a las áreas corticales con las que se conectan en diferentes aspectos de procesamiento nociceptivo. Según la propuesta de estos autores, los núcleos talámicos del complejo VB se relacionan con aspectos de localización del sitio estimulado; el grupo posterior en el reconocimiento de los estímulos y los núcleos IL y submedio en el procesamiento de los componentes emocionales de la sensación.

Como ya se mencionó, este estudio está especialmente dirigido a caracterizar la acción moduladora de la NA y 5-HT sobre la actividad de los núcleos implicados en el procesamiento del componente desagradable de la sensación de dolor; por esta razón se eligieron a los núcleos IL y al área cortical PFCx para estudiar la acción moduladora de estos sistemas neurotransmisores. Se utilizó un sistema de registro de la actividad eléctrica neuronal para caracterizar la actividad espontánea y respuestas nociceptivas de las neuronas del área cortical PFCx y algunos núcleos talámicos. Asimismo, se utilizó un sistema de inyección por presión, que permitió la aplicación tópica de sustancias en el espacio extracelular de las neuronas en registro y se analizaron los efectos de la aplicación de Glu, NA y 5-HT sobre ambos tipos de actividad.

El método utilizado permitió, en primer lugar, determinar de forma confiable las características de la actividad eléctrica espontánea e identificar el tipo de respuestas a la estimulación somatosensorial de las neuronas de los diferentes núcleos estudiados. Esto es importante, ya que permite establecer un parámetro de comparación confiable para determinar los efectos de otras manipulaciones e identificar el tipo de información sensorial que las neuronas de los núcleos estudiados codifican para inferir funciones específicas de procesamiento.

Por otro lado, la posibilidad de aplicar sustancias en el espacio extracelular inmediato de las neuronas registradas, permitió determinar las influencias modulatorias de los sistemas de neurotransmisión glutamatérgico, serotoninérgico y noradrenérgico sobre la actividad de las neuronas de los núcleos estudiados. La posibilidad de aplicar diferentes dosis de estos neurotransmisores permitió manipular sus efectos modulatorios y estudiar con mayor precisión el tipo de influencias que estos sistemas humorales ejercen sobre la actividad neuronal. Así, se identificaron relaciones entre el tamaño de las dosis de NA aplicadas y los efectos sobre la actividad neuronal espontánea y provocada (ver Figuras IV.1.5 y IV.1.7). En los estudios con 5-HT y Glu la posibilidad de regular la dosis de neurotransmisor aplicado fue especialmente útil. En el caso de la 5-HT se identificaron efectos diferenciales de acuerdo con el tamaño de la dosis de 5-HT aplicada (ver Figura IV.1.8); mientras que en los casos en que se utilizó Glu para incrementar la frecuencia de descarga de las células se pudo regular la magnitud de los efectos excitatorios y estudiar los efectos de la NA sobre diferentes niveles de excitabilidad de las células.

Por otra parte, debido a que el sistema de amplificación de señales utilizado contaba con una derivación de corriente directa, se identificaron los efectos de las inyecciones de sustancias sobre el potencial de membrana; lo que nos da indicios acerca del tipo de mecanismo modulatorio de estos sistemas neurotransmisores.

Los resultados del presente estudio, confirmaron las características de actividad espontánea y provocada por estimulación sensorial reportadas previamente para las neuronas de los núcleos analizados. Esto demuestra la participación del área cortical PFCx, especialmente de la región FR2 y de los núcleos talámicos VPM, RT y grupos LAT e IL en el procesamiento de información

nociva, propuesta anteriormente por diversos autores (Albe-Fessard y cols., 1985; Condés-Lara y cols., 1990a; Guilbaud y cols., 1994). Además, se confirmó la influencia inhibitoria de los sistemas neurotransmisores noradrenérgico y serotoninérgico sobre la actividad espontánea y su capacidad para revertir y prevenir la actividad nociceptiva de las células de las regiones estudiadas.

En este estudio se encontró que las respuestas nociceptivas de las neuronas del área cortical PfCx, especialmente la región FR2, se caracterizan por ser heterosensoriales y polimodales, lo que está de acuerdo con lo reportado en los estudios previos de Condés-Lara y cols. (1989b; 1990a) en donde se describen neuronas de la PfCx con respuestas excitatorias a la estimulación mecánica o térmica de intensidades nocivas, aplicada en diferentes regiones corporales.

Es importante considerar los reportes que describen una distribución diferencial de células con características morfológicas específicas en las láminas corticales; características que de acuerdo con estos estudios determinan funciones de procesamiento diferentes para cada lámina cortical (Kelly, 1991; Zilles, 1990a). En este estudio no se encontró ninguna distribución específica de células con campos sensoriales, ni con efectos diferenciales por la aplicación de NA o Glu; lo que sugiere que la actividad de las neuronas en esta área cortical puede ser modificada por la acción de ambos sistemas de neurotransmisión y que la función moduladora de la NA y el Glu actúa sobre las diferentes funciones de transmisión y procesamiento que lleva a cabo la PfCx.

En el tálamo, se identificaron células con respuestas a la estimulación nociceptiva en todos los núcleos estudiados. La proporción de células nociceptivas registradas en estos núcleos talámicos fue mayor que en la PfCx. Y las características de este tipo de respuestas coincidieron también con las reportadas previamente, en las células de los núcleos IL. En el presente trabajo, de acuerdo con lo reportado por Willis (1985), se identificó una baja proporción de células con respuestas somatosensoriales, principalmente a la estimulación de carácter nocivo (Yen y cols., 1989) en los IL. Además, como en el caso de la PfCx, las respuestas de las neuronas de los IL se presentaron por la estimulación de diferentes modalidades aplicadas en campos sensoriales amplios. De hecho la mayoría de las células estudiadas en los IL respondían a la estimulación de más

de una región corporal, este tipo de respuestas han sido también reportadas por Willis (1985) y Condés-Lara y cols. (1989b).

En el núcleo VPM talámico, por el contrario, no se identificaron neuronas con respuestas que codificaran la intensidad y localización de los estímulos, como las reportadas en estudios previos para las células del complejo ventrobasal (Albe-Fessard y cols., 1985; Yen y cols., 1989). Esto se debe probablemente al reducido número de células estudiadas en este núcleo.

Todo esto demuestra la participación de las áreas corticales y talámicas estudiadas en el procesamiento de información nociva. Sin embargo, la mayor proporción de neuronas nociceptivas en el tálamo, así como la marcada diferencia en la duración de este tipo de respuestas registradas en la Pfcx (corta duración) y núcleos talámicos (larga duración) sugieren funciones de procesamiento diferencial para cada una de estas regiones cerebrales.

Es probable que estas diferencias se deban a que en el tálamo converge una gran cantidad de información somatosensorial proveniente de diversos núcleos, lo que determina una función sensorial integrativa mayor que en el caso de la Pfcx. En este sentido, es importante considerar que la Pfcx y en general las áreas frontales de la corteza cerebral, se han relacionado con funciones motoras (Kolb, 1990a) y de procesamiento afectivo (Bancaud y cols., 1976) más que con el procesamiento de estimulación sensorial. Aunque se ha descrito la capacidad de una pequeña proporción de células de la Pfcx, especialmente ubicadas en el área FR2 de Zilles (1990) para codificar estimulación táctil inocua y nociva (Condés-Lara y cols., 1989b; Sánchez-Moreno y Condés-Lara, 1995).

Diversos estudios del grupo en que se ha realizado este trabajo, sugieren que la función sensorial del área cortical Pfcx, esta relacionada con un sistema de control facilitador sobre la actividad espontánea y las respuestas al dolor de los núcleos talámicos implicados en la nocicepción (Waller y Feldman, 1967; Condés-Lara y cols 1991). De acuerdo con esta propuesta, el tálamo esta encargado de recibir información somatosensorial de diversas vías espinales y supraespinales y de integrar y procesar esta información. Entre las influencias que se ejercen sobre el tálamo, se encuentra el control facilitador proveniente de diversas áreas corticales. Este tipo de interacción tálamo-cortical, ha sido



demostrada específicamente entre la Pfcx y el núcleo intralaminar CL por Condés-Lara y cols. (1991), lo que sugiere que esta área cortical esta encargada de ejercer un control modulador específico sobre el procesamiento nociceptivo del CL.

En este sentido, las conexiones entre el circuito formado por la Pfcx y el CL con el sistema límbico (Jones y Leavitt, 1974; Kolb, 1990a; LeDoux y Farb, 1991) aunadas a los reportes que documentan disminuciones en el componente desagradable del dolor tras la lesión del núcleo CL en pacientes con dolor crónico (Jeanmonod, 1993) y a los numerosos estudios que relacionan a la Pfcx con funciones de procesamiento afectivo (Bancaud y cols., 1976) confirman la propuesta de Albe-Fessard y cols. (1985) a propósito de la participación de este circuito cerebral en el procesamiento de este componente de la sensación.

Por otro lado, en el presente estudio el análisis de los efectos de la aplicación tópica de NA y 5-HT demostró la participación de estos sistemas neurotransmisores en la modulación de la actividad espontánea y respuestas a dolor en la Pfcx y los núcleos talámicos estudiados. La determinación de los posibles efectos moduladores de estas sustancias sobre la actividad espontánea, fue difícil debido a las bajas frecuencias de descarga, de estas células en condiciones control. En estos casos, se utilizó la microinyección de Glu o la inyección extracelular de corriente negativa, como manipulaciones para producir incrementos en la frecuencia de descarga y así poder caracterizar la función moduladora de la NA y 5-HT.

En estos experimentos, se demostró que la NA puede revertir o prevenir los incrementos en la frecuencia de descarga producidos tanto por la inyección extracelular de corriente como por la aplicación de Glu. Estas manipulaciones permitieron confirmar la acción inhibitoria de la NA sobre la excitabilidad de las células de la Pfcx y de los núcleos talámicos estudiados. En las células con mayor frecuencia de descarga espontánea, se encontró también que la NA y 5-HT ejercen influencias inhibitorias sobre la actividad espontánea. Además, los efectos de la aplicación de NA sobre las respuestas somatosensoriales de estas células fueron similares a los descritos para la actividad espontánea. Esto es, la NA fue capaz de revertir o prevenir el incremento en la frecuencia de descarga provocado por la aplicación de estimulación somatosensorial.

La acción inhibitoria de la NA demuestra la participación del sistema noradrenérgico en un control modulador sobre las influencias excitatorias que se ejercen sobre las células de la PfCx y núcleos talámicos. Los resultados de este estudio señalan que existe una relación de dependencia entre los efectos inhibitorios y el tamaño de la dosis de NA aplicada. Sin embargo para confirmar este tipo de relación dosis-dependiente se requiere de la evaluación estadística de la relación entre la dosis de neurotransmisor aplicada y la magnitud del efecto modulador. En este estudio esto no fue posible debido a que como se describe en el método, el parámetro que se utilizó como indicador del tamaño de la dosis aplicada fue el tiempo de inyección, el cual además variaba para cada célula dependiendo de variables tales como la cercanía del electrodo con la célula.

Cabe mencionar, que en el caso del Glu fue posible determinar que los efectos excitatorios se producen a través de la depolarización del potencial de membrana, mientras que la acción inhibitoria de la NA se correlaciona con una hiperpolarización de la membrana. Esto, señala la capacidad de la NA para modular la activación provocada por la aplicación de estímulos nociceptivos a través de la hiperpolarización del potencial de membrana. Esto demuestra la participación de este sistema en los mecanismos de analgesia a nivel supraespinal.

En el mismo sentido, se ha demostrado una alta densidad de neuronas noradrenérgicas del LC que proyectan hacia las regiones PfCx y tálamo (Anden, 1966; Role y Kelly 1991). Lo que sugiere que el sistema noradrenérgico tiene una participación en la modulación de la actividad nociceptiva de la PfCx y el tálamo. A este respecto, es importante considerar también la existencia de proyecciones noradrenérgicas del núcleo laterodorsal tegmental a estas regiones talámicas y corticales (Condés-Lara y cols., 1990b), lo que señala la posibilidad de que los efectos moduladores provengan bien del LC o del núcleo laterodorsal tegmental. Es necesario realizar un estudio con la finalidad de separar las influencias de cada una de estas estructuras y así poder determinar de donde provienen la modulación noradrenérgica sobre la nocicepción.

Con respecto a la 5-HT, los estudios preliminares realizados, confirmaron la participación del sistema serotoninérgico en un mecanismo de modulación ascendente que actúa sobre la actividad espontánea de las células de la PfCx. Estos resultados documentan la participación del sistema serotoninérgico en los mecanismos de modulación de la información nociceptiva, propuesta por diversos autores (Sanders y cols., 1980; Condés-Lara, 1978). De la misma forma, las altas concentraciones de serotonina en este núcleo y la proyección de fibras serotoninérgicas a las áreas frontales de la corteza y al tálamo (Andén, 1966; Zilles, 1990; Role y Kelly, 1991) aportan evidencias que señalan a este sistema como participante en la modulación del dolor. Sin embargo, el reducido número de células probadas en este trabajo no permite hacer una caracterización lo suficientemente detallada de la función moduladora de este sistema neurotransmisor; por lo que es necesario continuar este estudio y caracterizar la acción de esta sustancia neurotransmisora sobre la actividad nociceptiva de las neuronas de la PfCx, ampliando este estudio a regiones talámicas. Esto será realizado como parte del trabajo experimental que tengo planeado desarrollar durante mis estudios de maestría.

La demostración de conexiones recíprocas entre los núcleos RD y LC por un lado y de la PfCx y el CL por el otro (Condés-Lara y cols., 1990b), además de la acción inhibitoria de los núcleos RD y LC sobre la actividad espontánea y respuestas a dolor registradas en la PfCx y el CL (Sánchez-Moreno y Condés-Lara, 1995) confirman la participación de sistemas ascendentes en la modulación de la nocicepción. A este respecto, se sabe que el LC y RD reciben información nociceptiva directamente a través de los tractos medulares y también de la PfCx y el CL (Molinari y cols., 1986; Condés-Lara y cols., 1989a; Sara y Herve-Minvielle, 1995; Sánchez-Moreno y Condés-Lara, 1995). Es probablemente mediante estas vías como se produce la activación y regulación de la acción moduladora o analgésica.

La participación de los núcleos RD y LC en funciones de regulación de los ciclos sueño-vigilia (Jacobs y Fornal, 1991) y otros fenómenos atentos (Aston-Jones y Bloom, 1991) sugiere que la acción analgésica de estos núcleos está regulada a través de funciones relacionadas con los niveles de alerta y de conciencia de los organismos. De hecho, se han demostrado variaciones en las respuestas a estimulación somatosensorial dependientes de variaciones en los

niveles de conciencia de los organismos. Condés-Lara y cols. (1980), encontraron variaciones en la percepción de los estímulos nocivos en la pulpa dental, que se correlacionan con el nivel de atención y somnolencia de los sujetos. En este sentido, se conoce también la dificultad de los sujetos que experimentan sensaciones de dolor para conciliar el sueño. De hecho, uno de los indicadores de mejoría en patologías que se acompañan de dolor es que los pacientes reporten buena calidad y cantidad de sueño.

A este respecto, se ha demostrado la participación de las neuronas serotoninérgicas del RD en la regulación del ciclo sueño-vigilia y en la modulación de diversas funciones fisiológicas entre las que se encuentra la analgesia (Jacobs y Fornal, 1991). Así como, la capacidad de las neuronas noradrenérgicas del LC para codificar la estimulación sobresaliente y por tanto su participación en los fenómenos atentos que se relacionan con las respuestas a estímulos estresantes (Aston-Jones y Bloom, 1981). En este mismo sentido, debe considerarse también la proyección del sistema reticular activador ascendente (ampliamente relacionado con funciones de alerta) a los núcleos talámicos y corticales.

Todo esto sugiere, que la acción analgésica del RD se relaciona con la regulación del ciclo sueño-vigilia; es decir, la modulación de las respuestas nociceptivas del RD depende de las variaciones en los niveles de conciencia que ejerce este núcleo. Mientras que el LC activa un mecanismo de analgesia paralelo al incremento en el nivel de alerta que produce la estimulación nociceptiva. Este tipo de mecanismo, debe estar relacionado con el sistema de filtración sensorial descrito por Hernández-Peón. Es decir, la estimulación nociva activa los mecanismos de alerta en los que participa el sistema reticular activador ascendente, el LC y RD entre otras estructuras. Como parte de las reacciones del RD y LC a este tipo de estimulación se activan las respuestas analgésicas con la finalidad de regresar al equilibrio los sistemas de respuesta sensorial de los organismos.

Los estudios que describen las respuestas inhibitorias de neuronas serotoninérgicas del RD a la estimulación nociva (Sanders y cols., 1980) y los que reportan una gran actividad de estas neuronas durante la vigilia y la supresión de actividad durante los reflejos de orientación (Jacobs y Fornal, 1991)

sugieren que el mecanismo fisiológico de la función analgésica del RD consiste en una influencia inhibitoria constante del RD sobre la Pfcx y CL. Este mecanismo de inhibición constante; se suprime durante la aplicación de estimulación nociva, dando así lugar a la activación de las estructuras responsables de la generación de las respuestas a dolor. Por otra parte, el incremento en la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC por la aplicación de estimulación nociva (Aston-Jones y Bloom, 1991), indica que el mecanismo de modulación del LC sobre la Pfcx y CL, se activa por la presencia de estimulación nociva.

Es interesante señalar que tanto las respuestas excitatorias del RD como las inhibitorias del LC; son seguidas de un período en el que la actividad de las neuronas es contraria a la que caracteriza las respuestas nociceptivas de estos núcleos. Es decir, en el caso de las neuronas serotoninérgicas del RD la inhibición que produce la estimulación nociva es seguida por un incremento temporal de la actividad (Jacobs y Fornal, 1991); mientras que en el caso de las neuronas noradrenérgicas del LC, se observa una marcada disminución temporal posterior al incremento que se produce por la estimulación nociva (Aston-Jones y Bloom, 1991). Esto señala la capacidad de los núcleos RD y LC para codificar tanto el inicio como la terminación de la estimulación nociva, así como la existencia de sistemas de regulación de la actividad de estos núcleos implicados en la modulación del dolor. El hecho de que la actividad de las neuronas mencionadas no regrese inmediatamente al nivel basal, puede interpretarse como que el sistema nociceptivo mantiene una "ventana de memoria" temporal de la estimulación que recibe.

El tipo de mecanismo propuesto para los sistemas de modulación supraespinal del dolor; coincide con el funcionamiento de los mecanismos descritos a nivel periférico y espinal. El sistema nociceptivo parece captar la información somatosensorial a través de mecanismos inespecíficos ubicados en la periferia y la envían a la médula espinal. A nivel de la médula espinal, las fibras gruesas y delgadas interactúan afectando la actividad del sistema de compuerta de la SG; la cual modula los patrones de entrada de las células de transmisión en la médula espinal. De acuerdo con la teoría de Melzack y Wall (1965) cuando no hay estimulación somatosensorial las fibras delgadas están activas y mantienen el sistema de compuerta abierta. En estas circunstancias la aplicación de

estimulación capaz de activar a las fibras gruesas produce la activación de las células de transmisión y favorece la instalación del sistema inhibitorio de la SG. Si se incrementa la intensidad de la estimulación, se incrementa la actividad de las fibras delgadas y por tanto se facilita la actividad de las células de transmisión.

Asimismo, la actividad de ciertas estructuras cerebrales actúa directamente sobre sistemas descendentes de modulación que regulan la actividad del sistema de compuerta y por tanto de la transmisión nociceptiva. Entre las regiones supraespinales más relacionadas con esta función están la SGP, rafé medio, rafé magnus y LC; los cuales ejercen influencias inhibitorias directas sobre los centros de procesamiento nociceptivo a nivel de la médula espinal (Murphy y Behbehani, 1993; Guilbaud y cols., 1994; Wang y Naki, 1994). Además de estos sistemas, existen los sistemas de modulación ascendente dependientes del RD y LC descritos en el presente trabajo. Los cuales actúan modulando el procesamiento supraespinal de información nociva a través de la activación de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico respectivamente. Seguramente la acción de los núcleos RD y LC es capaz de modificar la actividad del resto de los mecanismos a nivel espinal y periférico promoviendo modificaciones en el procesamiento nociceptivo asociadas con las variables cognitivas, emocionales y afectivas que procesan.

De acuerdo con lo descrito hasta el momento, es posible producir efectos analgésicos tanto a través de la manipulación de mecanismos descendentes de modulación como de mecanismos ascendentes. Una de las mayores ventajas de la técnica utilizada en el presente estudio es que a diferencia de los estudios de lesión y estimulación de estructuras, permite analizar los sistemas ascendentes de modulación de la nocicepción, sin afectar los sistemas descendentes. Esto es importante debido a que en los estudios que utilizan otras técnicas, especialmente la estimulación, frecuentemente se afectan estructuras que se conectan con ambos sistemas de modulación (ascendente y descendente).

Por último, las interacciones entre las diferentes vías de transmisión somatosensorial y las estructuras encargadas del procesamiento nociceptivo, permiten explicar las variaciones en las respuestas nociceptivas asociadas a cambios en las condiciones del medio ambiente y los fenómenos de sensibilización y habituación. Ya que el hecho de que las estructuras

responsables del procesamiento de las respuestas nociceptivas, reciban información acerca del resto de estímulos que afectan a los organismos permite una selección del tipo de respuestas más adecuada para cada situación de estimulación.

Además, si se considera la gran cantidad de estructuras a nivel espinal y supraespinal que interactúan para la generación y modulación de las respuestas a dolor pueden también ser explicados parcialmente los fenómenos de dolor crónico en donde el sistema nociceptivo pierde la proporción entre la estimulación del medio y la magnitud de las respuestas a dolor.

En este sentido, el presente trabajo aporta conocimientos sobre los mecanismos supraespinales responsables de la analgesia; los cuales podrían ser utilizados como medida terapéutica en casos de dolor crónico. De acuerdo con los resultados obtenidos proponemos que la manipulación de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico que actúan modulando la actividad de la Pfcx y el CL puede ser utilizada para disminuir o abolir los componentes desagradables del dolor en los casos en que se presenta de forma injustificada o crónica. Esta manipulación de acuerdo con la evidencia presentada dejaría intactos los componentes de localización y discriminación en estos pacientes y así los sujetos quedarían habilitados para seguir respondiendo a las futuras estimulaciones nociceptivas.

## Capítulo VI. BIBLIOGRAFÍA

- Akil, H. y Mayer, D.J. (1972) Antagonism of Stimulation Produced Analgesia by p-CPA, a Serotonin Synthesis Inhibitor. Brain Research, 44:692-697.
- Albe-Fessard, D., Berkley, K.J., Kruger, L., Ralston, H.J. y Willis, W. D. (1985) Diencephalic Mechanisms of Pain Sensation. Brain Research Reviews 9:217-296.
- Andén, N. E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larsons, K., Olson, L. y Ungerstedt, U. (1966) Ascending Monoamine Neurons to the Telencephalon and Diencephalon. Acta Physiologica Scandinava, 67:313-326.
- Andersen, E. (1986) Periaqueductal Gray and Cerebral Cortex Modulate Responses of Medial Thalamic Neurons to Noxious Stimulation. Brain Research, 375:30-36 .
- Aston-Jones, G. y Bloom, F.E. (1981) Norepinephrine-Containing Locus Coeruleus Neurons in Behavig Rats Exhibit Pronounced Responses to Non-Noxious Enviromental Stimuli. The Journal of Neuroscience, 1/8:887-900.
- Bancaud, J., Talairach, J., Geier, S., Bonis, A., Trottier, S. y Manrique, M. (1976) Manifestations Comportementales Induites par la Stimulation du Gyrus Cingulaire Antérieur chez L'Homme. Revue Neurologique, 132:705-724 .
- Beecher, H.K. (1959) Measurement of Subjective Responses. Oxford University Press, Nueva York.
- Benabid, A.L., Henriksen, S.J., Mc Ginty, J.F. y Bloom, F.E. (1983) Thalamic Nucleus Vento-Postero-Lateralis Inhibits Nucleus Parafascicularis Response to Noxious Stimuli Through a Non-Opioid Pathway. Brain Research, 280:217-231.
- Bennet, G.J. (1994) Chronic Pain Due to Peripheral Nerve Damage: An Overview En: Fields, H.L. y Liebeskind, J.C (Eds) Progress in Pain Research and Managment, Vol. 1 Ed. IASP Press, Seattle.
- Bentivoglio, M., Macchi, G. y Albanese, A. (1981) The Cortical Projection of the Thalamic Intralaminar Nuclei, as Studied in Cat and Rat with the Multiple Fluorescent Retrograde Tracing Technique. Neuroscience Letters, 26:5-10.



- Besson, J.M. y Chaouch, A. (1987) Peripheral Mechanisms of Nociception. Physiological Reviews, 67:67-186.
- Bodnar, R., Paul, D. y Pasternak, G. W. (1991) Synergistic Analgesic Interactions between the Periaqueductal Gray and the Locus Coeruleus. Brain Research, 558:224-230.
- Burgess, P. R. y Perl, E. R. (1967) Myelinated Afferent Fibers Responding Specifically to Noxious Stimulation of the Skin. Journal Physiol Lond., 190:541-562.
- Cervero, F. y Laird, J. M. A. (1991) One Pain or Many Pains? A New Look at Pain Mechanisms. News in Physiological Science. 6:267-273.
- Cervero, F. y McRitchie, H.A. (1983) Effects of Neonatal Administration of Capsaicin on Several Nociceptive Systems of the Rat. En: Bonica, J.J. y cols. (Eds.) Raven Press, N.Y., Advances in Pain Research and Therapy, 5.
- Cesaro, P., Mann, M.W., Moretti, J.L., Defer, G., Roualdès, B., Nguyen, J.P. y Degos, J.D. (1991) Central Pain and Thalamic Hiperactivity: a Single Photon Emission Computarized Tomographic Study. Pain, 47:329-336.
- Coggeshall, R. E., Applebaum, M. L., Fazen, M, Stubbs, T.B. y Sykes, M. T. (1975) Unmyelinated Axons in Human Ventral Roots, A Possible Explanation for the Failure of Dorsal Rhizotomy to Relieve Pain. Brain, 98:157-166.
- Condés-Lara, M. (1978) Estimulación Nociceptiva Experimental. Tesis de Licenciatura en Psicología, Universidad Nacional Autonoma de México. México, .
- Condés-Lara, M., Calvo, J. M. y Fernandez-Guardiola, A. (1981) Habituation to Bearable Experimental Pain Elicited by Tooth Pulp Electrical Stimulation. Pain, 11:185-200.
- Condés-Lara, M., Omaña-Zapata, I., León-Olea, M. y Sánchez-Alvarez, M. (1989a) Dorsal Raphe Neuronal Responses to Thalamic Centralis Lateralis and Medial Prefrontal Cortex Electrical Stimulation. Brain Research, 499:141-144.

- Condés-Lara, M., Omaña-Zapata, I., León-Olea, M. y Sánchez-Alvarez, M. (1989b) Dorsal Raphe and Nociceptive Stimulations Evoke Convergent Responses on the Thalamic Centralis-Lateralis and Medial Prefrontal Cortex Neurons. Brain Research, 499:145-152.
- Condés-Lara, M., León-Olea, M., Sánchez-Alvarez, M. y Omaña-Zapata, I. (1990a) Nocicepción: Participación de un Mecanismo Modulador a Nivel Talámico y Cortical. Revista del Dolor, 2:4-18.
- Condés-Lara, M., León Olea, M., Sánchez Álvarez, M. y Omaña Zapata, I. (1990b) Mesencephalic Projections to the Thalamic Centralis Lateralis and Medial Prefrontal Cortex: A WGA-HRP study. Brain Research, 509:321-324.
- Condés-Lara, M., Omaña-Zapata, I. y Talavera, E. (1991) Facilitating Action of Medial Prefrontal Cortex upon the Noxious Thermally-Evoked Responses in Thalamic Centralis Lateralis Nucleus. Journal of Physiology, 85:188-194.
- Condés-Lara, M., Sánchez-Moreno, R. M. y Omaña-Zapata, I. (1996) Cortical Facilitatory Action on Centralis Lateralis Thalamic Activity During the Development of Carragenin-Produced Inflammation. Archives of Medical Research (aceptado para publicación).
- Davis, K. D., Meyer, R. A. y Campbell, J.N. (1993) Chemosensitivity and Sensitization of Nociceptive Afferents that Innervate the Hairy Skin of Monkey. Journal of Neurophysiology 69:1071-1081.
- De Konick, Y. y Henry, J.L. (1989) Bombesin, Neuromedin B y Neuromedin C Selectively Depress Superficial Dorsal Horn Neurons in the Cat Spinal Cord. Brain Research 498:105-117.
- Descartes, R. (1664) L' Homme. Traducido por Foster, M. Lectures of the History of Physiology during the 16th, 17th and 18th Centuries. Cambridge University Press,.
- Dray, A y Perkins, M. (1993) Bradykinin and Inflammatory Pain. Trends in Neural Science 16:3
- Fields, H.L. (1987) Pain. Mc Graw-Hill, N.Y. 354p.

- Foster, R. W. y Ramage, A.G. (1981) The Action of some Chemical Irritants on Somatosensory Receptor of the Cat. Neuropharmacology 20:191-198.
- Goldscheider, A. (1894) Über den Schmerz: Physiologischer und Klinischer Hinsicht. Berlin: Hirshwald
- Guilbaud, G., Benoist, J.M., Condés-Lara, M. y Gautron, M. (1993) Further Evidence for the Involvement of Sml Cortical Neurons in Nociception: Their Responsiveness at 24 hr after Carragenin-induced Hyperalgesic Inflammation in the Rat. Somatosensory and Motor Research, 10/3:229-244, .
- Guilbaud, G., Bernard, J.F. y Besson., J.M. (1994) Brain Areas Involved in Nociception and Pain. En Wall, P.D. y Melzack, R. (Eds.) Textbook of Pain. Churchill Livingstone.
- Hardy, P. y Haigler, H.J. (1985) Prefrontal Influences upon the Midbrain: A Possible Route for Pain Modulation. Brain Research, 339:285-293.
- Head, H. (1920) Studies in Neurology. London. Oxford University Press, vol. 2.
- Heller, P. H., Green, P.G., Tanner, K.D., Miao, F.J. y Levine, J.D. (1994) Peripheral Neural Contributions to Inflammation En: Fields, H.L. y Liebeskind, J.C. (Eds.) Progress in Pain Research and Management, Vol. 1 Ed. IASP Press, Seattle.
- Hernández-Peón, R., Scherrer, H. y Jouvét, M. (1969) Modification of Electric Activity in Cochlear Nucleus during Attention in Unanesthetized Cats. En Gross, C.G. y Zeigler, H.P. (Eds.) Readings in Physiological Psychology Neurophysiological Sensory Processes Harper y Romm.
- Jacobs, B.L. y Fornal, C.A. (1991) Activity of Brain Serotonergic Neurons in the Behaving Animal. Physiological Reviews, 43/4:563-574.
- Jeanmonod, D., Magnin, M. y Morel, A. (1993) Thalamus and Neurogenic Pain: Physiological, Anatomical and Clinical Data. Neuroreport 4:475-478.
- Jessell, T. M. y Kelly, D. D. (1991b) Pain and Analgesia. En Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (Eds.) Principles of Neural Science. Elsevier Science Publishing. Nueva York 385-399p.

- Jones, E.G. y Burton, H. (1974) Cytoarchitecture and Somatic Sensory Connectivity of Thalamic Nuclei other than the Ventrobasal Complex in the Rat. Journal of Comparative Neurology, 154:395-432.
- Jones, E. G. y Leavitt, R. Y. (1974) Retrograde Axonal Transport and the Demonstration of Non-Specific Projections to the Cerebral Cortex and the Striatum from Thalamic Intralaminar Nuclei in the Rat, Cat and Monkey. Journal of Comparative Neurology, 154:349-378.
- Kaitz, S. S. y Robertson R.T. (1981) Thalamic Connections with Limbic Cortex. II. Thalamocortical Projections. The Journal of Comparative Neurology, 195:527-545.
- Kayser, V. y Guilbaud, G. (1984) Further Evidence for Changes in the Responsiveness of Somatosensory Neurons in Arthritic Rats: A Study of the Posterior Intralaminar Region of the Thalamus. Brain Research, 323:144-147.
- Kelly, J. P. The Neural Basis of Perception and Movement. En: Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (Eds.) Principles of Neural Science, Nueva York.
- Kocher, L., Anton, F., Reeh, P. W. y Handwerker, H. O. (1987) The Effect of Carrageenan-Induced Inflammation on the Sensivity of Unmyelinated Skin Nociceptors in the Rat. Pain, 29:363-373.
- Kolb, B. (1990a) Organization of the Neocortex of the Rat En Kolb, B y Tees, R (Eds.) The Cerebral Cortex of the Rat. Bradford Book Massachusetts p. 21.
- Kolb, B. (1990b) Prefrontal Cortex. En Kolb, B y Tees, R (Eds.) The Cerebral Cortex of the Rat. Bradford Book Massachusetts p. 437.
- Lanerolle, N.C. y LaMotte, C.C. (1983) Ultrastructure of Chemical Defined Neurons System in the Dorsal Horn of the Monkey. I. Substance P Immunoreactivity. Brain Research 274:61-49.
- Lang, E., Novak, A., Reeh, P. y Handwerker, H.O. (1990) Chemosensitivity of Fine Afferents from the Rat Skin In Vitro. Journal of Neurophysiology 63:887-901.
- LeDoux, J. E. y Farb, C. R. (1991) Neurons of the Acoustic Thalamus that Project to the Amygdala Contain Glutamate. Neuroscience Letters, 134:145-149.

- Leijon, G., Boivie, J. y Johansson, I. (1989) Central Post-Stroke Pain- Neurological Symptoms and Pain Characteristics. Pain, 36:13-25.
- Lewis, T. (1981) Pain. Mc Millan Press, Londres 192p.
- Lindvall, O., Bjorklund, A., Nobin, A. y Stenevi, U. (1974) The Adrenergic Innervation of the Thalamus Revealed by Glycoxilic Acid Fluorescence Method. Journal of Comparative Neurology, 154:317-348.
- Livingstone, W.K. (1943) Pain Mechanisms. McMillan, New York.
- Ma, W., Peschanski, M. y Ralston, H. J. (1987) Fine Structure of the Spinothalamic Projections to the Central Lateral Nucleus of the Rat Thalamus. Brain Research, 414:187-191.
- Martin, J.H. y Jessell, T.M. (1991) Anatomy of the Somatic Sensory System En: Kandel, E.R. Schwartz, J.H. y Jessell, T. M. (Eds.) Principles of Neural Science. Nueva York.
- Melzack, R., Wall, P.D. y Weisz, A.Z. (1963) Masking and Metacontrast Phenomena in the Skin Sensory System. Experimental Neurology 8:35-46.
- Melzack, R y Wall, P. (1965) Pain Mechanisms: A New Theory. Science 150:3699. .
- Melzack, R y Wall, P. (1989) Le Défi de la Douleur. Edisem, Canada.
- Melzack, R. (1992) Miembros Fantasma. Investigación y Ciencia..
- Merskey, H. y Bogduk, N. (1994) Classification of Chronic Pain. International Association for the Study of Pain, Seattle.
- Meyer, R.A, Campbell J.N y Raja, S.N. (1994) Peripheral Neural Mechanisms of *Nociception*. En Wall, P.D. y Melzack, R. (Eds.) Textbook of Pain. Churchill Livingstone.
- Molinari, M., Bentivoglio, M., Minciacchi, D., Granato, A. y Macchi, G. (1986) Spinal Afferents and Cortical Efferents of the Anterior Intralaminar Nuclei: an Anterograde-Retrograde Tracing Study. Neuroscience Letters, 72:258-264.
- Mountcastle, V. B. y Powell, T..P. (1969) Neural Mechanism Subserving Cutaneous Sensibility, with special reference to the role of Afferent Inhibition in Sensory Perception

and Discrimination. En Gross, C.G. y Zeigler, H.P. (Eds.) Readings in Physiological Psychology Neurophysiological Sensory Processes Harper y Rom.

- Mountcastle, V.B. (1980) Medical Physiology. C.V. Mosby, St. Louis, M.O..

- Müller, J. (1842) Elements of Physiology. Taylor

- Murphy, A. Z. y Behbehani, M. M. (1993) Role of Norepinephrine in the Interaction Between the Lateral Reticulate Nucleus and the Nucleus Raphe Magnus: An Electrophysiological and Behavioral Study. Pain, 55:183-193.

- Nafe, J.P. (1929) A Quantitative Theory of Feeling. J. Gen Psychol. 2:199-210.

- Noordenbos, W. (1959) Pain. Elsevier Press. Amsterdam.

- Olpe, H.R., Glatt, A., Lazlo, J. y Schellenberg, A. (1980) Some Electrophysiological and Pharmacological Properties of the Cortical Noradrenergic Projection of the Locus Coeruleus of the Rat. Brain Research, 186:9-19.

- Paxinos, G. y Watson, Ch. (1982) The Rat Brain in Stereotactic Coordinates. Academic Press.

- Pavlov, I.P. (1927) Conditioned Reflexes. Milford, Oxford.

- Pearson, J., Brandeis, L. y Cuello, C. (1982) Depletion of Substance P-containing Axons in Substantia Gelatinosa of Patients with Diminished Pain Sensitivity. Nature, 295:61-63.

- Peyron, R., García-Larrea, L., Deiber, M. P., Cinotti, L., Convers, P., Sindou, M., Mauguière, F. y Laurent, B. (1995) Electrical Stimulation of Precentral Cortical Area in the Treatment of Central Pain: Electrophysiological and PET Study. Pain, 67:275-286.

- Price, D. D., Mao, J. y Mayer, D. J. (1994) Central Neural Mechanisms of Normal and Abnormal Pain States. En Fields, H. L. y Liebeskind, J. C. (Eds.) Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle.

- Radja, F., Laporte, M., Daval, G., Verge, D., Gozlan, H. y Hamon, M. (1991) Autoradiography of Serotonin Receptor Subtypes in the Central Nervous System. Neurochemistry, 18:1-15.

- Reader, T. A., Ferron, A., Descarries, L. y Jasper, H. H. (1979) Modulatory Role for Biogenic Amines in the Cerebral Cortex: Microiontophoretic Studies. Brain Research, 160:217-229.
- Reigle, T. (1985) Increased Brain Norepinephrine Metabolism Correlated with Analgesia Produced by the Periaqueductal Gray Injection of Opiates. Brain Research, 338:155-159.
- Rexed, B. (1952) The Cytoarchitectonic Organization of the Spinal Cord in the Cat. Journal of Comparative Neurology, 96:415-495.
- Reynolds, D.V. (1965) Surgery in the Rat During Electrical Analgesia Induced by Focal Brain Stimulation. Science, 164:444-445.
- Robertson, R. T. y Kaitz, S. S. (1981) Thalamic Connections with Limbic Cortex. I. Thalamocortical Projections. The Journal of Comparative Neurology, 195:501-525.
- Role, L. W., Kelly, J. P. (1991) The Brain Stem: Cranial Nerve Nuclei and the Monoaminergic Systems. En: Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (Eds.) Principles of Neural Science, Nueva York.
- Rosza, A.J. y Ochoa, R.W. (1982) Density and Organization of Free Nerve Endings in the Corneal Epithelium of the Rabbit. Pain 14:105-120.
- Sakai, K., Touret, M., Salvert, D., Leger, L. y Jouvet, M. (1977) Afferent Projections to the Cat Locus Coeruleus as Visualized by the Horseradish Peroxidase Technique. Brain Research, 119:21-41.
- Samanin, R., Gumulka, W. y Valzelli, L. (1970) Reduced Effects of Morphine in Midbrain Raphe Lesioned Rats. European Journal of Pharmacology, 10:339-343.
- Samanin, R. y Valzelli, L. (1971) Increase of Morphine-Induced Analgesia by Stimulation of the Nucleus Raphe Dorsalis. European Journal of Pharmacology, 16:298-302.
- Sánchez-Moreno R. M. y Condés-Lara, M. (1995) Efectos de la Estimulación Eléctrica del Núcleo Locus Coeruleus sobre la Actividad Espontánea y Provocada por Estimulación Nociceptiva en la Corteza Prefrontal Medial y el Núcleo Central Lateral Talámico. XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Querétaro, Qro.

- Sanders, K.H., Klein, C.E., Mayer, T.E., Heym, Ch. y Handwerker, H.O. (1980) Differential Effects of Noxious and Non-Noxious Input on Neurones According to the Location in Ventral Periaqueductal Grey or Dorsal Raphe Nucleus. Brain Research, 186:83-97.
- Saporta, S. y Kruger, L. (1987) The Organization of Thalamocortical Relay Neurons in the Rat Ventrobasal Complex Studied by the Retrograde Transport of Horseradish Peroxidase. Journal of Comparative Neurology, 174:187-208.
- Sara, S. J. y Hervé-Minvielle, A. (1995) Inhibitory Influence of Frontal Cortex on Locus Coeruleus Neurons. Proceedings of the National Academy Science 92:6032-6036.
- Sawynock, J. y Reed, A. (1989) Lesions to Ascending Noradrenergic and Serotonergic Pathways Modify Antinociception Produced by Intracerebroventricular Administration of Morphine. Neuropharmacology, 28:141-147.
- Sherrington, C. S. (1947) En: Paperbaum The Integrative Action of the Nervous System. Yale University Press Nueva York p. 413.
- Simone, D.A. y Ochoa, J. (1991) Early and Late Effects of Prolonged Topical Capsaicin on Cutaneous Sensibility and Neurogenic Vasodilatation in Humans. Pain 47:285-294.
- Sinclair, D. C. (1955) Cutaneous Sensation and the Doctrine of Specific Nerve Energies. Brain 78.
- Spanos, N. P. (1986) Hypnotic Behavior: A social Psychological Interpretation of Amnesia, Analgesia and Trance Logic. The Behavioral and Brain Sciences, 9:449-502.
- Sternbach, R. A. (1968) Pain: A Psychophysiological Analysis. Academic Press, New York.
- Stone, T. W. (1985) Microiontophoresis and Pressure Ejection, Wiley-Interscience, Londres.
- Talbot, J. D., Marrett, S., Evans, A. C., Meyer, E., Bushnell, M. A. y Duncan, G. H. (1991) Multiple Representations of Pain in Human Cerebral Cortex. Science, 251:1355-1358.
- Turk, D.C. y Rudy, T.E. (1986) Assessment of Cognitive Factors in Chronic Pain: A Worthwhile Enterprise? Journal of Consulting and Clinical Psychology 54/6:760-768.



- Vogt, L. J., Vogt, B.A. y Sikes, R. W. (1992) Limbic Thalamus in Rabbit: Architecture, Proyections to Cingulate Cortex and Distribution of Muscarinic Acetylcholine GABA A and Opioid Receptors. Journal of Comparative Neurology, 319:205-217.
- Von Frey, M. (1895) Beitrage zur Sinnesphysiologie der Haut III. En: Mitteilung K. (Ed.) Saechsische Gesellschaft der Wissenschaften. Berichte ueber die Verhandlung des Mathematisch Physikalischen Klasse. 47:166-184.
- Wall, P. D. y Sweet, W. H. (1967) Temporary Abolition of Pain in Man. Science, 155:108-109.
- Wall, P. D., Merrill, E. G. y Yaksh, T. L. (1979) Responses of Single Units in Laminae 2 and 3 of Cat Spinal Cord. Brain Research, 160:245-260.
- Waller, H. J. y Feldman, S.M. (1967) Somatosensory Thalamic Neurons: Effects of Cortical Depression. Science, 157:1074-1077.
- Wang, Q.P. y Nakai, Y. (1994) The Dorsal Raphe: An Important Nucleus in Pain Modulation. Brain Research Bulletin, 34/6:575-585.
- Waterhouse, B. D. y Woodward, D. J. (1980a) Interaction of Norepinephrine with Cerebrocortical Activity Evoked by Stimulation of Somatosensory Afferent Pathways in the Rat. Experimental Neurology, 67:11-34.
- Waterhouse, B. D., Moises, H. C. y Woodward, D.J. (1980b) Noradrenergic Modulation of Somatosensory Cortical Neuronal Responses to Iontophoretically Applied Putative Neurotransmitters. Experimental Neurology, 67:30-49.
- Wedell, G. (1955) Somesthesia and the Chemical Sense. Annual Review of Psychology, 6.
- Willis, W.D. (1985) The Pain System. Karger, Paris 346p.
- Woolf, C. J. (1994) The dorsal Horn: State-Dependent Sensory Processing and the Generation of Pain. En: Wall, P.D. y Melzack, R. (Eds.) Textbook of Pain Churchill Livingstone, London.

- Yaksh, T. L. (1979) Direct Evidence tha Spinal Serotonin and Noradrenalin Terminals Mediate the Spinal Antinociceptive Effects of Morphine in the Periaqueductal Gray. Brain Research, 160:180-185.
- Yaksh, T. L. y Malmberg, A. B. (1994) Central Pharmacology of Nociceptive Transmmission. En: Wall, P.D. y Melzack, R. (Eds.) Textbook of Pain Churchill Livingstone. London.
- Yasphal, K., Wright, D.M. y Henry, J.L. (1982) Substance P Reduces Tail-Flick Latency: Implications for Chronic Pain Syndromes. Pain 14:155-167.
- Yen, Ch.T., Fu, T. Ch. y Chen, R.Ch. (1989) Distribution of Thalamic Nociceptive Neurons Activated from the Tail of the Rat. Brain Research, 498:118-122.
- Zilles, K. (1985) The Cortex of the Rat. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Zilles, K. (1990a) Anatomy of the Neocortex: Citoarchitecture and Myeloarchitecture. En: Kolb, B y Tees, R (Eds.) The Cerebral Cortex of the Rat. Bradford Book Massachusetts p. 77.
- Zilles, K., Wree, A y Dausch, N.D. (1990b) Anatomy of the Neocortex: neurochemical Organization En: Kolb, B y Tees, R. (Eds.) The Cerebral Cortex of the Rat. Bradford Book Massachusetts p. 113.