

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE PSICOLOGIA



ESTIMULACION NOCICEPTIVA
EXPERIMENTAL

T E S I S
Que Para Obtener el Título de:
LICENCIADO EN PSICOLOGIA
P r e s e n t a

MIGUEL CONDES LARA

México, D. F.,

Abril 1978



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Esta tesis se realizó con el trabajo y el esfuerzo de muchas personas. Quisiera agradecer especialmente al Dr. Augusto Fernández-Guardiola, quien dirigió esta tesis y al Dr. José María Calvo, con quienes colaboré en la realización de los trabajos experimentales e influyeron de manera determinante en mi formación académica. Reconozco los esfuerzos de todos los integrantes de la Unidad de Investigaciones Cerebrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en donde se realizaron los trabajos experimentales.

.....y aún si tuvierais dos vidas, éstas no serían suficientes.
¡Que vuestro trabajo y vuestras investigaciones constituyan por siempre vuestra pasión

I. P. Pavlov.

Discurso a la juventud

I N D I C E

PAG.

INTRODUCCION.

1

CAPITULO I

TEORIAS SOBRE LA INTEGRACION SENSORIAL.

5

1. Teoría de la especificidad.

1.1 Teoría de Müller de "Las energías nerviosas específicas".

1.2 Teoría de Max von Frey.

2. Teoría de los "Patrones".

3. Teoría de la "Interacción Sensorial".

4. Teoría del "Control Central de la Transmisión Aferente".

5. Teoría del "Control de Entrada o de la Compuerta".

CAPITULO II

PSICOFISIOLOGIA Y ANATOMIA DE LAS VIAS QUE CONDUCCEN LA 18
INFORMACION NOCICEPTIVA.

1. Procesos de percepción.

2. Distinción entre la percepción y la reacción al dolor.
3. Conducción de la información nociceptiva
4. Hallazgos neurofisiológicos.
 - 4.1. Unidades receptoras periféricas.
 - 4.1.1. Fibras aferentes que responden únicamente a estimulación nociva de la piel.
 - 4.1.1.1. Unidades nociceptivas con axones mielinizados.
 - 4.1.1.2. Unidades nociceptivas con axones amielínicos.
 - 4.1.1.3. Nociceptores polimodales.
 - 4.1.1.4. Mecanorreceptores de alto umbral.
 - 4.1.2. Fibras aferentes que responden a estímulos nociceptivos y no nociceptivos.
 - 4.1.3. Fibras aferentes que responden a estímulos aplicados en tejido no cutáneo.
 - 4.1.3.1. Estructuras subcutáneas.
 - 4.1.3.2. Músculo esquelético.
 - 4.1.3.3. Membranas mucosas.
 - 4.1.3.4. Cornea y pulpa dental.
5. Conexiones sinápticas de las aferentes nociceptivas.
 - 5.1. Células nociceptivas específicas.
 - 5.2. Localización de otras células específicas.
 - 5.3. Células que responden a estímulos nociceptivos y no nociceptivos.
6. Neuronas que transmiten a centros superiores.
 - 6.1. Vías espino-reticular y espino talámica.

- 6.2 Vías poli-sinápticas.
- 7. Otras vías ascendentes que llevan impulsos nociceptivos.

CAPITULO III

ALGUNAS TECNICAS DE ESTUDIO EN LA VALORACION DEL
DOLOR Y DE EFECTOS ANALGESICOS EN EL HOMBRE.

50

- 1. Isquemia.
- 2. Estimulación cutánea.
- 2.1. Estimulación térmico-cutánea.
- 3. Estimulación eléctrica de la pulpa dental.

CAPITULO IV

TRABAJO EXPERIMENTAL EN EL GATO.

60

- 1. Antecedentes.
- 2. Hipótesis de trabajo.
- 3. Material y método.
- 4. Procedimiento.
- 5. Resultados.
- 6. Discusión.

CAPITULO V

TRABAJO EXPERIMENTAL EN EL HOMBRE.

74

1. Antecedentes.
2. Hipótesis de trabajo.
3. Material y método.
4. Procedimiento.
5. Resultados.
6. Discusión.

CONCLUSIONES.

117

RESUMEN.

119

BIBLIOGRAFIA.

121

INTRODUCCION.

El dolor es una experiencia común en los humanos y parece estar restringida al reino animal.

Al avanzar en la escala zoológica las manifestaciones del dolor son más importantes. Considerando al dolor, como se plantea en esta tesis, una modalidad sensorial mas, vemos que en la evolución filogenética otras modalidades sensoriales alcanzan una gran perfección y capacidad de transmisión de información en los vertebrados. Por ejemplo, es notable la capacidad de percibir sustancias químicas a distancia por los escualos, la visión a distancia de las aves predadoras y la visión nocturna de los felinos.

En el hombre, además, la experiencia del dolor se complica al asociarse con la idea de la muerte y con componentes socio-culturales que modulan sus manifestaciones.

A pesar de la importancia del dolor, como parte de la actividad mental, como elemento relacionado con los niveles de conciencia del hombre y con la capacidad de desencadenar una conducta emotiva, es notorio el hecho de la falta de programas dedicados a este tema en las Escuelas y Facultades de Psicología y Medicina.

El estudio del dolor se realiza fregmentariamente a través de sub-especialidades, siendo evidente la

falta de personal entrenado específicamente en este problema, en las áreas de Psicología Clínica y otras ciencias de la salud.

Como he señalado, el dolor en el hombre tiene un importante componente emocional y afectivo, además de ocupar en una forma imprecisa una parte importante de la memoria. A estas características subjetivas se unen una serie de signos fisiológicos y manifestaciones conductuales que constituyen la respuesta al dolor.

En la presente tesis se estudia la posibilidad de establecer medidas del dolor a través de la relación dolor subjetivo-respuesta al dolor. Dentro del concepto dolor subjetivo se analiza tanto el umbral al dolor como la intensidad de este; en cuanto a las respuestas al dolor, estamos todavía en vías de detectar cuales son las más específicas y cuya variabilidad concuerde más con la variabilidad de la sensación subjetiva. En la sección de métodos se describen cuales fueron las variables fisiológicas seleccionadas.

Se ha reconocido que el dolor es útil como una llamada de alarma cuando la integridad del organismo esta en peligro, pero esta utilidad no se puede reconocer en el momento en que el dolor perdura durante largo tiempo, poniendo al sujeto que lo padece, en un desajuste físico y mental, que llega a influir en los individuos que lo rodean. Ejemplos claros son la causalgia, el miem-

bro fantasma, así como el dolor crónico que acompaña a algunas enfermedades.

De cualquier manera, el síntoma del dolor cumple con el propósito de advertir al individuo y, al ser verbalizado, ayuda para los propósitos de diagnóstico clínico.

El dolor crónico, es el síntoma de las enfermedades que más incapacita al individuo y esto constituye un problema económico a nivel mundial, debido a los costos de hospitalización y medicamentos, servicios de salud, disminución de la productividad, etc. Y lo más importante es el costo en términos de sufrimiento humano.

En los últimos años las investigaciones sobre el dolor han progresado, debido en especial al avance que han experimentado las ciencias bio-médicas: la neurofisiología, con los sistemas de amplificación y la introducción de los micro-electrodos ha hecho evidente la complejidad de los sistemas sensoriales, pudiéndose distinguir células nerviosas que responden a estímulos nociceptivos (Rexed, 1952; Bessou y Perl, 1969; Mosso y Kruger, 1973; Kitahata, Mc Allister y Taub, 1973), la identificación de estas células y de las fibras mielínicas y amielínicas, o con una delgada capa de mielina, que son responsables de la conducción de los estímulos

dolorosos, ha sido posible por el advenimiento de la microscopia de alta resolución. De la misma manera la neuroquímica a contribuido identificando las sustancias que son responsables de la transmisión sináptica o bien las características de las sustancias que son liberadas en el lugar donde se aplica el estímulo nociceptivo (Lindahl, 1974).

Este avance ha hecho posible un análisis crítico de las teorías del dolor, por el que se han modificado o se han creado nuevas teorías.

Estas teorías merecen ser revisadas debido a que cada una ha sido formulada en base de observaciones de hechos reales y válidos, siendo esta la primera parte del presente trabajo, en donde también se describen las estructuras anatómicas, de las vías nerviosas del dolor.

En la segunda parte se describen métodos experimentales para producir dolor, cuantificando los estímulos nociceptivos y las respuestas al dolor en el hombre. Finalmente en la parte experimental se intenta establecer una relación entre estas dos variables, utilizando métodos de computación de respuestas evocadas, registros electroencefalográficos y de fenómenos autónomos, así como escalas no paramétricas, en las que se valoran las respuestas subjetivas al dolor.

C A P I T U L O

I

I) TEORIAS SOBRE LA INTEGRACION SENSORIAL.

Brevemente se exponen los aspectos mas reveladores de algunas de las teorías enfocadas a la explicación de la percepción dolorosa.

1.- Teoría de la Especificidad.

La teoría de la especificidad, propone que un sistema específico para el dolor transporta el mensaje de los receptores, hasta centros en el cerebro.

La primera descripción de la teoría fue aportada por Descartes (1644), que pensaba que el sistema del dolor era un canal directo de la piel hasta el cerebro. En este sistema, por ejemplo, una flama depositaba partículas que viajaban a través de él, hasta dar la señal de alarma.

Esta teoría tuvo un primer cambio con el surgimiento de la fisiología como ciencia experimental. Los fisiólogos de esta época, se preguntaban ¿Como separar las diferentes cualidades de las sensaciones? y ¿Cuáles son las bases de estas diferencias?.

Fue Johannes Müller el primero en señalar que las cualidades de la experiencia estan directamente relacionadas con las propiedades de las vías sensoriales.

1.1.- Teoría de Müller de las Energías Nerviosas Específicas.

La contribución mas importante de Müller (1842), para comprender los procesos sensoriales, fué postular que el cerebro unicamente recibe información acerca de los eventos externos a través de vías nerviosas específicas, por las que puede viajar cualquier tipo de información sensorial, siendo mas bajo el umbral para que una fibra se active cuando recibe el estímulo de la modalidad sensorial que siempre ha conducido.

Müller no pudo precisar si las diferentes cualidades de las sensaciones, eran debidas a propiedades específicas de la energia inherente en los nervios sensoriales, o bien debida a propiedades que estaban relacionadas con los centros en el cerebro a donde llegaban las vías nerviosas.

Al final del siglo XIX, era aparente que el impulso nervioso tenía las mismas propiedades en todos los nervios sensoriales y por lo tanto, se concluía que la cualidad de la sensación era dada por la proyección de las vías sensoriales en la corteza cerebral.

De esta manera, Müller señalaba que las sensaciones somestésicas eran función de un solo sistema sensorial.

Todo esto, hizo que las investigaciones se dirigieran a los centros cerebrales a donde llegaban las vías sensoriales; el lugar mas estudiado, fue la corteza

cerebral, estableciéndose los primeros mapas de proyección sensorial que habrían de ser mas tarde confirmados y mejor delimitados mediante la técnica de los potenciales provocados (Adrian, 1941).

DuBois Reymond, fisiólogo de esta época, proponía que si pudiésemos conectar el nervio auditivo a la corteza visual y viceversa, veríamos sonidos y oiríamos luces.

En la actualidad sabemos que este concepto de centros corticales no es excluyente de otras areas de integración, ya que experimentos hechos en primates subhumanos demuestran que se pueden percibir sonidos en ausencia de la corteza auditiva (Neff, 1961) y percibir imagenes borrosas y contornos sin la corteza visual, aunque este hecho no es extrapolable al cerebro humano.

1.2.- Teoría de Max von Frey.

Entre 1894 y 1899, von Frey publicó una serie de artículos en los cuales proponía una teoría de la sensibilidad cutánea, apoyada en tres consideraciones basicas:

La primera fué que Volkman, señalaba que habfa propiedades específicas en los nervios para cada cualidad de la sensibilidad cutánea. Estos hechos hicieron que von Frey propusiera que existian cuatro modalidades en la sensibilidad cutánea: Tacto, frio, calor y dolor. Cada una con un centro específico de proyección cerebral, responsable de la sensación apropiada.

La segunda consideración, era que von Frey describía que en la piel existía un dispositivo especial para la localización de cada modalidad de la sensibilidad cutánea, y la tercera consideración se basaba en el desarrollo que en esta época, tuvieron las técnicas histológicas. Los anatomistas, usando sustancias químicas tiñeron rebanadas de tejido cutáneo, describiendo los bulbos terminales de Krause, los corpúsculos de Pacini, de Meissner, los órganos terminales de Ruffini, las terminaciones nerviosas libres y las terminaciones que rodean al folículo piloso.

A partir de estas tres consideraciones von Frey, razonaba lo siguiente; si las terminaciones libres son las más comunes y el dolor se puede producir en cualquier lugar, las terminaciones libres son los receptores del dolor; de la misma manera, si los corpúsculos de Meissner se encuentran en mayor cantidad en la yema de los dedos de la mano, estos son los receptores al tacto.

También concluyó, que los bulbos terminales de Krause eran los receptores del frío y los órganos terminales de Ruffini para el calor.

Por todo lo anterior, se realizaron una serie de experimentos (revisados por Bishop, 1946) con la finalidad de mostrar que existe una relación entre el tipo de receptor, el tamaño de la fibra y la cualidad de la experiencia. Esta idea ha sido objeto de una controversia, debido a que Weddell (1955) y Sinclair (1955) mostraron que en la córnea y

en el pabellón auditivo, donde únicamente existen terminaciones libres se pueden tener las sensaciones de tacto, frío y calor, además de dolor.

El concepto de von Frey de cuatro modalidades para la sensibilidad cutánea ha sido criticado por numerosos autores (Livingston, 1943; Hebb, 1949; Weddell, 1955; Sinclair, 1955).

Las dimensiones de las percepciones somestésicas nunca han sido determinadas experimentalmente, debido a la inhabilidad del psicólogo para describir las diferentes cualidades sensoriales al estimular la piel (Titchener, 1920).

La existencia de una serie de evidencias clínicas; como el miembro fantasma doloroso, la causalgia y las neuralgias, proporcionan una refutación al concepto de "líneas directas" en el marco de la teoría de la especificidad.

Por ejemplo:

- a) Lesiones quirúrgicas en la periferia y en el sistema nervioso central no han tenido éxito para aliviar estos dolores permanentes.
- b) La presencia de estímulos no dolorosos como el tacto y la vibración pueden desencadenar el dolor y algunas veces el dolor sobreviene espontáneamente, sin aparente estímulo que lo desencadene.
- c) El dolor puede extenderse impredeciblemente a partes del cuerpo no relacionadas con la patología existente.

2).- TEORIA DE LOS PATRONES.

Goldscheider (1894), que inicialmente estaba de acuerdo con la teoría de von Frey, fue el primero en proponer que la intensidad del estímulo y la existencia de una sumación central eran los factores determinantes en la percepción del dolor. Esta propocisión fue influenciada por los estudios patológicos de Naunyn (1889) sobre la tabes dorsal. La tabes dorsal es un padecimiento doloroso que sufren los enfermos de neurosifilis en los estados avanzados, y se caracteriza por una inflamación seguida de degeneración de las raíces dorsales de la médula espinal: una de las consecuencias es la sumación espacial y temporal de los estímulos somáticos, para producir dolor. (Noordenbos, 1959).

La teoría del patrón o sumación de Goldscheider propone que un patrón específico de impulsos nerviosos produce dolor al efectuarse una sumación de los impulsos sensoriales de la piel en las células del cuerno dorsal, de acuerdo con esto, el dolor es el resultado de la descarga de las células cuando estas exceden un nivel crítico como resultado de la excesiva estimulación de los receptores.

La teoría de los patrones propuesta por Weddell (1955) y Sinclair (1955) está basada en la sugerencia de Nafe (1934) en la que todas las sensibilidades cutáneas son producto de la sumación espacial y temporal de los impulsos nerviosos, mas que de la transmisión a través de rutas específicas para cada modalidad.

Dicha teoría propone que todas las terminales nerviosas son parecidas y que el patrón del dolor es producido por la intensa estimulación de receptores inespecíficos; esta teoría adolece de la falta de una explicación satisfactoria para el dolor, ya que ignora las evidencias fisiológicas acerca del alto grado de especialización de las fibras y receptores. Debido a que esta teoría hace énfasis en la su-
mación espacial y temporal a nivel medular, también se le ha llamado teoría de los patrones periféricos, con la finalidad de diferenciarla de los conceptos expresados por Livingston (1943), al analizar el miembro fantasma doloroso, la causal-
gia y las neuralgias, en la que propone la existencia de cir-
cuitos reverberantes a nivel medular, los cuales pueden gene-
rar señales con estímulos no nociceptivos, que a un nivel
central son interpretados como dolorosos. Al referirse al
miembro fantasma, Livingston señala que la actividad genera-
da por las neuronas del cuerno dorsal en la médula espinal
puede propagarse hacia las neuronas del cuerno lateral y
ventral, produciendo manifestaciones autónomas y musculares
del miembro, como sudoración y movimientos bruscos del muñon.

3). Teoría de la Interacción Sensorial.

Esta teoría se deriva de la existencia de un sis-
tema de fibras de conducción rápida el cual inhibe sináptica-
mente la transmisión del mensaje doloroso a través de un sis-
tema de fibras lentas. Estos dos sistemas han sido identifi-

cados con varios nombres, epicrítico y protopático (Head, 1920), rápido y lento (Bishop, 1946), filogenéticamente nuevo y antiguo (Bishop, 1959).

Bishop y col. (1958) al estimular el nervio radial en humanos encontraron que se pueden evocar selectivamente las siguientes sensaciones; al activarse las fibras A se produce la sensación de tacto, la activación de las fibras A delta y C producen dolor.

Si bloqueamos la conducción de las fibras C, el dolor es como un golpe agudo, localizado y breve, de manera tal, que podemos suponer que las fibras C son responsables del dolor difuso y duradero (Torebjork y Hallin 1973).

4).- Teoría del "Control Central de la Transmisión Aferente".

Esta teoría fue enunciada por Hernández-Peón (1955) y sus antecedentes son los trabajos de Arduini y Arduini (1954), quienes demostraron que la Formación Reticular se deprime por la administración de anestésicos y los trabajos de Hagbarth y Kerr (1954), en que señalan que la estimulación de ciertas estructuras centrales puede bloquear los componentes post-sinápticos de los impulsos aferentes que llegan a las astas posteriores de la médula espinal. Las estructuras centrales que deprimen la información en las sinápsis sensoriales de la médula espinal incluyen: la parte anterior del girus Cingulo, la formación reticular bulbar y del cerebro medio, así como la porción anterior del vermis en el cerebelo.

Así mismo, las funciones sensoriales visuales, auditivas y las que viajan por la vía esplácnica visceral, pueden ser deprimidas por la estimulación de la Formación Reticular. Hernández-Peón (1955) señaló que el principal problema era saber en que circunstancias fisiológicas estos mecanismos reguladores son activados, como sucede en los procesos de habituación y de atención. Experimentalmente se ha demostrado (Hernández-Peón, 1955) que la habituación a un estímulo auditivo lleva a la desaparición de la reacción de despertar y a la disminución progresiva del potencial auditivo en el núcleo coclear dorsal. Estos fenómenos de habituación desaparecen en la anestesia y por destrucción del tegmentum del tronco cerebral.

También se puede demostrar que un estado de alerta causado por un estímulo auditivo, disminuye las respuestas del cuerpo geniculado lateral producidas por la estimulación fónica. Este autor sugiere, la posibilidad de que la Formación Reticular Mesencéfalica actúe como regulador de las funciones sensoriales, pudiendo esto ayudar a comprender la forma en que el sistema nervioso regula la percepción sensorial.

5).- Teoría del Control de Entrada o de la Compuerta.

Propuesta por Melzack y Wall (1965), básicamente describe un mecanismo neural en las astas dorsales de la medula espinal que actúa como compuerta, la cual puede incrementar o decrementar el influjo de impulsos nerviosos

de las fibras periféricas al sistema nervioso central (SNC). "La estimulación somática esta sujeta a la modulación de la compuerta, antes de que se produzca la percepción o las respuestas al dolor".

El grado con que la compuerta puede modular la transmisión sensorial depende de la actividad en las fibras de grueso calibre (A alfa) y las de pequeño calibre (A delta y C), además de las influencias descendentes cerebrales. De manera tal, que cuando la cantidad de información que pasa a través de la compuerta excede un nivel crítico, se activarían ciertas áreas neuronales responsables de la experiencia y de la respuesta al dolor.

Las fibras gruesas y delgadas llegan a las células de la sustancia gelatinosa de Rolando (lámina 2 y 3) excitando las primeras e inhibiendo las segundas; estas células actuarían de manera inhibitoria sobre las células de la lámina 5, que son las células transmisoras a otras estructuras dentro del S.N.C. Las fibras de pequeño calibre actuarían abriendo la compuerta al inhibir a las células de la sustancia gelatinosa, y las fibras gruesas tendrían el efecto opuesto.

Los axones de las células de la sustancia gelatinosa inhiben el arribo de información hacia las células transmisoras en dos formas: inhibición presináptica sobre las fibras gruesas y delgadas, bloqueando los impulsos nerviosos antes de su arribo a las células transmisoras, o bien decre-

mentando el nivel de excitabilidad de las células transmisoras a través de una acción posináptica sobre estas células.

(Fig. I-1).

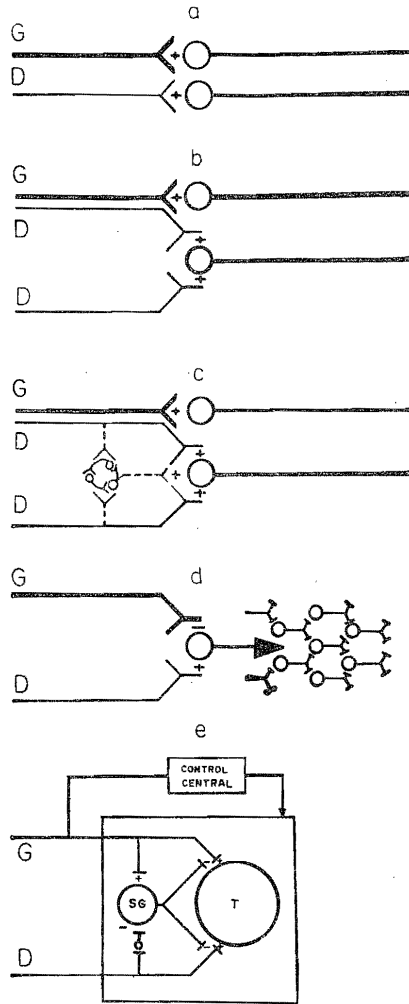


Fig. I-1 Representación esquemática de las teorías de la integración sensorial: a) Dibujo que representa la teoría de la especificidad de von Frey, en donde los impulsos viajan separadamente a través de vías específicas a los centros cerebrales. (G) Fibras de grueso calibre, (D) fibras delgadas

- b) Teoría de la sumación de Goldscheider, en que se muestra la convergencia de fibras delgadas a nivel del cuerno dorsal de la médula espinal.
- c) Modelo que representa la teoría de los circuitos reverberantes propuesto por Livingston.
- d) Teoría de la interacción sensorial de Noordenbos (1959) en donde las fibras gruesas son inhibitorias y las fibras delgadas excitadoras de las neuronas encargadas de la transmisión central.
- e) Representación de la teoría del control de entrada propuesta por Melzack y Wall, se señala el papel que pueden ejercer estructuras centrales en la modulación del control de entrada de estímulos, (control central). A nivel de la sustancia gelatinosa (SG) llegan las fibras gruesas y delgadas, y de la excitación o inhibición depende la información que llega a la neurona transmisora (T).

NOTA: LAS FIGURAS DE CADA CAPITULO SE
ENCUENTRAN AL FINAL DEL MISMO.

CAPITULO

II

II) PSICOFISIOLOGIA Y ANATOMIA DE LAS VIAS QUE CONDUCE
LA INFORMACION NOCICEPTIVA.

1). PROCESOS DE PERCEPCION.

Los llamados sistemas sensoriales constan de un receptor, sobre el cual actúan las variaciones físicas o químicas y una vía sensorial centrípeta, que conduce la información del receptor hasta la corteza cerebral. A través de esta vía viaja la información de un tipo dado de modalidad sensorial. Esta información es codificada por el receptor y analizada e interpretada por el Sistema Nervioso Central. Entonces, es cuando por la vía centrífuga se lleva a cabo la función motora eferente, estando esta encaminada principalmente a buscar la fuente de estimulación o rechazarla. Cuando la fuente de estimulación es rechazada generalmente se debe a la alta intensidad de los estímulos o a que tienden a alterar la estructura del organismo o por que estos poseen un significado particular aprendido.

Ahora bien, se deben tener en cuenta dos leyes fundamentales dentro de la percepción sensorial.

La primera; la ley de Weber y Fechner (1834, 1860) que establece la relación entre el estímulo y la sensación, "la sensación es logarítmicamente proporcional al estímulo que la produce, además de ser mas firme la sensación cuando un número mayor de modalidades sensoriales intervienen".

La segunda ley es la de Müller (1842) ya comentada en párrafos anteriores, y nos habla de las energías nerviosas específicas; dice que una vía sensorial puede conducir cualquier tipo de información sensorial, pero es mas bajo el umbral para que esta vía se active con la aplicación del estímulo de la modalidad sensorial que siempre ha conducido.

La llegada de los impulsos es analizada por el Sistema Nervioso Central como una sensación, y, si en ese momento existe un grado de atención suficiente y la información de la modalidad sensorial es lo bastante firme e integrada, podemos hablar de percepción.

Para el hombre no existe problema en definir y describir sus sensaciones, siempre que su grado de conciencia no esté alterado.

Ahora bien, normalmente las percepciones son referidas con las características de los estímulos que las producen, pero esta identificación del estímulo no es siempre posible en el caso del dolor; ya que no puede expresarse verbalmente si no es con grandes dificultades y utilizando un proceso consciente o inconsciente de comparación. Así, un sujeto dira: "siento algo parecido como si me pincharan con alfileres" o bien "siento como si me tocaran con algo que quema",

etc. aunque en ninguno de los casos pueda definir la sensación dolorosa como tacto o calor simplemente (Noordenbos, 1959).

2). DISTINCION ENTRE LA PERCEPCION Y LA REACCION AL DOLOR.

El dolor ha sido definido como una experiencia que parece estar limitada al reino animal. Es probablemente uno de los mecanismos sensoriales mas desarrollados y mas antiguos, ya que es importante como una señal de peligro o daño a la integridad del organismo.

La respuesta conductual al dolor, que se sucede con diversas latencias a la aplicación del estímulo nociceptivo, (cambios autónomos, reflejos de evitación) tiende a suprimir la fuente de estimulación nociceptiva.

El control del dolor es un serio problema clínico, debido a que no existe un método confiable para la valoración cuantitativa del dolor; además el que lo padece tiene una privada y personal experiencia, variando en ocasiones, la localización e irradiación, lo que dificulta el descen- mascarar el origen de la patología que lo produce.

Existen diversas variedades de dolores como los que provienen de los músculos, tejidos y articulaciones. Por ejemplo: en el estómago probablemente por la sensibilidad a la temperatura, puede haber tanto una sensación de quemázon como dolorosa.

Desde los primeros años de vida aprendemos a estimar la intensidad de las sensaciones, para que un estímulo que nos produce dolor pueda ser evitado. Por ejemplo: la primera experiencia de cuando nos quemamos, nos enseñará a reconocer una sensación de calor como peligrosa, mucho antes de que el dolor se inicie. Muchas reacciones que alguna vez se han asociado con el dolor, serán evocadas por cualquier sensación asociada con esta experiencia.

La intensidad del estímulo que apenas produce una sensación dolorosa, bajo condiciones controladas, se llama umbral al dolor. El dolor es único en el sentido de que diferentes métodos de estimulación lo pueden provocar, por ejemplo, el dolor superficial puede ser reproducido por calor, piquetes, agentes químicos, etc. el dolor profundo puede ser reproducido por métodos eléctricos o mecánicos. El único requisito para su estudio es que el método que lo produzca sea determinado por un estímulo cuya fuerza y duración sea controlada y medida.

Para determinar el umbral al dolor, la respuesta verbal de un sujeto instruido es una evidencia de que el umbral al dolor se ha alcanzado.

Se debe enfatizar que el dolor es una experiencia perceptual o sensación y no solo una reacción muscular o glandular, estando de acuerdo en que los dos componentes (percepción y reacción) están muy asociados. El reporte verbal ha sido efectivo para medir el umbral al dolor y las reacciones

musculares también han mostrado ser parámetros de confianza en la evaluación de los estímulos dolorosos, pero existe una gran variabilidad tanto en el umbral como en las respuestas, dependiente del estado emocional, de atención o aprensión del sujeto que experimenta el dolor (Hardy, Wolff, Goodell y Stevens, 1946).

Los estímulos que son dolorosos, generalmente inician potentes respuestas de retiro o evitación. Además, el dolor es peculiar entre las sensaciones en el sentido de que va acompañado de un fuerte componente emocional. La información transmitida por los sentidos especiales puede evocar, secundariamente, emociones agradables o desagradables, dependiendo en gran parte de la experiencia previa, pero el dolor solo posee un "efecto intrínseco" desagradable.

3). CONDUCCION DE LA INFORMACION NOCICEPTIVA.

El mecanismo receptor del dolor cutáneo está probablemente contenido en un arreglo plexiforme de fibras nerviosas con terminaciones libres, que es localizable en la piel y otros tejidos.

Las ramificaciones de las fibras nerviosas y terminaciones libres pueden también servir a otras modalidades sensoriales. Cuando se pregunta cual es el receptor para el dolor, vemos que no hay un acuerdo; en la piel, lo que existen según algunos autores son zonas para la

recepción del dolor (Strughold, 1924). Estas zonas, al ser vistas en el microscopio no presentan una morfología determinada, como la que presentan los receptores encapsulados y esto según este autor, no permite una correlación con la sensibilidad al dolor, en una parte determinada de tejido.

Por otro lado, Achelis (1936) demostró que en la córnea, donde solo hay terminaciones libres, pueden presentarse sensaciones táctiles. Estudios posteriores de Weddell y col. (1941-1960); Hagen y col. (1953); y Kantner (1957) han demostrado que se pueden percibir varias cualidades sensitivas donde solo existen terminaciones libres, como en la córnea (Dele y Weddell, 1959) o en el pabellón auditivo (Weddell y Sinclair, 1953), lugares donde se percibe dolor, presión, frío y calor.

Estos hechos plantearon que, posiblemente, "no hay base morfológica que apoye la teoría de la especificidad sensitiva de los receptores periféricos, para las distintas modalidades sensitivas" (Weddell, Palmer y Palie, 1955).

El dolor se transmite por dos tipos de fibras nerviosas, la conducción rápida por los axones "A" Delta que son mielinizados (delgados) y la conducción lenta por las fibras "C", que son amielínicas; parece ser que los impulsos que viajan por las fibras "A" alfa (gruesas) que llegan antes al cuerno posterior de la médula, inhiben

la sensación desagradable evocada por los estímulos que viajan por las fibras "C" de conducción más lenta. Esto explicaría al no intervenir este mecanismo, la sensación tan dolorosa que producen algunas lesiones de origen central como las lesiones de la médula, o la sensación desagradable secundaria a las lesiones del tronco cerebral y del tálamo (Melzack y Wall, 1955). Debiendo aclararse que no es posible producir dolor en el cerebro, excepto en las proyecciones centrales de las vías sensoriales.

Los impulsos dolorosos somáticos y viscerales entran al tronco cerebral y a la médula espinal por las raíces posteriores, hacen sinápsis con una neurona secundaria y cruzan al lado opuesto hacia los haces espino-talámicos, que ascienden hasta el bulbo, protuberancia y mesencéfalo, donde las fibras delgadas se separan para hacer sinápsis con las células de la formación reticular y alcanzar la porción medial del tálamo. Las fibras más gruesas continúan sin interrupción para terminar en los núcleos ventral posterior lateral y medial del tálamo, siendo esta una estructura polisensorial importante en la percepción del dolor, ya que las lesiones quirúrgicas de la corteza cerebral hacen que el dolor continúe siendo percibido, aunque pobremente localizado, hecho que más adelante discutiremos.

Las fibras "A" y las fibras "C" tienen diferentes lugares de conexión sináptica en la sustancia gelatinosa de Rolando, en las astas posteriores de la médula espinal. El hecho importante es que las fibras "A", más directas, mono-

sinápticas, tendrían un efecto inhibitor sobre los impulsos transmitidos por las lentas fibras "C", que además siguen una cadena polisináptica a lo largo de la zona de Lissauer o fascículo dorsolateral, que contiene finas fibras amielínicas.

La presencia de dos tipos de fibras nerviosas en la conducción del dolor, explica la observación fisiológica de que existen dos tipos de dolor. Un estímulo doloroso causa una sensación aguda, localizada y rápida, seguida de una sensación dolorosa, difusa, desagradable y mas durarera. Estas dos sensaciones son llamadas indistintamente dolor rápido y lento o primer y segundo dolor. Mientras más lejos del encéfalo se aplique el estímulo, nociceptivo mayor es la separación temporal de los dos componentes.

Fueron Edinger (1889) y Spiller (1905) quienes demostraron que las vías del dolor estaban localizadas en la porción antero-lateral de la médula espinal. En esta columna se han sido descrito varios sistemas aferentes, por ejemplo, el fascículo espino-talámico ventral y lateral y el fascículo espino tectal.

Todos estos fasciculos están presentes a lo largo de las columnas anterior y lateral de la médula espinal y se pueden seccionar cuando se practica una cuidadosa cordotomía, interrumpiedo así estas vías que tienen relación con la transmisión de los impulsos dolorosos. También existe una organización en la columna anterolateral para

rentes niveles del mesencéfalo; encontrándose correlación entre la zona lesionada y las áreas que perdían la sensibilidad al dolor.

Desde el mesencéfalo las fibras del tracto espino-talámico llegan al núcleo ventral posterior del tálamo. Estas fibras no terminan en ninguno de los núcleos adyacentes, ni van hacia la parte anterior del tálamo.

Hay evidencias anatómicas que sugieren que las fibras del tracto espino-talámico terminan en un dispositivo típico dentro del tálamo. En general, aquellas fibras de las partes caudales del cuerpo terminan en la porción lateral del núcleo ventral posterior, mientras que aquellas fibras que provienen de las extremidades superiores, así como las de la cara, terminan en la parte medial del núcleo ventral posterior del tálamo (Walker, 1943).

Por otro lado, la experiencia clínica comprueba esta orientación segmental en el tálamo. Pero el número de fibras que se han degenerado en el tálamo, después de una cordotomía, es muy reducido comparado con las fibras degeneradas en la columna antero-lateral, en la médula espinal. El área cortical que recibe los impulsos dolorosos está presumiblemente en relación con la proyección cortical del núcleo ventral posterior, que recibe los tractos espino-talámicos.

La proyección cortical del núcleo ventral posterior en los primates subhumanos y en el hombre, es predominantemente, sobre la circunvolución post-central. Existe en esta proyección una organización especial tal, que aquellas fi-

bras de la porción medial del núcleo ventral posterior, terminan en la parte baja del área cortical somestésica; aquellas de la porción lateral del núcleo termina en la región paracentral y las fibras de la porción central del núcleo ventral posterior terminan en la porción intermedia de la circunvolución post-central o somestésica. La identificación de esta proyección es el resultado de los trabajos de investigación de Foerster (1936) y Penfield (1937).

El núcleo ventral posterior del tálamo, además de tener una proyección cortical, posee numerosas conexiones con los núcleos talámicos adyacentes: pulvinar y núcleo medial, así como fibras que llegan al hipotálamo. A través de estas vías los impulsos pueden, eventualmente, alcanzar una amplia parte de la corteza cerebral, ya sea ipsilateral o bien contralateral. Existe otra vía por la cual los impulsos nociceptivos pueden ser transmitidos al hipotálamo. Es la llamada vía de las fibras espino-tectales y neuronas secundarias en el tectum y pre-tectum.

Esta descripción de las vías anatómicas que siguen los impulsos originados por los estímulos nociceptivos en el sistema nervioso central, constituye la base anatomofuncional por la cual el dolor es apreciado, si existe un nivel de conciencia apropiado. Aunque para entender el mecanismo por el cual el dolor es percibido, es necesario entender los mecanismos de integración (facilitación e inhibición) que lleva a cabo el sistema nervioso central, teniendo en cuenta que a través de estos mecanismos un impulso que contiene la información del dolor llega a la corteza cerebral, o bien es

las fibras centrípetas que provienen de las diferentes neuronas a lo largo de la médula espinal. (Foerster y Gagel, 1932; Walker, 1940). Esta sistematización anatómica también fue demostrado clínicamente por Hyndnan (1939).

En 1941, Weaver y Walker seccionaron a diversos niveles la médula espinal en el mono, la cual al ser histológicamente analizada mostró, por el método de Marchi, lesiones degenerativas a nivel inferior y superior de la oliva bulbar.

Esta localización está confirmada por los reportes clínicos de Schwartz y O'Leary (1941 y 1942), que seccionaron el tracto espino-talámico a nivel de la oliva inferior para eliminar el dolor, "la lesión en la oliva inferior del lado derecho evitaba la sensación de dolor al picar con un alfiler en la extremidad izquierda. A medida que la lesión era mas profunda se encontraba un aumento contralateral de la insensibilidad al dolor, además de que la sensación de tacto no se alteraba". Estos mismos resultados han sido encontrados por White (1941).

El tracto espino-talámico después de pasar por la protuberancia llega a nivel del mesencéfalo. Walker (1942 y 1943), realizó las pruebas clínicas y anatómicas con las cuales confirma el paso de fibras encargadas de llevar la información del dolor hasta el mesencéfalo, en su camino hacia el tálamo. Las experiencias se realizaron en animales a los cuales se lesionó el tracto espino-talámico, a dife-

inhibido en niveles subcorticales.

Se debe señalar, que el dolor no es conscientemente apreciado si se efectúa una sección de la vía sensorial en cualquier área que esté situada por abajo del tálamo.

Siendo válido decir que la conciencia del dolor se integra a partir de las estructuras en o por arriba del tálamo, puesto que una lesión por arriba de la protuberancia, por ejemplo, eliminará la apreciación del dolor producido por la estimulación periférica (Russel, 1931; Dogliotti, 1938).

Sin embargo, la plasticidad del sistema nervioso es tan grande que, cuando el estímulo nociceptivo persiste, el dolor suele reaparecer (White 1969).

4. Hallazgos Neurofisiológicos.

En esta sección se examina la organización y propiedades de las neuronas que tienen relación con la sensación dolorosa, sin considerar la reacción que produzca esta información.

4.1. Unidades Receptoras Periféricas.

Se han denominado unidades receptoras a aquellas células nerviosas, que están encargadas de transformar los cambios del medio ambiente en impulsos que son transmitidos al Sistema Nervioso, en donde se codifican. Es necesario hacer la aclaración de que en esta tesis, como en otros trabajos, (Burgess y Perl, 1967, 1969; Lynn, 1976), se utiliza el término de "unidades receptoras" como sinónimo de células nerviosas (receptores) debido a que en el estudio de las propiedades de estas células, en muchas ocasiones, se han registrado las fibras aferentes, axones o cuerpos neuronales, pero no se conoce el tipo de transductor que se encuentra en la piel, cambiando la energía del medio ambiente en impulsos nerviosos.

4.1.1. Fibras aferentes que responden únicamente a estimulación nociva en la piel.

4.1.1.1. Unidades nociceptivas con axones mielinizados.

Las unidades receptoras que responden únicamente a la estimulación mecánica intensa, con axones cubiertos de una delgada capa de mielina, fueron descritas por los primeros investigadores de fibras aisladas en nervios cutáneos (Maruhashi y col 1952; Hunt y Mc Intyre, 1960).

Estas fibras fueron estudiadas en detalle por Burgess y Perl (1967), quienes examinaron las propiedades de unidades aisladas en el nervio cutáneo femoral, provenientes de los pelos de la piel de las patas posteriores del gato. El 11% de las fibras mielínicas únicamente respondieron a los estímulos cutáneos que causaban daño, al presionar la piel, en pequeña zonas, con presiones que excedían de 5 grs. La estimulación de estas zonas con calor leve o bradykinina fue inefectiva y nunca observaron, estos autores, actividad espontánea de las fibras en ausencia de estimulación. Otras fibras (11%) que también están cubiertas de una delgada capa de mielina, presentan una gran similitud con las respuestas de las fibras anteriormente descritas, pero requerían menor intensidad de estimulación, aunque los estímulos dolorosos producían las descargas de mayor frecuencia.

Burgess y Perl (1967) señalan que estos dos grupos de fibras constituyen un continuo, siendo arbitraria la división de nociceptores de alto umbral y de moderada presión.

Un número de reportes describen receptores a estímulos calóricos dolorosos, con fibras que tienen una ligera capa de mielina. En el gato, Beck y col (1974) describen que algunos de los mecanoreceptores de alto umbral, localizados en las patas, llegan a responder después de repetidas estimulaciones nociceptivas calóricas. Iggo y Ogawa (1971) encontraron 5 grados de sensibilidades calóricas en una muestra de 300 unidades del nervio safeno

del mono. Estas fibras que respondían tenían una velocidad de conducción de $4-7 \text{ m seg}^{-1}$ que corresponde al límite de velocidad de fibras mielínicas delgadas y su descarga fue muy parecida a aquellas unidades sin mielina. Fibras similares han sido descritas para el nervio infraorbitario del mono (Dubner y col 1974).

En resumen, existen pruebas de dos tipos de fibras aferentes nociceptivas cubiertas de una delgada capa de mielina. Las primeras únicamente sensitivas a intensos estímulos mecánicos y las segundas, que responden también a estímulos calóricos, estas fibras han sido descritas en el mono y el gato.

4.1.1.2. Unidades Nociceptivas con fibras Amielínicas.

Han sido descritos dos tipos de nociceptores con axones amielínicos (fibras C), y tienen características semejantes a las anteriores.

4.1.1.3. Nociceptores Polimodales.

Este tipo de fibras han sido estudiadas por Bessou y Perl (1969), los que aislaron y registraron fibras únicas en el nervio femoral del gato. Lo primero que encontraron fue la existencia de fibras que no presentaban actividad espontánea, respondiendo únicamente cuando se aplicaban en la piel, temperaturas entre 42 y 56°C . Estas fibras también se activan con estímulos mecánicos (presión) alcan-

zando la máxima frecuencia de descarga con presiones mas fuertes (mas de 1 g.) y dejando de hacerlo al final de la estimulación. Finalmente, estos autores señalan, que estas fibras también se activan con la aplicación tópica de ácido y bajas temperaturas y constituyen un 30% del nervio femoral del gato (Bessou y Perl, 1969). Nociceptores polimodales esencialmente iguales a los del gato, han sido descritos en la piel de primates (Iggo y Ogawa 1971) incluyendo al hombre (Torebjork y Hallin 1970).

4.1.1.4. Mecanoreceptores de alto umbral.

El 14% de las fibras C aisladas por Bessou y Perl (1969) unicamente se excitaban por estímulos que estaban cerca de la lesión tisular y con la estimulación repetida tendian a decrementar su frecuencia de descarga, hasta alcanzar periodos de total inexcitabilidad.

4.1.2. Fibras aferentes que responden a estímulos cutáneos nociceptivos y no nociceptivos.

Es posible que la información de estímulos nociceptivos o que se acercan a la lesión tisular, pueda ser transmitida por receptores que conducen información no nociceptiva. Ya que algunos mecanoreceptores sensitivos ante ambos estímulos muestran un patrón de descarga muy parecido.

(Perl, 1968, 1971; Bessou y col. 1971). También algunas fibras pueden ser inhibidas con altas temperaturas. Finalmente, la estimulación eléctrica de alta frecuencia (5000 Hz) sobre algunas fibras mielínicas no puede evocar sensación de dolor, en el hombre (Heinbecker y col 1933; Collins y col, 1960). Para la estimulación térmica parece ser mas complicado el problema ya que existen termorreceptores que empiezan a descargar al alcanzar temperaturas nociceptivas (más de 45°C).

Estas unidades receptoras a la temperatura pueden seguir descargando con mas de 45°C (Hensel y col, 1971) o parar su descarga en temperaturas de mas de 48°C (Hensel y Kenshalo, 1969).

4.1.3. Fibras aferentes que responden a estímulos aplicados en tejido no cutáneo.

4.1.3.1. Estructuras subcutáneas.

Bessou y Perl (1969) reportaron 4 fibras de una muestra de 147 fibras sin mielina, las que respondieron a la presión de las patas traseras del gato, pero no mostraban cambios en su patrón de descarga a estímulos calóricos (frio, calor) aplicados en la piel.

4.1.3.2. Músculo Esquelético.

La mayoría de las fibras con una delgada capa de mielina (grupo III), aferentes de los músculos esqueléticos tienen un alto umbral mecánico (Paintal 1960; Bessou y Laporte 1961a, b.) y ha sido demostrado que estas fibras C pueden responder a la isquemia, calor o frío y también a la inyección intra-arterial de bradykinina (Fock y col 1973).

4.1.3.3. Membranas Mucosas.

Fibras C del nervio vago a nivel cervical que inervan la mucosa del estómago, descargan con estímulos mecánicos ligeros, y con la acidez o alcalinidad (Iggo, 1957; Harding y Leek 1972a, b.) pero no se conoce si estas aferencias tienen un papel sensorial. También han sido estudiados los termorreceptores de la lengua, en donde hay los que responden dentro de un pequeño rango de temperatura y los que unicamente se excitan incrementando la temperatura por arriba de 40°C (Dodt, 1954).

4.1.3.4. Cornea y pulpa dental.

Han sido descritas aferentes de la córnea que responden a una gran variedad de estímulos como calor, frío,

presión ligera etc. e inclusive son un argumento en contra de la especificidad de los receptores cutáneos para la información dolorosa (Lele y Weddell, 1959).

Las aferencias de la pulpa dental y sus cualidades sensoriales seran descritas en la introducción al trabajo experimental.

Resumen de las aferencias periféricas.

- I. Se describen, en los nervios cutáneos, algunos tipos especializados de fibras nociceptivas, cuya propiedad es transmitir la información acerca de los estímulos nociceptivos.
- II. Parecen existir 4 tipos de nociceptores cutáneos: mecanoreceptores de alto umbral con axones A delta; mecanoreceptores de alto umbral con axones sin mielina (probablemente no es un grupo homogéneo); nociceptores polimodales con axones sin mielina y nociceptores con sensibilidad térmica y mecánica que tienen axones con una delgada capa de mielina.
- III. Otros tejidos tienen delgadas fibras aferentes que responden a estímulos mecánicos y algunas veces a estímulos calóricos e irritantes químicos.
- IV. Ninguno de los receptores cutáneos estudiados descargan espontáneamente en ausencia de daño tisular.

5. Conexiones sinápticas de las aferentes nociceptivas.

Los impulsos aferentes bajo condiciones de estimulación nociceptiva, al momento, son bastante bien conocidos, especialmente aquellos que proviene de los pelos de las patas de los animales. Pero la naturaleza de las conexiones sinápticas que siguen los impulsos nociceptivos no es muy clara, debido a varias razones; algunos de los primeros estudios estan basados en el concepto de que no existen nociceptores específicos; otros dependen de la habilidad de estimular electricamente grupos de fibras de las cuales se conoce que tienen un variado rango de sensaciones. También tecnicamente es muy difícil estandarizar las condiciones de registro en el Sistema Nervioso Central, debido a los efectos de anestésicos o de vías descendentes inhibitorias o excitadoras, variables que pueden modificar los resultados obtenidos.

Me limitaré a describir dos regiones que han sido extensamente estudiadas; el cuerno dorsal de la médula espinal y el núcleo caudal del trigémino. En estas estructuras podremos dividir las respuestas unitarias en dos categorías; aquellas que responden unicamente a la estimulación nociceptiva, "unidades específicas", y aquellas que responden a estimulación nociceptiva y no nociceptiva, las que han sido llamadas "unidades portadoras comunes"

(Lynn, 1976). Frecuentemente haré referencia, para describir la localización de las células en la médula al esquema por láminas de la citoarquitectura de la médula espinal, descrito por Rexed, 1952 (fig. II-1).

5.1. Células nociceptivas específicas.

Muchas de las células que están situadas en el límite dorsal de la sustancia gris de la médula espinal o del núcleo espinal del trigémino, designada lámina I por Rexed (1952), responden únicamente a estímulos nociceptivos (Christensen y Perl, 1970; Treviño y col 1972; Mosso y Kruger 1973; Willis y col 1974).

Christensen y Perl (1970) reconocen dos categorías de células de la lámina I, en los segmentos sacros de la médula espinal del gato. Un grupo que únicamente descarga con estímulos mecánicos intensos y también con estímulo eléctrico en la raíz dorsal, al activarse las fibras A delta y no las A alfa ni las fibras C. Debido a lo anterior debe pensarse que estas células de la lámina I están conectadas únicamente a los mecanorreceptores de alto umbral (Christensen y Perl 1970). El segundo tipo de células de la lámina I, pueden ser activadas por estímulos térmicos y químicos. Las respuestas al calor de estas células son parecidas a las de los receptores polimodales, en el sentido de que únicamente descargan a los cambios de temperatura, pero

cuando la temperatura se mantiene, estas células dejan de descargar. Estas células pueden ser activadas por estimulación de las fibras A delta de las raíces dorsales, pero también tienen una descarga adicional al activar las fibras C.

Otras zonas nociceptoras específicas, parecidas a las señaladas por Christensen y Perl (1970), han sido descritas en los segmentos lumbosacros y coxígeos del mono (Kumazawa y col. 1971; Willis y col 1974). Las células localizadas en la superficie de la porción caudal del núcleo espinal del trigémino tienen propiedades similares (Mosso y Kruger, 1973) y responden a la estimulación de la pulpa dental (Yokota, 1975).

La lámina I también tiene células que no responden a estímulos dolorosos y que, por el contrario, únicamente responden a estímulos térmicos, no nociceptivos.

5.2. Localización de otras células específicas.

Han sido descritas células que responden únicamente a la estimulación mecánica intensa dentro del núcleo propio, en la parte caudal del núcleo del trigémino (Mosso y Kruger 1973). Algunas células de la médula espinal fuera de la lámina I, pero en el cuerno dorsal, también han sido descritas como células que responden a fuertes estímulos mecánicos y no a los ligeros (Bryan y col 1973; Willis y col 1974).

También existen células localizadas en la parte ventral e intermedia de la sustancia gris de la médula espinal, que unicamente descargan con estímulos mecánicos intensos (Trevino y col, 1972; Levante y Albe-Fessard, 1972; Fields y col, 1975).

5.3 Células que responden a estímulos nociceptivos y no nociceptivos.

Algunas neuronas del cuerno dorsal, que responden a la estimulación mecánica ligera, unicamente alcanzan las mas altas frecuencias de descarga con estímulos nociceptivos (Wall y col, 1960). Estudios subsecuentes han delimitado estas células a la lámina 5 del cuerno dorsal (Wall, 1967; Hillman y Wall, 1969). Aunque también existen neuronas con estas características de descarga, en las láminas 6 y 7 y ocasionalmente en la 1 y 4 (Price y Mayer, 1975).

En la lámina 5, hay la tendencia de las neuronas de alto umbral mecánico a tener un elevado umbral térmico. Por otro lado, las fibras con una gruesa cubierta de mielina (A alfa) que se activan con la presión ligera, pueden producir inhibición, mientras que las fibras con delgada capa de mielina o sin esta, con mayor frecuencia producen excitación (Hillman y Wall, 1969).

El papel de las neuronas de la lámina 5, en la transmisión de la información dolorosa ha sido propuesto por Melzack y Wall (1965) en su teoría del control de entrada.

6. Neuronas que transmiten a centros superiores.

6.1. Vías espino-reticular y espino-talámica.

Numerosas investigaciones recientes, han sido enfocadas a localizar neuronas en la médula espinal que manden sus axones directamente a la formación reticular o al tálamo, determinando las características de las respuestas de estas células.

Dilly y col (1968), buscaron en la porción cervical de la médula del gato neuronas que respondieran a la estimulación antidrómica de un electrodo colocado en la porción anterior del lemnisco medio y contralateral al sitio de registro. Estos autores encontraron 58 de estas neuronas en las láminas 5 y 6 de la médula espinal, y únicamente señalan a 2 células de las láminas 1 y 4 que respondieran a la activación antidrómica. También encontraron la misma distribución en la médula de la rata.

Treviño y col (1972) señalan la existencia de neuronas en la parte intermedia y ventral de la sustancia gris, a nivel lumbosacro en la médula espinal del gato, (lámina 7 y 8) las cuales responden a la estimulación del lemnisco medio contralateral.

Levante y Albe-Fessard (1972) estimularon la formación reticular, el lemnisco medio y el tálamo; y utilizando la técnica de registro antidrómico encontraron células que

se activaban a nivel cervical y lumbosacro de la médula espinal. Estas células las localizan en las láminas 7 y 8 confirmando las descritas por Trevino y col. en el mismo año. La mayoría de estas células podían ser activadas antidrómicamente al estimular la formación reticular, pero no al hacerlo en el tálamo. Fields y col. (1975) al estimular la porción gigante celular de la formación reticular del gato, encontraron células que se activaban en la lámina 6 y estas unidades respondían a la estimulación tanto contralateral como del mismo lado.

Kumazawa y col (1971) reportaron, en la porción coxígea (lámina I), la existencia de neuronas que se activan por la estimulación antidrómica de la columna lateral de la médula a nivel cervical, en el gato.

Por lo tanto, existen reportes de la localización de neuronas que originan las fibras espino-reticular y espino talámico en la médula espinal del gato, en donde únicamente las láminas 2 y 3 (sustancia gelatinosa) y las motoneuronas quedan excluidas.

Trevino y col. (1973); Levante y col. (1973); Albe-Fessard y col. (1974) han reportado diferencias entre el gato y el mono en cuanto a la distribución de las células de la médula espinal que se activan antidrómicamente por estimulación del lemnisco medio y del tálamo, concluyendo que en los primates, la mayoría de las células se encuentran en la lámina 4 y 5 a diferencia del gato en el que existen mayor número en las láminas 7 y 8 . Albe-Fessard y col

(1974) señalan que en el mono 20% de las neuronas de la lámina 5 pueden ser activadas antidrómicamente por la estimulación del tálamo (núcleo ventral posterior) y esto no lo han encontrado en el gato. Trevino y col (1973) señalan, también en el mono, que las neuronas espino talámicas son mas numerosas y sus potenciales de acción extracelulares son mas fáciles de registrar en la lámina 5. Esto presumiblemente, refleja el mayor tamaño relativo del tracto neo-espino talámico en los primates.

También recientemente ha sido reportada la existencia de neuronas que mandan sus axones por el cuadrante antero lateral de la médula espinal y que responden unicamente a estímulos nociceptivos mecánicos y térmicos, en el gato (Pomeranz 1973) y en el mono (Applebaum y col 1975; Price and Mayer, 1975). Estas neuronas de la médula espinal, en el cuadrante antero lateral, mandan sus axones hacia la formación reticular y el tálamo del lado contralateral. La descripción de la localización electrofisiológica de estas células, está de acuerdo con los estudios anatómicos de esta vía (Kuru, 1949; Trevino y Carstens, 1975).

6.2. Vías polisinápticas.

Ha sido sugerido que un sistema polisináptico en la médula espinal, tenga un papel importante en la conducción de los impulsos nerviosos que llevan la información nociceptiva (Noordenbos, 1959). Muchos de los axones del cuadrante

ventral no llegan al nivel C₁ de la médula espinal, pero de cualquier manera tienen las mismas propiedades de las fibras que llegan mas arriba de este nivel (Fields y col, 1970). Recientemente ha sido propuesta por Hellon y Mitchel en 1975, una vía que conduce a una velocidad promedio de unicamente 1.7 m seg⁻¹ y que lleva información nociceptiva (térmica), desde la cola de la rata. Estas podrían ser pruebas a favor del sistema propuesto por Noordembos (1959).

En resumen, desde la piel hasta las neuronas de la médula espinal se puede postular que existe un mecanismo que lleva la información nociceptiva. Dentro de este sistema también existe un subsistema polisensorial, el cual puede ser activado con estímulos nociceptivos y es con estos estímulos con los que alcanza las frecuencias de descarga mas importantes.

Por otro lado, existe una discrepancia dentro de las vías que ascienden por la médula espinal ya que los experimentos electrofisiológicos recientes señalan diferencias entre los animales que se han usado para describir estas vías; en el mono, las neuronas que envían sus axones al talámo y a la formación reticular se encuentran en las láminas 4 y 5 y en el gato son las láminas 7 y 8.

Lynn 1976, esquematiza las vías que llevan la información nociceptiva de la piel hasta estructuras superiores (fig. II-2).

7. Otras vías ascendentes que llevan impulsos nociceptivos.

Existen otras vías que pueden estar involucradas en la conducción de los impulsos dolorosos, los cuales tienen varios relevos sinápticos a lo largo de la médula espinal o en el tallo cerebral, de las cuales mencionaré las 4 siguientes:

1. Las colaterales de la vía antero-lateral, que terminan en la médula, de donde a través de otra neurona llegan a nivel del talámo medio (Mehler, Pfeferman y Nauta 1960).
2. El llamado "haz de Morin" o haz espino-cervico-talámico, cuyos relevos en la médula llegan al núcleo ventral postero lateral, en el mono, pero en el gato llegan al borde externo de este núcleo (Boivie 1970, 1974).
3. Los relevos de las aferencias periféricas que existen en la columna dorsal, del gato. De los que no se ha especificado su función (Petit y Burgess 1968; Uddenberg 1968).
4. Las fibras espino-espinal-reticulo-talámico, con numerosas sinápsis.

(Ver figura II-3).

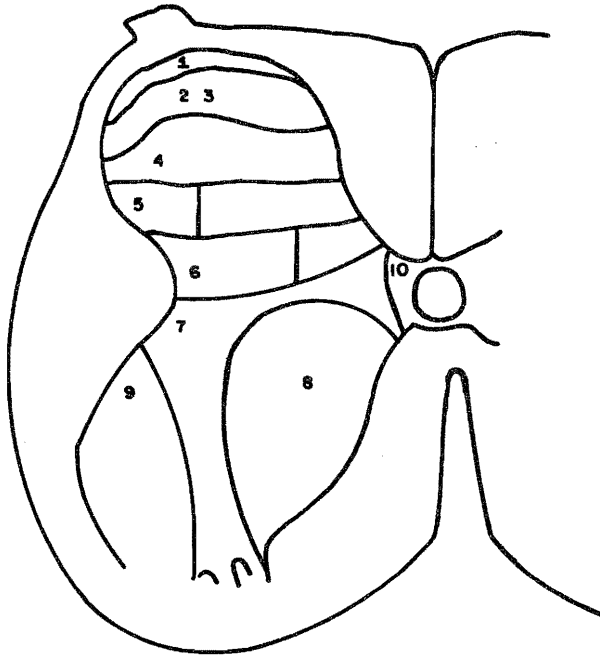


Fig. II-1. Representación esquemática de la médula espinal, en la que se numeran las láminas descritas por Rexed (1952) para la citoarquitectura de la sustancia gris de la médula espinal, del gato.

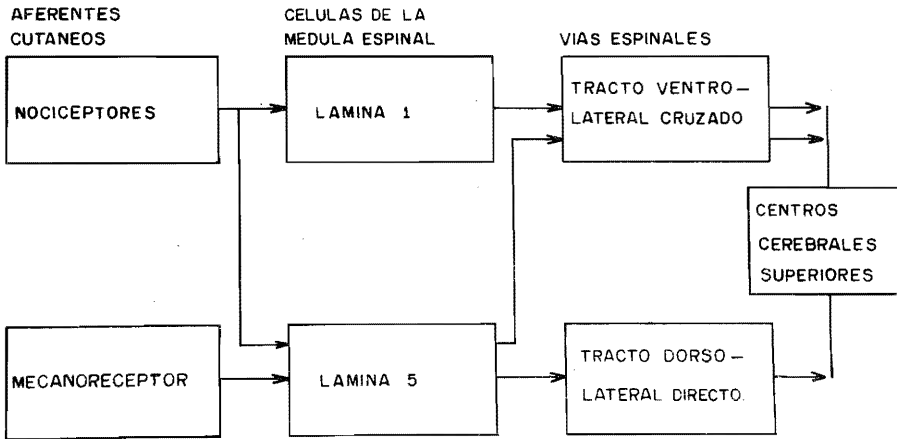


Fig. II-2. Diagrama propuesto por Lynn (1976) en el que esquematiza las vías que llevan la información nociceptiva de la piel hasta centros cerebrales superiores.

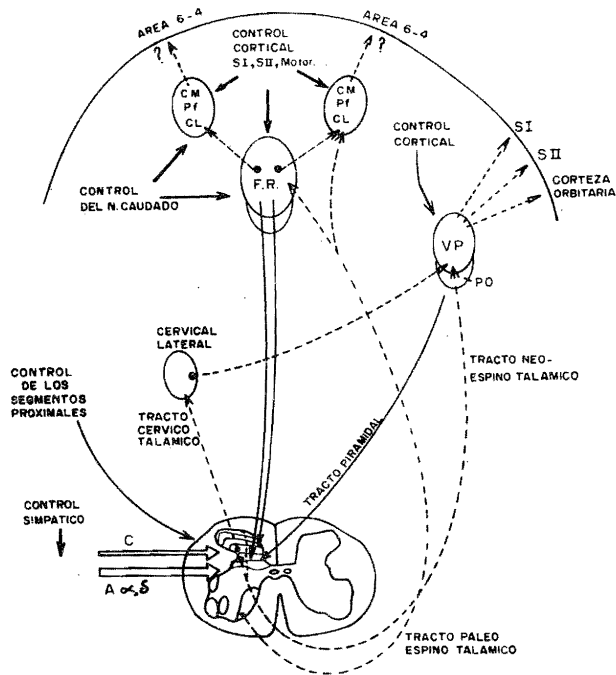


Fig. II-3. Representación esquemática que resume los relevos de las vías espino-talámicas para las aferencias nociceptivas (líneas interrumpidas). El origen de estas vías está representado por una sección de la médula espinal, a nivel lumbar. Las líneas continuas representan las vías descendentes conocidas, que pueden controlar las aferencias. Se muestra su origen y a los niveles que pueden ejercer su acción.

C.M. Centro mediano.
 P.F. Núcleo parafascicular.
 C.L. Núcleo centralis lateralis.

- F.R. Formación reticular.
- V.P. Núcleo ventralis posterior.
- P.O. Núcleo posterior oral.
 - C. Fibras con una delgada capa de mielina o amielínicas.
 - A. (α, δ) Fibras mielínicas.

Tomado de Albe-Fessard y Fessard, 1975.

CAPITULO

III

III) ALGUNAS TECNICAS DE ESTUDIO EN LA VALORACION DEL
DOLOR Y DE EFECTOS ANALGESICOS EN EL HOMBRE.

1). ISQUEMIA.

Las cininas han sido postuladas como las sustancias responsables del dolor muscular. Si un músculo se contrae rítmicamente en presencia de una irrigación sanguínea adecuada, generalmente no se presenta dolor; sin embargo, si se obstruye la irrigación, las contracciones pronto causan dolor, persistiendo éste después de la contracción hasta el momento en que se restablece el flujo sanguíneo.

Si se hace que un músculo con irrigación normal se contraiga continuamente sin período de relajación, también aparece dolor; debido a que la contracción sostenida comprime los vasos sanguíneos.

Otra teoría trata de explicar este tipo de dolor en términos de la liberación de un agente químico denominado "el factor p", propuesto por Lewis (1942). Durante la contracción que causa dolor, este factor aumenta en sus concentraciones locales. Cuando se restablece la irrigación, la sustancia es eliminada por lavado o bien tiende a ser meta-

bolizada.

La identidad del "factor p" no está establecida, pero bien podría ser una cinina o posiblemente el potasio.

El dolor punzante subesternal que aparece en la isquemia del miocardio es un ejemplo clásico de la acumulación del "factor p" en un músculo, este padecimiento se conoce con el nombre de angina de pecho y se alivia con reposo, ya que éste hace disminuir el requerimiento de oxígeno por el miocardio y permite que la irrigación elimine el "factor p".

El dolor producido en los músculos de la pierna de personas que padecen enfermedades vasculares oclusivas, es otro ejemplo; característicamente se presenta cuando el paciente realiza ejercicio con las piernas y tiende a desaparecer con el reposo.

Entre otras, estas observaciones clínicas han motivado a grupos de investigación a usar el dolor producido por la isquemia, como un modelo para investigar las variaciones que puede tener la sensación de dolor, al probar algunas sustancias analgésicas.

Smith, y col. (1968) han empleado este método para producir dolor, en su estudio utilizaron 64 sujetos sanos con una edad promedio de 21 años, que fueron sometidos a dos sesiones experimentales, en las cuales tenían que tomar una dosis de 600 mg de aspirina, medicamentación considerada de baja potencia por estudios previos, y un placebo.

El sujeto se recostaba en una cama en donde al brazo no dominante a través de un esfigmomanómetro se le aplicaba una presión de 250 mm de Hg, lo cual permitía una menor irrigación sanguínea en los músculos del antebrazo, que eran sometidos a un ejercicio rítmico. De esta manera se producía el dolor por isquemia.

Durante el período de la prueba experimental, el sujeto tenía que reportar cinco diferentes grados de dolor que eran los siguientes: ninguno, ligero, moderado, muy doloroso e insoportable.

Los resultados que encuentran estos investigadores se refieren a un aumento significativo, provocado por la aspirina en el tiempo necesario para que el sujeto calificara el dolor como moderado y muy doloroso.

Otros resultados de este tipo han sido encontrados, en los que se propone este método como una manera confiable de medir el poder analgésico de diferentes tipos de sustancias.

Los mismos autores, en 1966, empleando la misma metodología ya habían probado los efectos analgésicos de la morfina por vía intravenosa. En esa ocasión se utilizaron 3 dosis de morfina: 7.5, 10, y 15 mg, en sujetos con un promedio de 70 kg de peso. Los resultados encontrados demostraban los efectos analgésicos, encontrándose nuevamente que la variación se producía en el grado sub-máximo del dolor, por lo que el método es llamado efecto sub-máximo de la técnica de torniquete (Smith, 1966).

Estos autores encontraron los siguientes resultados:

I. Con la estimulación de agua helada, encuentran que el efecto analgésico más potente es el de 60 mg de sulfato de codeína y en menor grado actúa la aspirina.

El secobarbital mostró efectos similares al placebo, en las situaciones de tolerancia al dolor y en el rango de sensibilidad al dolor. En la situación del umbral al dolor se encontró un efecto analgésico en el secobarbital, similar al de la aspirina.

II. Con la técnica de estimulación eléctrica se encontró que el placebo, aspirina, codeína y secobarbital tiene valores analgésicos crecientes, en este orden, para todas las situaciones experimentales.

De este trabajo, las conclusiones son las siguientes:

Los resultados demuestran que la tolerancia al dolor es un índice más sensible, para la valoración de analgésicos, que el umbral al dolor, ya que la aspirina y codeína producen siempre cambios más significativos, en esta variable.

Los resultados de estos autores demuestran que la técnica de la estimulación eléctrica, en las situaciones aspirina y codeína produce un incremento del umbral para el dolor intolerable. Siendo la estimulación eléctrica, una técnica útil para el ensayo de analgésicos en el hombre.

2). ESTIMULACION CUTANEA.

Wolf, y col. (1968) han experimentado dos técnicas en la producción de dolor; la estimulación eléctrica en dos dedos de la mano y la estimulación con hielo en la mano.

Ambas técnicas permiten la observación directa de dos parámetros de respuesta al dolor, el umbral al dolor, (mínimo dolor) y el dolor producido por la máxima estimulación tolerable. Además de obtener un tercer parámetro, al establecer la diferencia, entre el dolor máximo y el umbral al dolor. En este trabajo se probaron experimentalmente las siguientes hipótesis:

- a. La estimulación eléctrica y la presión fría son instrumentos válidos para la medición de los efectos analgésicos en el hombre.
- b. La tolerancia al dolor es un índice más sensible de la eficacia de analgésicos que el umbral al dolor.
- c. Los hipnóticos-sedantes pueden producir cambios en los parámetros de la respuesta al dolor, pero no son tan significativos como los cambios que producen los analgésicos.

Las sustancias que estos investigadores usaron fueron: sulfato de codeína 60 mg, secobarbital 100 mg, aspirina 1000 mg y lactosa como placebo, la administración de las sustancias fué en cápsulas iguales.

Una diferencia importante entre la técnica de estimulación eléctrica y la de agua helada, son los resultados obtenidos con el secobarbital, ya que demuestran que excepto en el umbral al dolor, esta sustancia no mostró valores analgésicos con el agua helada, sino unicamente parecidos al placebo; por otra parte, mediante la estimulación eléctrica, se obtuvieron consistentemente efectos analgésicos del secobarbital que fueron mayores que los de la aspirina y el sulfato de codeína.

Concluyen estos autores, que las respuestas verbales al dolor por la estimulación de agua helada, es buen método para establecer diferencias entre analgésicos y placebos, y sedantes hipnóticos. Y la estimulación eléctrica es un método confiable para medir la potencia de sustancias analgésicas en general.

Como hemos visto la estimulación a la piel produce dolor y esta estimulación puede ser de diversos tipos y que muchos estímulos naturales al aumentar de intensidad producen dolor.

2.1. Estimulación Térmico-cutánea.

El método de emplear el calor generado por una lámpara eléctrica, fue utilizado por Hardy y col. (1943) y Wolff y col. (1943) para medir el umbral de la sensación de dolor, diferenciándolo de la respuesta al dolor

(variaciones respiratorias, cardíacas, pupilares, etc.) que constituyen un parámetro distinto. Estos autores consideraron umbral la intensidad calórica, que al ser aplicada sobre la piel, se transformaba en una sensación aguda y breve de dolor punzante. Encontraron, por desgracia, que este umbral variaba bastante en un mismo sujeto, según el estado de motivación, atención o aprensión y que presentaba un franco efecto placebo al experimentar con fármacos analgésicos.

Fernández-Guardiola y col (1974) utilizaron el método de Hardy y col (1943) para producir dolor, pero controlaron la duración de los estímulos y la intensidad de estos fue medida con un tele-termistor, que estaba milímetros antes de la frente del sujeto que recibía el estímulo calórico. Además controlaron las variaciones de la temperatura medio ambiente con un rango de $\pm 1^{\circ}\text{C}$. Estos autores innovaron la metodología, ya que, además de obtener el reporte subjetivo al respecto de la sensación de dolor, valoraron los cambios en la actividad Electroencefalográfica (EEG) y de variables fisiológicas como el Electrocardiograma y la respuesta galvánica de la piel.

Estos autores concluyen que tanto la valoración de la duración de la desincronización del ritmo alfa en el EEG, como la amplitud del voltaje pico a pico de la respuesta galvánica de la piel, son variables confiables en la medición del dolor, si estas son acompañadas de la

respuesta verbal de sujeto y de la intensidad calórica de los estímulos térmico-cutáneos. Se puede obtener así un índice confiable en la medición de sustancias analgésicas (Fernández-Guardiola y col. 1974).

3.- ESTIMULACION ELECTRICA DE LA PULPA DENTAL.

La estimulación eléctrica de la pulpa dental en el hombre, inicialmente se utilizó con fines terapéuticos. Francis (1858) utilizó por primera vez la estimulación eléctrica de la pulpa dental, durante la extracción de piezas dentales, con fines analgésicos (Fig. III-1).

En el mismo año (1858) un comité de la Asociación de Cirujanos dentales de Pennsylvania realizó un estudio usando la electricidad con fines analgésicos, reportando resultados contradictorios y recomendando el no uso del aparato de Francis.

Chatrian y col. (1974) utilizando la técnica de estimular eléctricamente la pulpa dental, estudiaron un grupo de 17 sujetos voluntarios en los cuales mediante el registro de las respuestas eléctricas cerebrales, analizaron y establecieron la nomenclatura y las características generales de los potenciales provocados por este tipo de estimulación, en el hombre.

En la sección experimental hemos escogido esta técnica para producir dolor, debido a que es una de las más confiables en la generación de percepciones dolorosas.

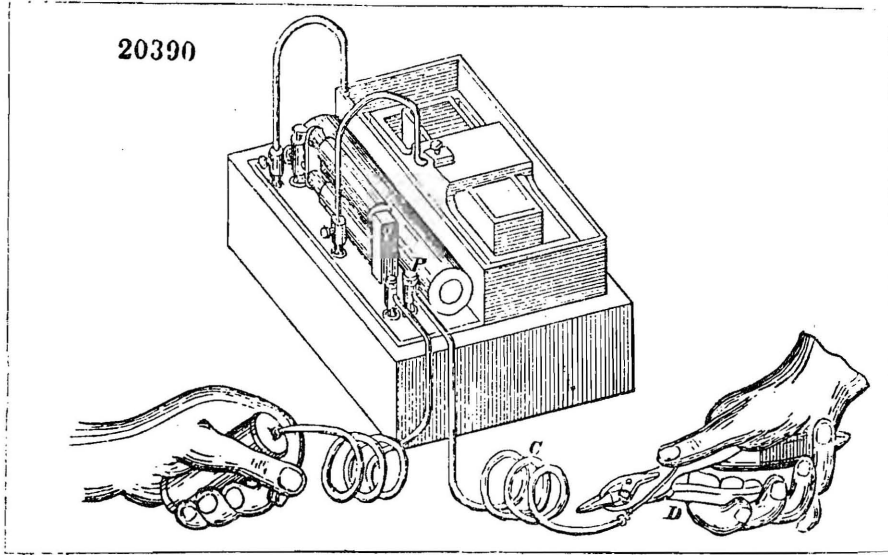


Fig. III-1. Aparato de Francis, utilizado en la electro-anestésia durante extracciones dentales

CAPITULO

IV

IV).- TRABAJO EXPERIMENTAL EN EL GATO.

1).- ANTECEDENTES.

Vyklicky y Keller (1973) afirmaron que cualquier tipo de estimulación a la pulpa dental evoca únicamente la sensación de dolor debido a que las aferencias de esta estructura consisten en fibras A Delta (Brookhart 1953) y fibras C (Bessou y col. 1970). Por lo anterior recientemente se han estudiado las aferencias de la pulpa dental, con la finalidad de identificar las vías y los mecanismos centrales del dolor.

Keller y col. (1972) señalan que el reflejo de apertura de la boca (Jaw opening reflex), que se produce al estimular la pulpa dental, necesita una intensidad igual a seis veces la umbral para la respuesta evocada en el ganglio de Gasser.

Por otro lado recientemente, Liebeskind, (1973) y Oliveras (1974, 1975) han demostrado que se produce una potente analgesia al estimular los núcleos central inferior y dorsal del raquídeo, provocándose una inhibición de la respuesta de apertura de la boca. Vemos así, que la técnica de estimular eléctricamente la pulpa dental del colmillo del gato, es un método adecuado para producir dolor experi-

mental. Por lo tanto, se decidió completar el análisis de Liebeskind y Oliveras estudiando además los potenciales provocados en estructuras corticales y subcorticales, al estimular la pulpa dental del gato y su posible modificación por la estimulación del complejo nuclear del rafé.

2).- HIPOTESIS DE TRABAJO.

La disminución del reflejo de apertura de la boca (RAB) provocada por la activación del complejo nuclear del rafé se ha considerado como un efecto analgésico. Sin embargo esta disminución del RAB podría deberse a otras acciones centrales como la reacción de "arrest" (Bremer, 1937) o periféricas (cambios bruscos en el tono muscular). La comprobación de que se trata de un efecto analgésico, debe incluir el análisis de las respuestas provocadas noci-ceptivas en diversos niveles del SNC. Nuestra hipótesis se basa en la posibilidad de encontrar una disminución significativa de estas respuestas al dolor, que se correlacione con la disminución del RAB provocada por la estimulación eléctrica del complejo nuclear del rafé. En caso de hallar tal correlación significativa se tratará de realizar un estudio topográfico de dichos núcleos.

3).- MATERIAL Y METODO.

Se utilizaron en preparación crónica, 4 gatos adultos de 2.5 a 3 kg, los que fueron anestesiados con pentobarbital sódico (33 mg kg^{-1}) y se procedió a colocarles estereotaxicamente electrodos de registro bipolar, en las siguientes estructuras del Sistema Nervioso Central.

Corteza Somato Sensorial (CSS).

Corteza del Cerebelo (CC).

Núcleo Ventral Postero Medial del Tálamo (NVPM)

Formación Reticular Mesencefálica (FRM).

Núcleos del Rafé (NRF).

También se colocaron electrodos bipolares en el colmillo superior contralateral a los electrodos de registro (fig. V-I), con la finalidad de estimular electricamente la pulpa dental.

Se dejó transcurrir un período de 10 días para la recuperación de los animales y se instaló un equipo para registrar (Poligrafo Grass Mod. 78B) la actividad bio-eléctrica de las estructuras en estudio. Se utilizó una computadora de promedios transitorios (Nicolet Mod. 1072) para analizar los potenciales provocados (PP), los experimentos fueron grabados en cinta magnetica (Grabadora Phillips Mod. Analog. 7) para su posterior análisis, los estímulos eléctricos aplicados a la pulpa dental y a los NRF fueron generados por un estimulador Grass (Mod. S88).

4).- PROCEDIMIENTO.

Los animales eran introducidos en una cámara sonoamortiguada, procediéndose a realizar un registro control de las estructuras en estudio (CSS, CC, FRM, NVPM).

La estimulación del colmillo se llevó a cabo con intensidades crecientes, hasta encontrar el umbral de apertura de la boca, posteriormente se incrementó el voltaje hasta encontrar los grados conductuales descritos por Oliveras y col. (1975), para la estimulación de la pulpa dental del gato. Algunos animales fueron filmados para guardar constancia de estos cambios.

Se estableció que era necesario elevar 7 veces la intensidad del reflejo de apertura de la boca para que las respuestas evocadas centrales fueran constantes.

Se realizaron estimulaciones control con esta intensidad y pulsos de 1 mseg de duración a una frecuencia 0.05 Hertz hasta completar series de 8 estímulos, posteriormente se parearon estímulos a la pulpa dental y al Núcleo del Rafé, que fue activado con trenes de 15 segundos de duración a 60 Hertz, con pulsos de 1 mseg cada 20 segundos e intensidad de 10 y 20 voltios. Los estímulos aislados a la pulpa dental eran aplicados de 2 a 3 seg después de cada estimulación a los NRF, hasta realizar 8 estimulaciones que eran promediadas. Estas series de estímulos pareados duraron 160 seg, de los cuales 120 fueron de estimulación efectiva a los NRF. Este paradigma se repitió 3 veces dejan-

do transcurrir un intervalo de 2 minutos entre cada serie de estímulos. Este protocolo de estimulación se realizó con la finalidad de observar si había un efecto de sumación debido a la estimulación iterativa de los NRF.

5).- RESULTADOS.

Se encontró una relación positiva entre los potenciales provocados (PP) y la intensidad de estimulación a la pulpa dental (Fig. V-2). Esta relación empieza con la aparición de los PP y termina cuando se ha incrementado siete veces la intensidad de estimulación. Con la intensidad 7 veces mayor que la umbral se consigue que se atenuen la variabilidad de los PP (Fig. V-3).

La estimulación de los NRF produjo un decremento en la amplitud de los PP y este decremento se correlacionó positivamente con el voltaje utilizado para la estimulación de los NRF.

La figura V-4 muestra el decremento en los PP al estimular con 10 voltios los NRF, la fig. V-5 muestra un decremento mayor en los PP al estimular los NRF con 20 voltios.

Se construyeron histogramas del voltaje de pico a pico para la CSS, CC, FRM y NVPM en situaciones control y para la 1°, 2° y 3° serie de estimulaciones de los NRF con 10 y 20 voltios. Al ser estimulados los NRF con 20 voltios

se observó que la disminución de los PP se mantuvo durante las 3 series de estímulos (Fig. V-6).

6).- DISCUSION.

El hecho de que las estructuras en estudio presenten la característica de responder a la aplicación de estímulos dolorosos a la pulpa dental no es novedoso, tal vez excepto para el Cerebelo, y está de acuerdo con las vías anatómicas que transmiten la información nociceptiva desde la pulpa dental.

Aunque la topografía de las proyecciones de los nervios espinales al lóbulo anterior del Cerebelo, ha sido descrita con detalle en numerosos estudios (Eccles y col. 1968; Oscarsson 1968; Larson y col. 1969], poco conocimiento tenemos al respecto de la somatotopía cerebelosa del V nervio craneal.

Adrian (1943); Azzena y col. (1970] han reportado las respuestas evocadas en el lóbulo simple ipsilateral (lóbulo VI, Larssell 1953] por estimulación facial y de los músculos masticadores.

Recientemente Miles y col. (1974 y 1975] han descrito las respuestas unitarias de las células de Purkinje al estimular la pulpa dental y señalan que el Cerebelo podría participar en la recepción de la información nociceptiva.

En nuestros experimentos observamos una fuerte depresión de los potenciales evocados cuando se pareó la estimulación de la pulpa dental con la de los núcleos del Rafé, esta depresión coincidió con una disminución de la intensidad del reflejo de apertura de la boca.

Este efecto se podría explicar en base a que la analgesia producida por la estimulación de los núcleos del Rafé, este mediada por cambios en el contenido cerebral de serotonina, neurotransmisor que se encuentra en altas concentraciones en esta estructura. Más aún, es de interés mencionar la relación que existe con la analgesia producida por estimulación central y la analgesia producto de la administración de morfina, la cual parece estar mediada, en parte, por mecanismos serotoninérgicos. Lo anterior esta basado en los siguientes resultados; la reducción de los niveles cerebrales de serotonina por administración de p-CPA (para -Cloro-Phenil-Alanina) reduce la analgesia morfinica (Tenen, 1968; Lee y col. 1970; Way y col. 1971) y la analgesia inducida por la estimulación del núcleo dorsal del Rafé (Akil y col. 1972). Mas específicamente, la estimulación eléctrica del núcleo dorsal del Rafé incrementa la analgesia morfinica (Samanin y col 1971), mientras que la lesión de esta estructura la reduce (Samanin y col 1970).

Otra evidencia directa son los resultados de Akil y col (1972), los que han demostrado en la rata, que la

analgesia producida por la estimulación central puede ser reducida por la administración de naloxona, un antagonista específico de los opiáceos. Estos resultados están de acuerdo con los de esta investigación, pero debe ser señalado que no únicamente se puede producir analgesia por estimulación de los núcleos del Rafe, ya que existen reportes de que otras estructuras también la producen. Por ejemplo, la estimulación de la sustancia gris periacueductal o estructuras periventriculares (Mayer y col 1971; Reynolds 1969).

Ahora bien, los núcleos del Rafe mandan sus axones a la Formación Reticular Mesencefálica, Hipotálamo, Tálamo, Sistema Límbico, neo-estriatum, paleo-estriatum y neo-corteza (Anden y col. 1966). Esta diversidad de estructuras con las que se conectan los núcleos del Rafe sugieren que posiblemente, la estimulación de estos núcleos tenga un efecto difuso y generalizado sobre amplias zonas del Sistema Nervioso Central, incluyendo estructuras que están relacionadas con la transmisión e integración del mensaje nocioceptivo.

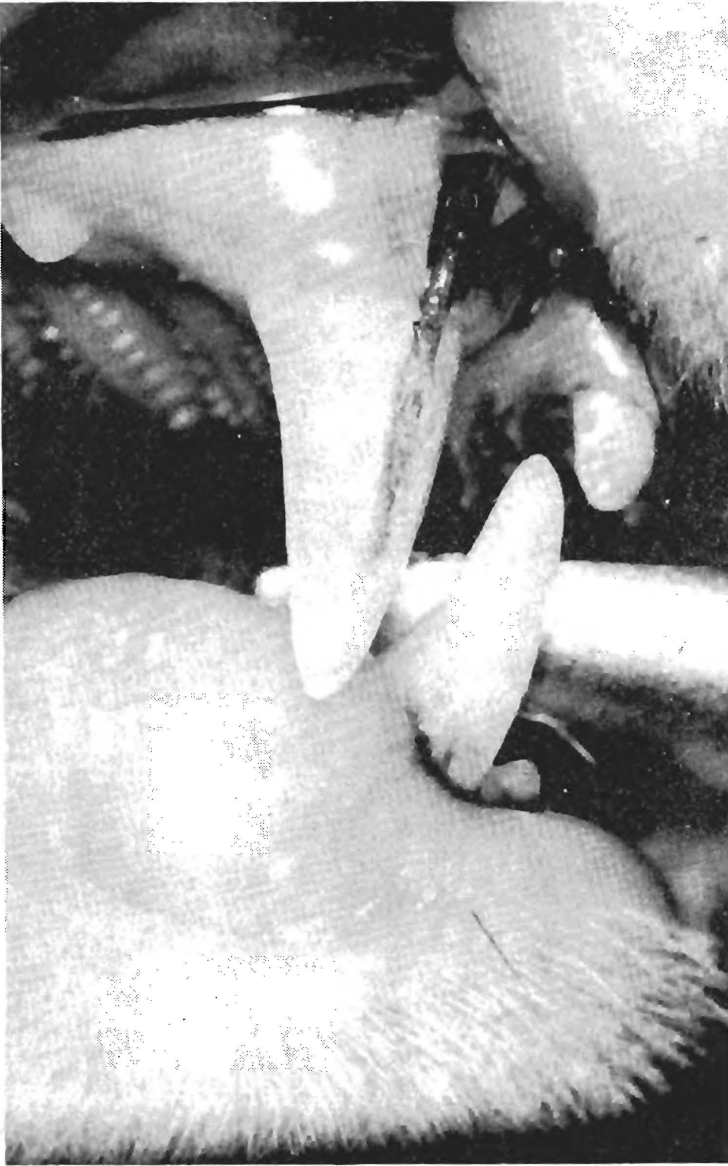


Fig. V-1. Fotografía de un colmillo de gato, implantado. Esta es la preparación utilizada para la experimentación en animales.

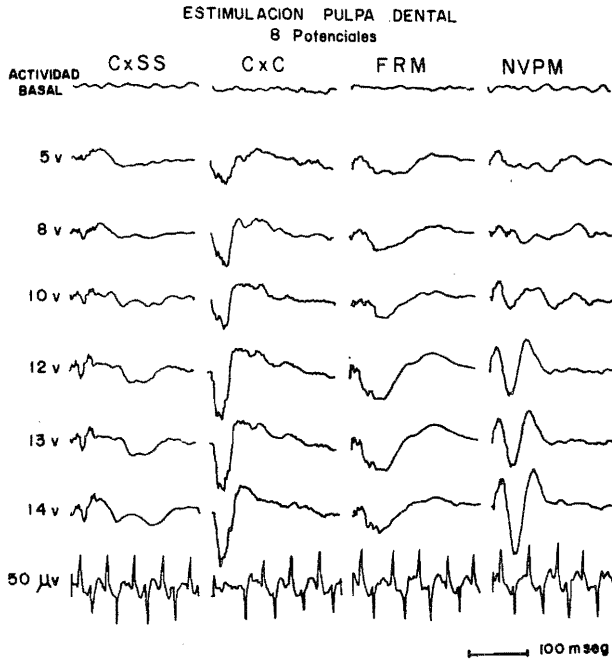


Fig. V-2. Potenciales provocados en las estructuras en registro. De arriba hacia abajo; actividad basal; estimulaciones a la pulpa dental con 5, 8, 10, 12, 13, 14 voltios. CxSS, Corteza Somato Sensorial; CxC, Corteza del Cerebelo; FRM, Formación Reticular Mesencefálica; NVPM, Núcleo Ventral Postero Medial del Tálamo.

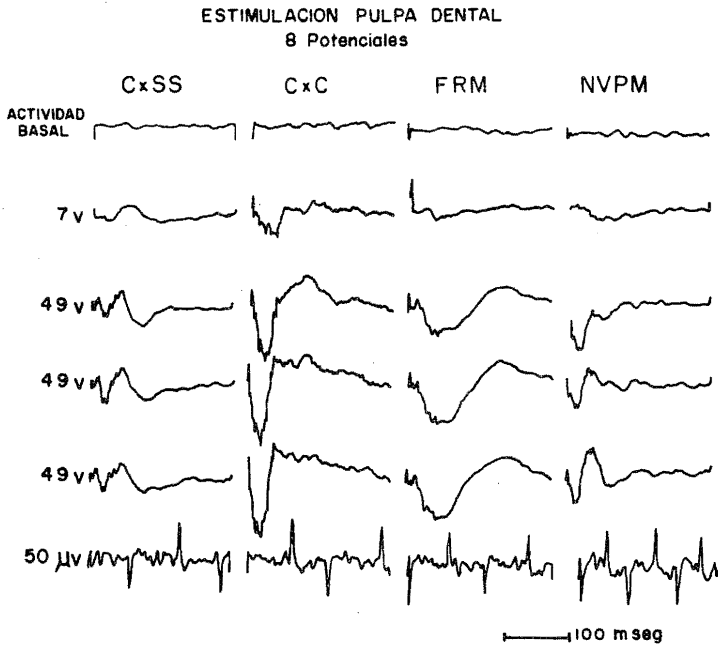


Fig. V-3. Potenciales provocados y promediados, por la estimulación de la pulpa dental del gato. De arriba hacia abajo está la actividad basal y los potenciales provocados al estimular la pulpa dental con 7, 49, 49 y 49 voltios, el ultimo registro es la señal de calibración (50 μ v). Nótese la constancia de las respuestas con las estimulaciones de 49 voltios.

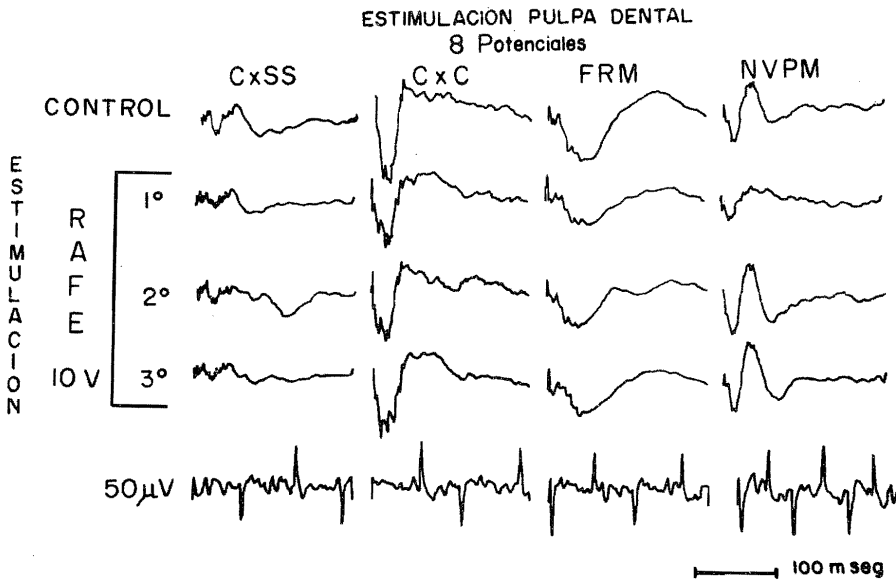


Fig. V-4. Potenciales provocados por la estimulación de la pulpa dental del gato, para cada estructura. De arriba hacia abajo están los promedios de los potenciales en situación Control y en el 1°, 2° y 3° periodo de estimulación de los Núcleos del Rafé que se activaron con una intensidad de 10 voltios. El último trazo corresponde a una señal de calibración (50 μ v).

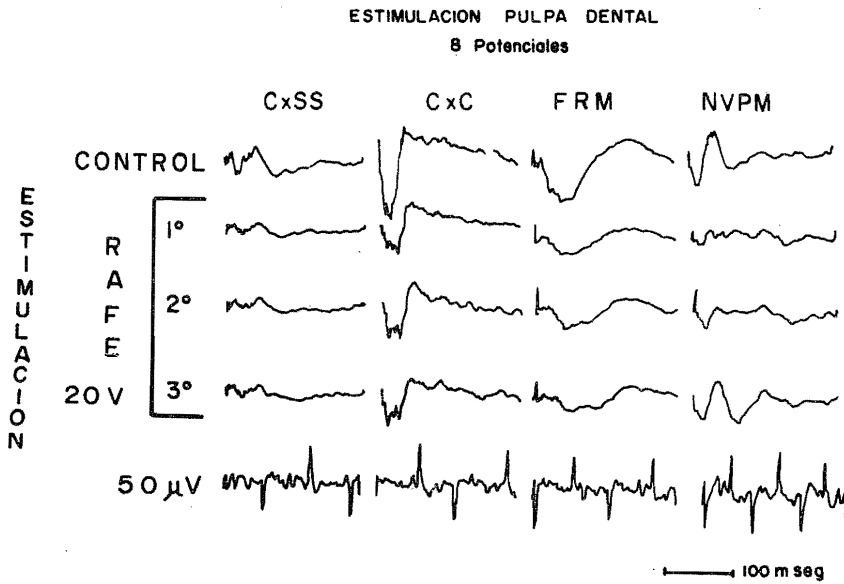


Fig. V-5. Potenciales provocados por la estimulación de la pulpa dental del gato, para cada estructura en registro. De arriba para abajo están los promedios de los potenciales en situación Control, 1°, 2° y 3° periodo de estimulación de los NRF, que en este caso se activaron con 20 voltios.

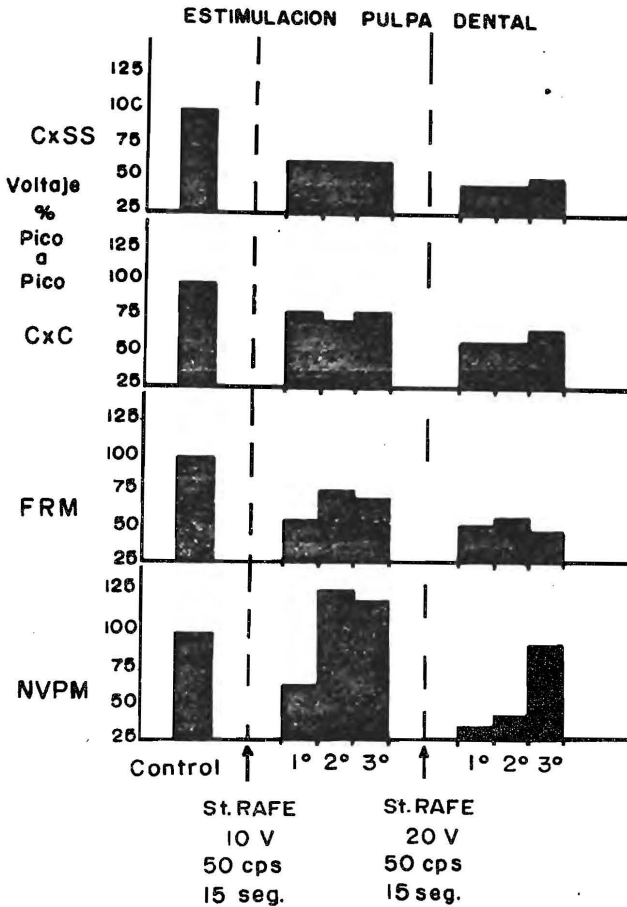


Fig. V-6. Histogramas promedio de los voltajes de la CxSS, Corteza Somato Sensorial; CxC Corteza del Cerebelo; FRM, Formación Reticular Mesencefálica y NVPM, Núcleo Ventral Postero Medial. En las abscisas esta la situación Control y los efectos de la estimulación de los Núcleos del Rafé con 10 y 20 voltios, en los 3 periodos de estimulación. En las ordenadas están porcentualizados los voltajes de la amplitud pico a pico, para cada estructura.

CAPITULO

V

V]. TRABAJO EXPERIMENTAL EN EL HOMBRE.

1). ANTECEDENTES.

De los métodos citados en el capítulo de Técnicas de Estudio en la Valoración del Dolor, elegimos el de estimular la pulpa dental, en el hombre.

Este método de producir dolor fue seleccionado debido a que estudios electrofisiológicos (Brookhart y col. 1953; Anderson y col. 1974) y anatómicos (Delange y col. 1969; Young y col. 1973) han demostrado que las aferentes de la pulpa dental consisten exclusivamente en fibras A delta y C.

Schmidt (1970) describió la existencia de potenciales evocados corticales cerebrales al estimular piezas dentales en el hombre. Chatrian y col. (1974) establecieron las características de latencias y amplitudes de los potenciales evocados cerebrales por estímulos eléctricos aplicados en la pulpa dental de sujetos voluntarios sanos, señalando que estas respuestas son más amplias en el lóbulo parietal contralateral al sitio de estimulación. Estos autores reportan las respuestas subjetivas dolorosas, como la sensación dolorosa aguda y breve que se localiza

en la pieza dental estimulada con corriente eléctrica. "La sensación dolorosa era similar pero de menor intensidad que la producida por el taladrar las piezas dentales sin anestesia, durante la preparación del experimento . Cuando se estimuló la misma o diferente pieza dental en diferentes sesiones los sujetos reportaron la misma sensación de dolor".

Por otro lado, Fernández-Guardiola y col. (1974) demostraron que, aunque inespecíficas, las respuestas electroencefalográficas como el bloqueo del ritmo alfa y la respuesta galvánica de la piel (GSR), corresponden con el reporte verbal y son índices confiables en el análisis de estímulos térmico-cutáneos dolorosos, además de modificarse con la administración de sustancias analgésicas en el hombre, lo que hace que sean variables útiles en la valoración de analgésicos.

El reflejo de apertura de la boca (RAB) descrito en el capítulo precedente, ha sido insuficientemente estudiado en el hombre. Este reflejo se produce por la activación de los músculos miloideo y digástrico (Keller y col. 1972) y ha sido demostrado en el gato (Vyklícky y col. 1972) y en el mono (Van Hassel y col. 1972). Por ser esta una respuesta típica decidimos estudiar su presencia o la de alguna respuesta facial equivalente, en el hombre.

2). HIPOTESIS DE TRABAJO.

Se decidió establecer si el método de relacionar el umbral subjetivo y las respuestas al dolor, que demostró ser útil durante la estimulación térmico-cutánea nociceptiva, podría aplicarse al caso de la estimulación de la pulpa dental en humanos. Como respuestas objetivas al dolor se analizarían además de las variaciones en el ritmo alfa y la respuesta galvánica de la piel, las respuestas provocadas nociceptivas en la corteza cerebral y las contracciones musculares registradas en los músculos faciales y que pudieran representar una respuesta al dolor equivalente al RAB de los animales.

Como esta prueba puede aplicarse por un tiempo prolongado se plantean las hipótesis, de la aparición de adaptación ó habituación a los estímulos dolorosos por un lado y la de la posibilidad de que las variables mencionadas, tanto objetivas como subjetivas, sean modificables por las sustancias analgésicas.

3). MATERIAL Y METODOS.

Se utilizaron 7 sujetos que presentaban caries dentales de 1er. grado. Sus edades fluctuaron entre 22 y 25 años. Se registró el electroencefalograma bipolar en los

puntos localizados como C_3-T_3 , C_4-T_4 , F_3-C_3 , F_4-C_4 , O_1-O_2 , de acuerdo a la clasificación 10-20 Internacional. Se colocaron electrodos en la palma y dorso de la mano derecha para registrar la respuesta galvánica de la piel (GSR) y se obtuvo el registro del electrocardiograma (EKG) en la derivación II estandar; a tres de los sujetos se les colocaron electrodos para el registro de los musculos (EMG) de las cejas y del masetero, el registro de estas señales se llevó a cabo mediante un poligrafo GRASS 78B.

La actividad bioeléctrica se grabó en cinta magnética para después ser procesada por una computadora de promedios transitorios (NICOLET mod. 1072). Los estímulos a la pulpa dental fueron generados por un estimulador (GRASS mod. S88).

4).- PROCEDIMIENTO.

Los sujetos voluntarios se seleccionaron a partir del grado de caries dental y unicamente se utilizaron aquellos que presentaban caries de primer grado, a los que después de remover la caries dental, se procedió a implantar un electrodo bipolar de plata clorurada, en la cavidad que fué tapada con cemento dental (fig. IV-1). Esta maniobra se realizó en un consultorio dental.

La colocación del electrodo de estimulación fue realizada sin anestesia, debido a la poca profundidad de la caries de primer grado, pudiendo descartar daños a la pulpa dental, de esta manera los electrodos podian permane-

cer por varios días y ser retirados en cualquier momento, sin producir una patología adicional a la pieza dental.

Todos los sujetos fueron sometidos a un registro poligráfico control y posteriormente se aplicaron estímulos eléctricos de intensidad creciente determinándose el umbral de la sensación de dolor (fig. IV-2). Las estimulaciones durante todo el experimento se hacían con una intensidad de \approx 20% superior a este umbral.

Se aplicaron series de 10 y 32 estímulos cada 10 y 15 minutos respectivamente, con pulsos de 1 milisegundo de duración y una frecuencia de 0.1 Hz, las series de estímulos se repitieron hasta completar dos horas. En los experimentos en que se administró una sustancia analgésica, los sujetos fueron sometidos a tres periodos de estimulación antes de administrar el fármaco.

El análisis de las respuestas objetivas se llevó a cabo mediante la construcción de gráficas del promedio variable de base 5 para la duración del bloqueo del ritmo alfa y de la amplitud del GSR, se construyeron gráficas de la amplitud de las respuestas de los músculos y se analizaron las características de latencias y amplitudes de los potenciales provocados promediados. La actividad del EMG fue digitalizada y se promedió esta señal, construyéndose histogramas de frecuencia vs tiempo, para la actividad EMG basal y post-estímulo.



En cuanto a las respuestas subjetivas, al final de cada serie de estímulos los sujetos fueron interrogados de manera no sugestiva con respecto a la calidad de los estímulos nociceptivos. Con estos datos se construyó una escala que valora de mayor a menor grado las intensidades de las sensaciones provocadas por los estímulos nociceptivos.

Las sustancias analgésicas utilizadas fueron: Floctafenina, Acido Acetil Salicilico (AAS), y Pentazocina en dosis que se calcularon en mg Kg^{-1} de peso y que estaban en el rango de uso terapéutico.

5).- RESULTADOS.

El voltaje necesario para encontrar la respuesta del umbral al dolor varió entre 7 y 50 voltios; pero para cada sujeto esta intensidad, en diferentes sesiones solo tuvo una variación de $\pm 10\%$.

Bloqueo del ritmo alfa y respuesta galvánica de la piel.

Al ser aplicados los estímulos eléctricos a la pulpa dental encontramos que aparece una atenuación o bloqueo del ritmo alfa en el electroencefalograma y una respuesta galvánica de la piel .

La figura IV-3 muestra el registro poligráfico de un sujeto, en situación de estimulación control, en esta figura aparece el primer estímulo de cuatro diferentes perio-

dos de estimulación, para el mismo sujeto. Puede notarse la atenuación del ritmo alfa y la aparición de la respuesta galvánica de la piel. Estas respuestas fueron de carácter variable en cada período de estimulación, en un mismo sujeto, pero en general se encontró que a lo largo de la prueba estas variables tienden a disminuir, la primera en su duración y la segunda tanto en la duración como en la amplitud, siendo este decremento mas notable para el GSR.

Se construyeron gráficas del promedio variable de base 5 para la duración de la atenuación del ritmo alfa y para el voltaje de la amplitud pico a pico del GSR, en situación control. La fig. IV-4 muestra las gráficas de estas variables para un sujeto que en días sucesivos fue estimulado en la pulpa dental.

La disminución progresiva en la duración de la atenuación del ritmo alfa y de la amplitud del GSR, también se pudo observar durante los periodos de estimulación control. La reaparición de estas respuestas se puede lograr al cambiar la frecuencia con que se aplican los estímulos a la pulpa dental; este fenómeno de reaparición de las respuestas se puede observar en la figura IV-5.

Al administrar los compuestos analgésicos en estudio se bloquea la reaparición de estas respuestas al cambiar el patrón de estimulación. La figura IV-6 muestra este efecto al administrar 700 mg de Acido Acetil Salicílico (AAS).

Se construyeron gráficas de la secuencia temporal con el promedio variable de base 5, para la duración de la atenuación del ritmo alfa y para la amplitud pico a pico de la respuesta galvánica de la piel. La figura IV-7 muestra los efectos de una dosis de Floctafenina (400 mg). En la fig. IV-8 se presentan los efectos del Acido Acetil Salicílico (700 mg), y la Pentazocina 50 mg es ilustrada en la fig. IV-9.

La floctafenina fue la sustancia que en menor grado modificó estas respuestas. Bajo la administración de AAS se observó un decremento progresivo de la atenuación del ritmo alfa y una notable disminución del GSR. Al administrar Pentazocina se produce un decremento mas acentuado, en ambas respuestas.

Reportes Subjetivos.

Al estimular eléctricamente la pulpa dental con intensidades crecientes, para localizar el umbral al dolor, los sujetos reportaron sensaciones diversas dentro de una escala que varió progresivamente desde tacto débil, vibración, calor, tacto fuerte hasta dolor de diferentes intensidades.

Después de haber establecido la intensidad necesaria para alcanzar el umbral al dolor mas un 20% se fijó esta y se procedió a iniciar los periodos de estimulación. Al final de cada serie de estímulos los sujetos eran interrogados acerca de la calidad de la sensación

percibida, con estos datos se construyó una escala de los reportes subjetivos en donde se calificó como Dolor Continuo al reporte de que todos los estímulos de una serie eran dolorosos; Dolor Variable, cuando los estímulos de una serie producían dolor pero de diferente intensidad; Dolor Variable-Tacto o Dolor Variable Leve, cuando algunos estímulos dentro de la serie no generaban dolor, si no sensación de tacto; Tacto Variable, cuando todos los estímulos eran percibidos como táctiles, aun cuando fueran de diferente intensidad; Tacto Variable Leve, cuando algunos estímulos provocaban sensación táctil y otros no eran percibidos; y como Ausencia de Sensación, cuando al final de una serie de estimulación, el sujeto reportaba no haber sentido ningún estímulo.

Con esta escala del reporte subjetivo, se construyeron gráficas de la evolución temporal de las sensaciones provocadas por la estimulación de la pulpa dental.

La figura IV-10 muestra las gráficas del reporte verbal de cuatro sujetos, a los que no se les administró ninguna sustancia analgésica (control).

También se construyeron gráficas de este tipo cuando se administró Acido Acetil Salicílico y Pentazocina. Al administrar AAS se observó en tres sujetos, que a los 20, 30 y 40 minutos respectivamente, reportaron Tacto Variable. Dos de ellos llegaron a los 60 y 90 minutos a la Ausencia de Sensación (fig. IV-11).

La administración de Pentazocina provocó en dos sujetos, Tacto Variable Leve después de 40 y 50 minutos. Llegando uno de ellos a Ausencia de Sensación, después de 80 min de la ingestión del fármaco (fig. IV-12).

Encontramos una correlación entre la duración de la atenuación del ritmo alfa y de la sensación subjetiva de la intensidad del dolor. Es decir, cuando se administraban analgésicos y las sensaciones de dolor se hacían progresivamente más débiles y llegaban a ser táctiles o incluso había Ausencia de Sensación, la duración del bloqueo del ritmo alfa provocada por los estímulos nociceptivos también disminuía progresivamente. En la figura IV-13 se ilustra este efecto bajo la acción tanto de AAS como la Floctafenina. Obsérvese que a partir del minuto 60, cuando abundan los reportes de Tacto Variable y Tacto Variable Leve, se presentan los valores más bajos de los bloqueos o atenuaciones del ritmo alfa.

Potenciales Provocados Cerebrales.

Al estimular la pulpa dental se genera un potencial provocado (PP) que se puede registrar en las porciones parietales del encéfalo. Estas respuestas son de carácter variable.

La figura IV-14 muestra los potenciales provocados que registramos, comparándolos con los descritos por Chatrian y col (1974).

La figura IV-15 muestra los potenciales provocados y promediados para cada serie de estímulos, de un sujeto en situación control; se pueden observar los cambios que presentan los PP en vigilia no atenta, somnolencia y nuevamente en vigilia. El estado de somnolencia fue calificado a partir del electroencefalograma (fase I y II de sueño) y confirmado a través del reporte verbal y los signos clínicos del sujeto.

La figura IV-16, muestra un promedio de 64 PP durante la vigilia y la somnolencia, estos potenciales se registraron en las zonas parietales de ambos lados del encéfalo.

Se midieron los voltajes máximos positivos y negativos (pico a pico) y se graficó la evolución temporal de esta amplitud. La figura IV-17, muestra las gráficas de amplitud pico a pico de los PP en situación control. La figura IV-18 muestra este mismo análisis de los PP registrados bajo la administración de Acido Acetil Salicílico.

La figura IV-19, muestra los PP promediados en situación control y a los 10, 25, 55 y 70 minutos después de administrar 13.1 mgKg^{-1} de AAS. Se puede observar que desde el minuto 25 después de la administración los PP desaparecen en la zona parietal ipsilateral al sitio de estimulación y a los 55 min la desaparición de esta respuesta sucede en ambas zonas parietales. Al final de los

120 minutos que duró la prueba (después de la administración de AAS) se incremento el voltaje de estimulación a la pulpa dental hasta localizar un nuevo umbral al dolor, donde reaparecieron los PP, siendo ligeramente mas amplio el de la zona contralateral al diente estimulado.

Electromiograma (EMG).

Encontramos que la estimulación de la pulpa dental provocaba una activación de los músculos superciliares, esta respuesta tendió a disminuir ligeramente a través de los periodos de estimulación, esto es a lo largo de la prueba. Esta respuesta EMG de los músculos superciliares en situación control, nunca llegó a desaparecer, aunque la máxima aceleración mostro un decremento, coincidiendo con un ligero aumento del tono basal desde el minuto 40, como se puede observar en la figura IV-20.

Se hicieron histogramas de frecuencias vs tiempo de la activación de los músculos superciliares, los cuales al administrar 50 mg de pentazocina tuvieron un notable decremento desde el minuto 40 de la administración, este decremento de la respuesta EMG persistió hasta el final de la prueba y se acompañó de una disminución del tono basal. Se estableció un nuevo umbral y esta respuesta reapareció (fig. IV-21).

El decremento de esta respuesta EMG se correlacionó con los reportes subjetivos de la calidad de los

estímulos dolorosos, encontrando que la disminución de esta respuesta fue significativa ($P < 0.001$) al comparar la situación control con los minutos 40 a 120, después de la administración de la Pentazocina (fig. IV-22).

Al administrar AAS, también se encontró una disminución de la respuesta EMG de los músculos superciliares.

El registro del EMG de los músculos maseteros mostró un decremento marcado de la frecuencia de descarga, con duración de 150 msec, seguido de una activación. Esta respuesta del EMG del masetero desapareció al minuto 25 después de la administración de AAS, reapareciendo al establecer un nuevo umbral, 120 minutos después (fig. IV-23).

6.- DISCUSION.

En este trabajo experimental se escogió la estimulación de la pulpa dental debido a que se ha demostrado que sus aferencias son fibras A delta (Brookhart y col. 1953) y fibras C (Bessou y col. 1970). Estas fibras de pequeño diámetro están especializadas en la transmisión de impulsos nociceptivos, aunque también poseen otras funciones, por lo que no debiera extrañarnos encontrar sensaciones táctiles. Durante la búsqueda del umbral al dolor, en que se aplicaban estímulos subumbrales de intensidad creciente, encontramos, además de sensación de tacto ligero y fuerte, las de calor y vibración. Lo que estaría en apoyo de la hipótesis de Weddell y col. (1955) de que no hay base mor-

fológica que apoye la teoría de la especificidad sensitiva de los receptores periféricos y vías para las distintas modalidades sensitivas.

La estimulación de la pulpa dental en el hombre, no presenta diferencias intraindividuales en la intensidad umbral para la respuesta al dolor, pero sí entre los diferentes sujetos. Esto puede deberse a la diferencia en las resistencias de los electrodos de estimulación, ya que se comprobó radiográficamente que los sujetos que tuvieron un umbral menor también tuvieron los electrodos más cercanos a la dentina, lugar donde se encuentran las terminaciones de Thomas, que a través de la vía centrípeta informan a las estructuras centrales de la estimulación aplicada por medio de los electrodos. Otra posible explicación de las diferencias interindividuales en los umbrales serían las diversas distancias entre los polos de los electrodos de estimulación.

Este método de producir dolor experimental, contra lo que pudiera pensarse, no presenta dificultades en cuanto a la disponibilidad de los sujetos, ya que el hecho de que se les curen las piezas dentales con caries, después del experimento, es suficiente aliciente para que participen.

Para la valoración subjetiva de la sensación de los estímulos aplicados a la pulpa dental, decidimos hacer una escala partiendo de los datos obtenidos en los reportes verbales dando un valor ordinal a las sensaciones de los sujetos. Desde luego el método ordinal en una escala de sensa-

ciones nos impide conocer las distancias entre los diferentes valores y no nos asegura que estas sean iguales. Por otra parte, la distancia entre los valores de una escala ordinal se puede acentuar cuando lo que mide la escala son sensaciones, ya que no sabemos si hay la misma distancia al cambiar de la sensación de dolor a tacto, que de tacto a ausencia de sensación. Ahora bien, la utilidad de esta escala consiste en que esta hecha a partir de los reportes de los voluntarios, que son altamente reproducibles y siguen una secuencia de mayor a menor intensidad, que se pone en evidencia al administrar sustancias analgésicas.

Uno de los datos más significativos fué la correlación aparente entre los reportes subjetivos y las duraciones de los bloqueos del ritmo alfa y la respuesta galvánica de la piel, variables que disminuyeron en proporción a la potencia de los analgésicos administrados. Aunque en situación control el bloqueo del ritmo alfa y el GSR tienden a disminuir, los reportes verbales aún cuando varían no llegan a presentar una correlación tan clara como la que se observa al administrar los farmacos analgésicos. Estas variables, bloqueo del ritmo alfa y GSR, probablemente tienen una integración central; corticotalámica el ritmo alfa (Jasper y Ajmone-Marsan, 1950) y mesencefálico-bulbar el reflejo galvánico de la piel (Foa y Peserico, 1923). Desde luego ambos fenómenos son inespecíficos de la respuesta al dolor, ya que pueden ser provocados por estímulos

sensoriales no dolorosos e incluso por estados emocionales intensos.

Además, también las respuestas EMG de los músculos superciliares y maseteros y los potenciales evocados cerebrales presentaron esta correlación al administrar fármacos analgésicos, esto es, el decremento de estas variables se puede correlacionar con la disminución de las sensaciones. Todo lo anterior hace que esta técnica sea útil en la valoración de fármacos analgésicos, reuniendo variables centrales (ritmo alfa, PP y GSR) y periféricas (actividad EMG) con los reportes verbales. Esto abre un nuevo campo de valoración psicofisiológica en la farmacología experimental.

Ahora bien, las respuestas al dolor (bloqueo del ritmo alfa y GSR) a lo largo de la prueba, en situación control, mostraron un decremento progresivo y en algunos casos incluso desaparecieron. Concomitantemente con esta disminución, los sujetos reportaron variaciones en la sensación dolorosa que incluso llegaron a ser de Tacto Variable. La disminución de la intensidad de las respuestas y de los reportes verbales aparecen también como consecuencia del fenómeno de habituación para otras modalidades sensoriales y en el caso del ritmo alfa se acompaña de desactivación de estructuras reticulares noradrenérgicas (Sharpless y Jasper, 1955).

Se ha afirmado que el dolor no se habitúa, es decir, la sensación dolorosa persiste durante las estimulaciones iterativas de larga duración y los potenciales

evocados no disminuyen de amplitud. Los estímulos nociceptivos y táctiles provocan respuestas en los núcleos gracilis y cuneatus, que pueden ser inhibidas por la activación reticular causada por estímulos de diferente modalidad sensorial (Hernández Peón y Brust Garmona, 1961). Pero estos autores señalan que....." esta inhibición (por distracción) se observa con menos frecuencia para los impulsos nociceptivos que para los táctiles y esto está de acuerdo con el hecho bien conocido de la dificultad para excluir la sensación dolorosa del campo de la atención....."

El diseño experimental que se ha usado en esta tesis no permite ver claramente si existe un efecto de habituación al dolor, debido a la interrupción de los periodos de estimulación, sin embargo deja ver la posibilidad de ésta o de un fenómeno periférico como la adaptación, que en parte podría explicar la atenuación de las respuestas a lo largo de la prueba. La posibilidad de que la habituación tenga lugar y no la adaptación se ve reforzada por el hecho de que al romper con el patrón de estimulación (cambio de frecuencia), las respuestas al dolor reaparecen (bloqueo del ritmo alfa y GSR), este hecho tampoco puede ser explicado por fenómenos como los de la fatiga de transmisión, debido a que esta se obtiene con estimulaciones de alta frecuencia.

La administración de Acido Acetil Salicílico (AAS) y de Pentazocina, favorecen los procesos de habituación central y parecen deprimir el fenómeno de deshabituación, a juzgar por la tendencia a la aparición de actividad lenta

en el EEG y otros signos de somnolencia que implican la desactivación de la formación reticular. Los analgésicos usados deprimen los potenciales evocados corticales en la región fronto parietal y suprimen las respuestas periféricas de los músculos superciliares y maseteros, a estímulos dolorosos. Este hecho refuerza la hipótesis de que el AAS y la Pentozocina favorecen los procesos de habituación en los primeros relevos sinápticos, ya que sabemos que la respuesta de apertura de la boca (RAB) esta mediada mono-sinápticamente (Vyklicky y Keller, 1973).

El hecho de que los PP se modifiquen con los diferentes estados de vigilancia, esto es, que disminuyan con el sueño resalta la importancia de los trabajos de Dumont y Dell (1958), Bremer y Stoupel (1959), Harbarth y Keer (1954) y Hernández-Peón (1955, 1961), entre otros. En todos los trabajos realizados con la técnica de potenciales provocados en las diferentes vías sensoriales, no encontramos que esté descrito el hecho de que los potenciales evocados por la estimulación nociceptiva de la pulpa dental disminuyan de amplitud en los estados de somnolencia. Este hecho esta de acuerdo con la teoría propuesta por Hernández-Peón (1955) del Control Central de la Transmisión Aferente, en donde la Formación Reticular actuaría como filtro sensorial desactivando las aferencias sensoriales durante el sueño.

Nuestra observación de que los PP disminuyen en los periodos de somnolencia, y estos periodos se deben a una liberación de serotonina (Jouvet 1969), estaria de acuerdo

con la hipótesis de que esta sustancia interviene en los procesos de analgesia, como ya fue discutido en la experimentación con animales.

Por otro lado, el reflejo de apertura de la boca, que existe en el gato y en el mono podría tener un equivalente en el hombre, representado por la subita inhibición de los músculos maseteros al estimular nociceptivamente la pulpa dental. Debiendo tomar en cuenta esta inhibición maseterina al referirse al reflejo de apertura de la boca y no caer en el presupuesto de que este reflejo se produce unicamente por la activación de los músculos miloideo e hipogástrico. Además, en el hombre existen otros componentes faciales al estimular la pulpa dental, como son la activación de los músculos superciliares, que pueden constituir también una medida adecuada de la respuesta al dolor.

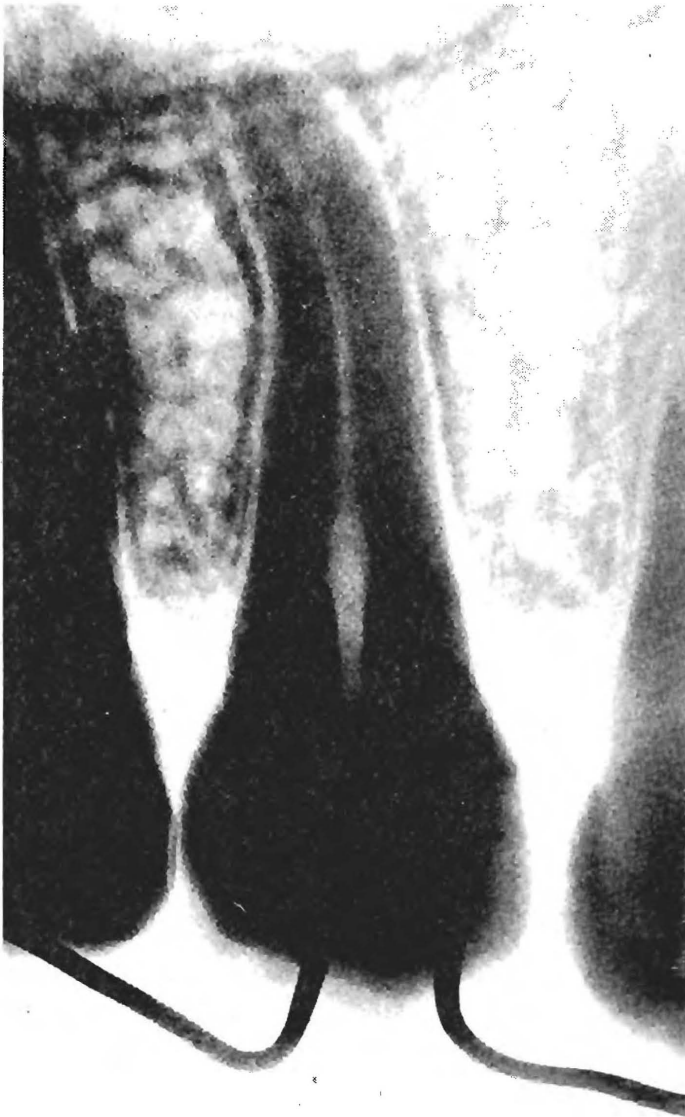


Fig. IV-1. Radiografía dental, que muestra los electrodos de estimulación colocados a nivel de la dentina en un premolar superior, de uno de los voluntarios.

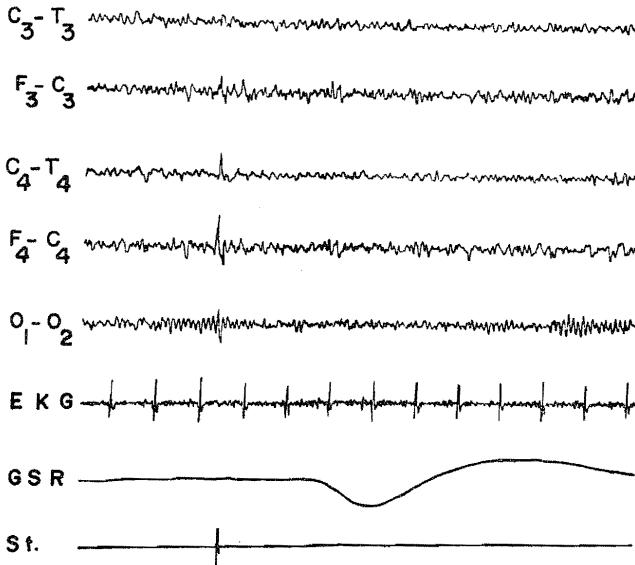


Fig. IV-2. Trazo poligráfico utilizado en la valoración de los estímulos dolorosos. Los 5 primeros canales, muestran el electroencefalograma en los puntos indicados de acuerdo con la nomenclatura de la 10 - 20 Internacional. El sexto canal es el registro de la frecuencia cardíaca (EKG). El séptimo, es el registro de la respuesta galvánica de la piel (GSR). El último canal registra la señal de los estímulos aplicados en la pulpa dental de los voluntarios. Se puede observar que al estimular la pulpa dental, se bloquea el ritmo alfa (O_1-O_2) y aparece una respuesta galvánica de la piel.

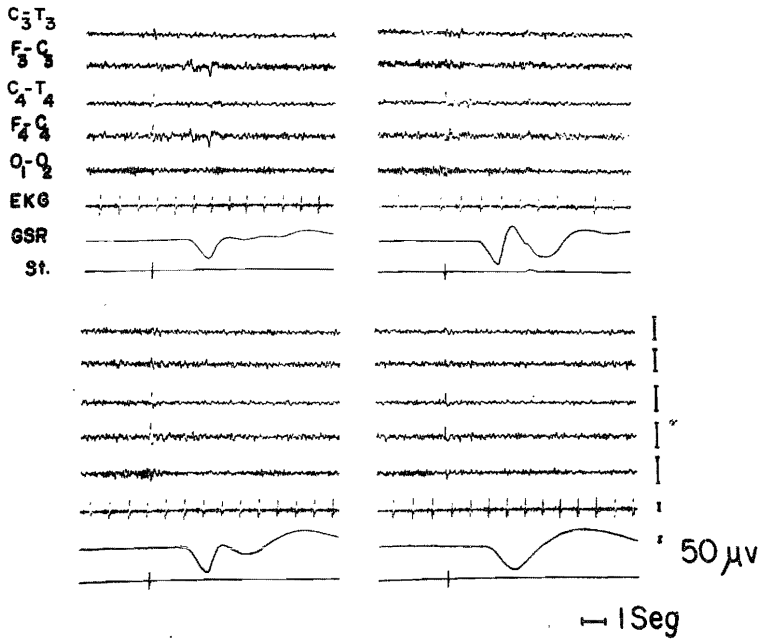


Fig. IV-3. Registro poligráfico en situación control. Se muestran los primeros estímulos de 4 series, en los que se puede observar la constancia en la aparición de las respuestas en estudio.

SECUENCIA TEMPORAL DEL PROMEDIO VARIABLE
DE BASE 5.

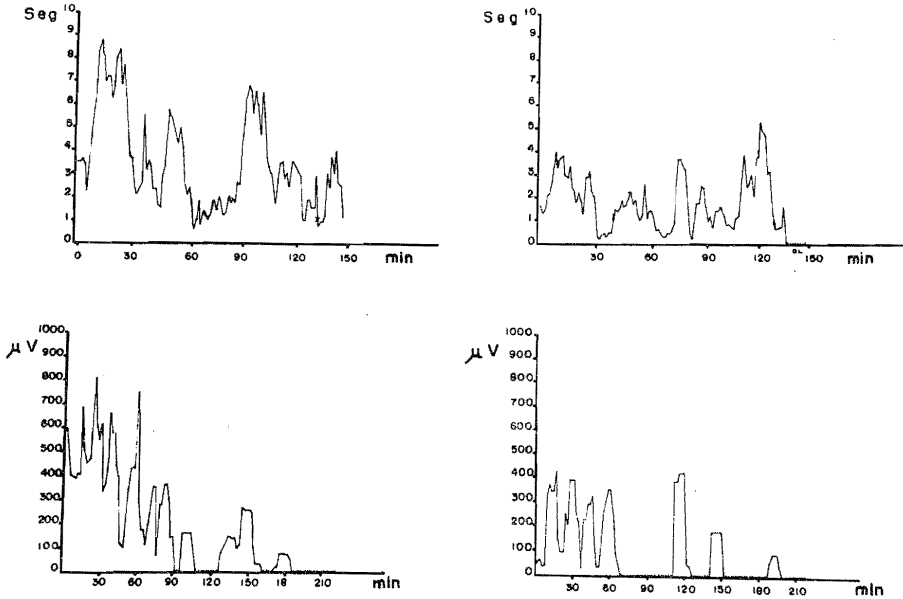


Fig. IV-4 Secuencia temporal del promedio variable de base 5, para la duración de la atenuación del ritmo alfa y la amplitud pico a pico de el GSR en situación control. Las gráficas de la parte superior muestran el análisis del ritmo alfa y, en la parte inferior para el GSR. Las gráficas corresponden a un sujeto que en días sucesivos fué sometido a la estimulación de la pulpa dental, las gráficas del lado derecho corresponden al primer día y las del lado izquierdo al segundo día de estimulación.

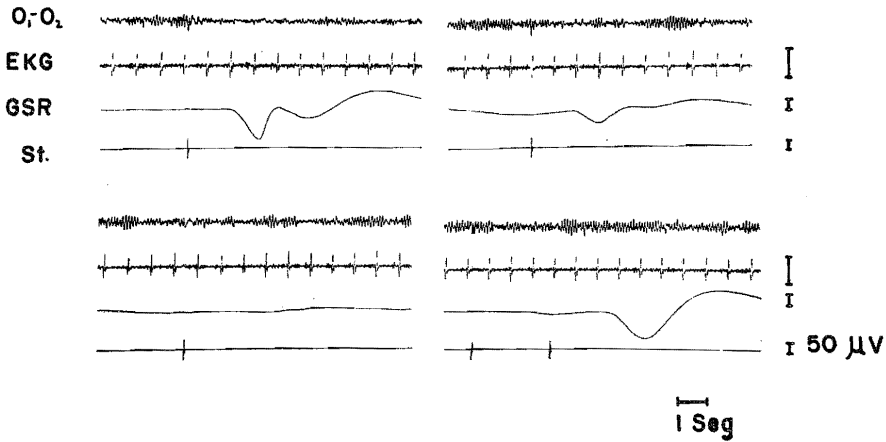


Fig. IV-5 Habitación y deshabitación del bloqueo del ritmo alfa y de la respuesta galvánica de la piel. Esta figura muestra cuatro trazos poligráficos de una serie de estimulación. En la parte superior se ilustra la desaparición progresiva de las respuestas; en la parte inferior izquierda, está la desaparición total de las respuestas y en el lado inferior derecho, la reaparición de estas al cambiar la frecuencia de la estimulación. Este efecto de reaparición de las respuestas se observó únicamente en la situación en que no se administró ningún compuesto analgésico.

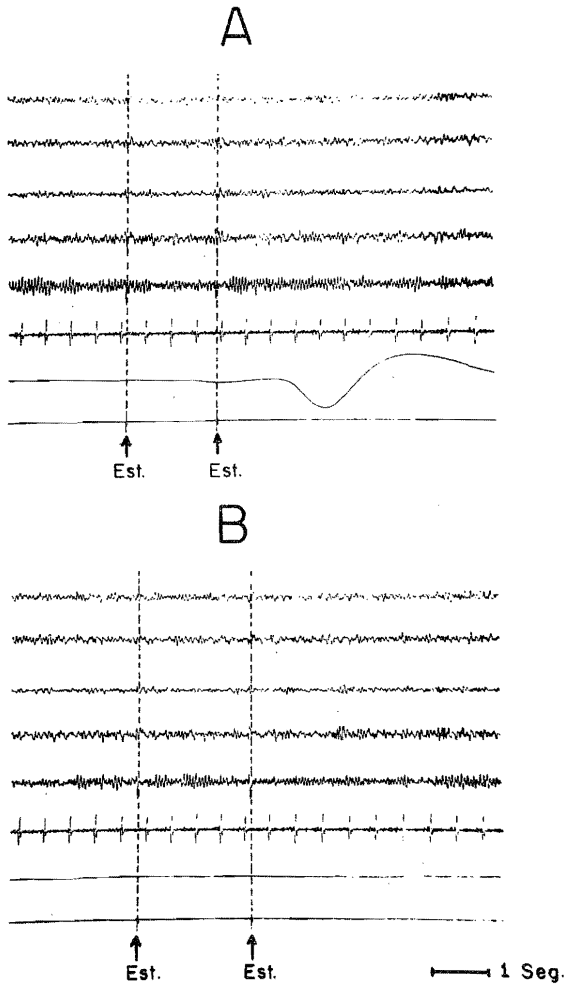


Fig. IV-6 Deshabitución en situación control y bloqueo de la deshabitución por la administración de analgésicos. En "A" se muestra un trazo poligráfico en situación control, donde se puede observar la reaparición de las respuestas poligráficas al cambiar la frecuencia de los estímulos. En "B" se muestra un trazo poligráfico de un sujeto al que se le administró 700 mg de ácido acetil salicílico; se puede observar que al cambiar la frecuencia de los estímulos a la pulpa dental, no reaparecen las respuestas al dolor.

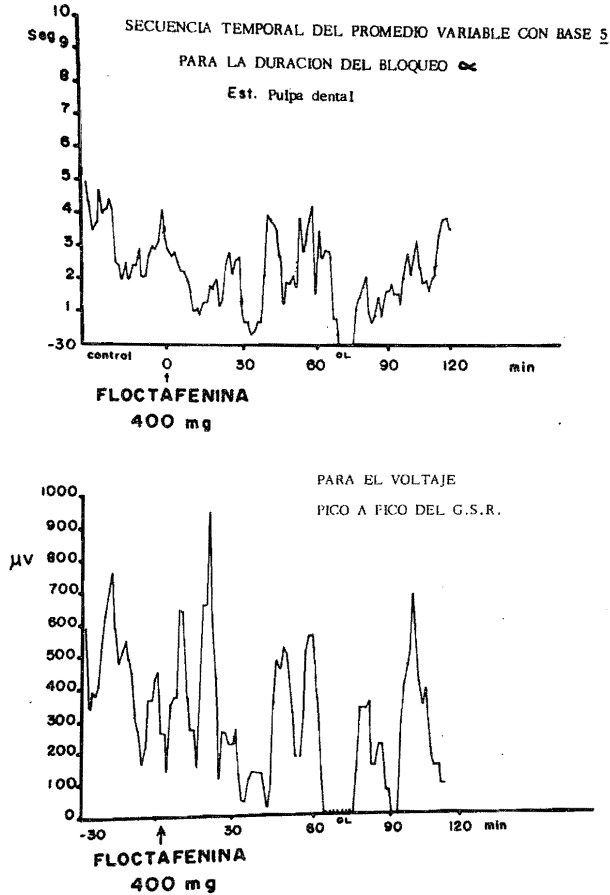


Fig. IV-7 Gráficas de la secuencia temporal del promedio variable de base 5, para la duración del bloqueo del ritmo alfa en la parte superior y para el voltaje pico a pico de la respuesta galvánica de la piel (GSR), en la parte inferior. Después de establecer los niveles basales, para estas variables, se administró 400 mg de floctafenina. En las ordenadas se grafica la duración del bloqueo del ritmo alfa en segundos y los voltajes del GSR en micro voltios (μ V). En las abscisas está representada la duración de la prueba.

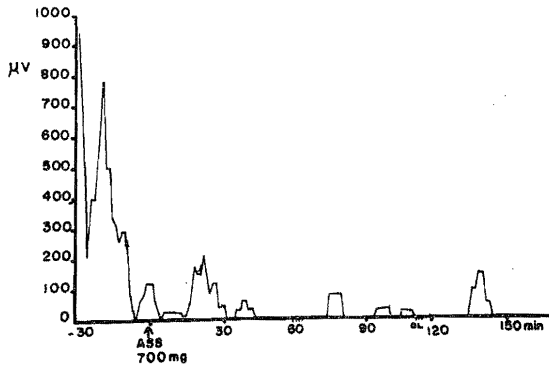
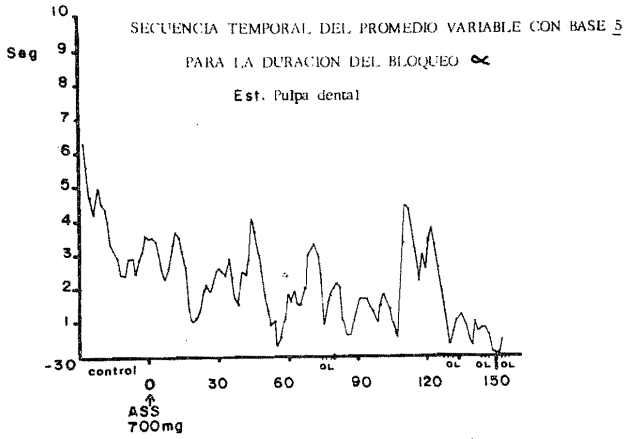


Fig. IV-8. Gráficas de la secuencia temporal del promedio variable con base 5, para la duración del bloqueo del ritmo alfa y la amplitud del voltaje de la respuesta galvánica de la piel. En este caso las gráficas corresponden a la administración de 700 mg de ácido acetil salicílico (700 mg ASS).

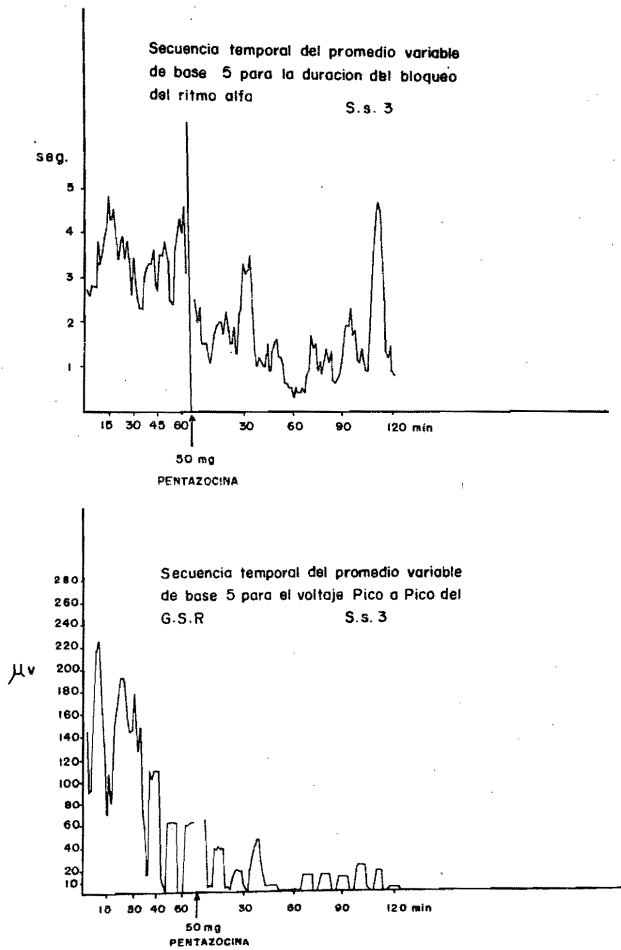


Fig. IV-9. Gráficas de la secuencia temporal del promedio variable de base 5, para la duración del bloqueo del ritmo alfa y para el voltaje del GSR. Estas gráficas corresponden a la administración de 50 mg de Pentazocina.

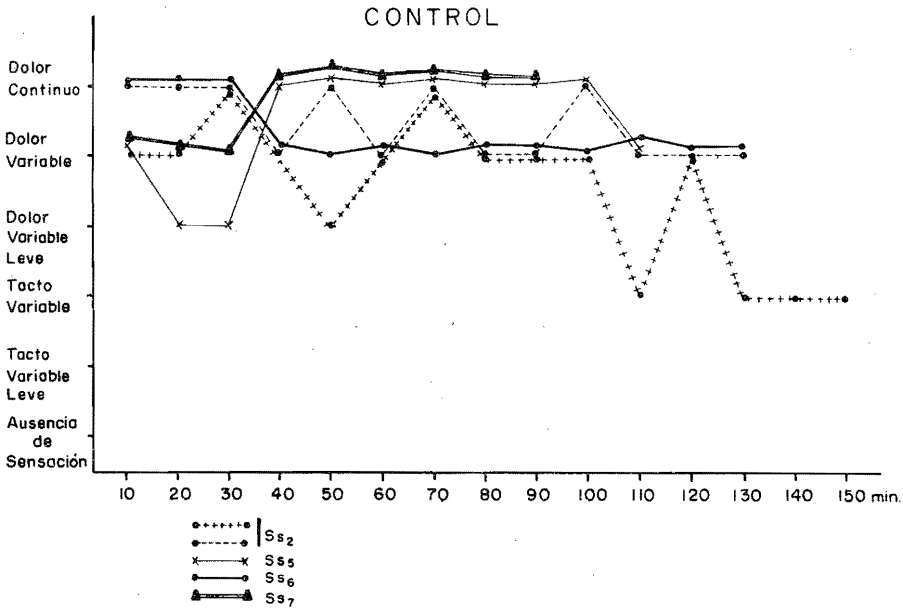


Fig. IV-10. Gráfica del reporte subjetivo, en situación control. Están graficados los reportes subjetivos de 4 sujetos a los que no se les administró ninguna sustancia analgésica. En las ordenadas, la escala de los reportes de las diferentes sensaciones (ver texto), en las abcisas, la duración de la prueba en minutos.

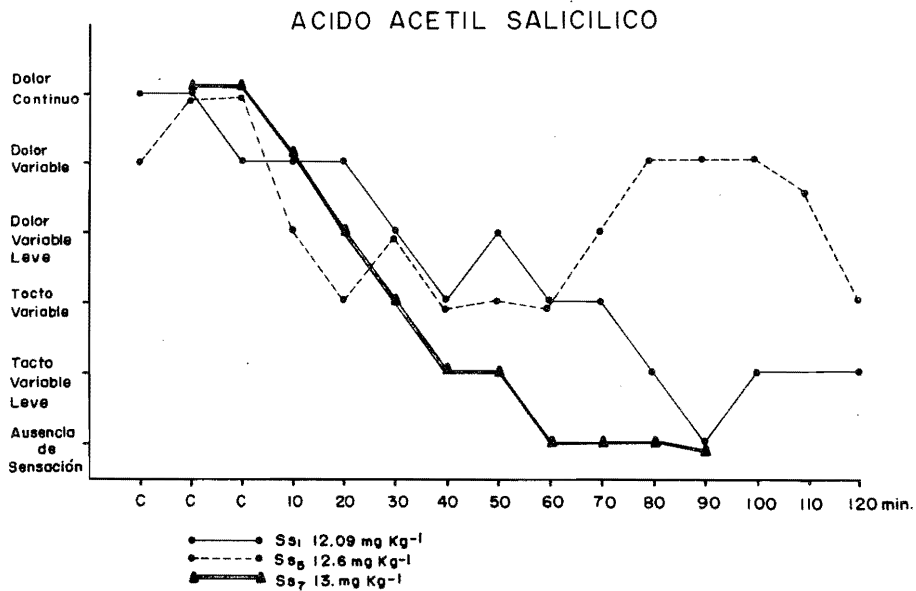


Fig. IV-11 Gráfica de los reportes subjetivos bajo los efectos de Acido Acetil Salicilico (AAS). Están graficados tres sujetos a los que se les administró AAS, en dosis que están calculadas en mg kg⁻¹.

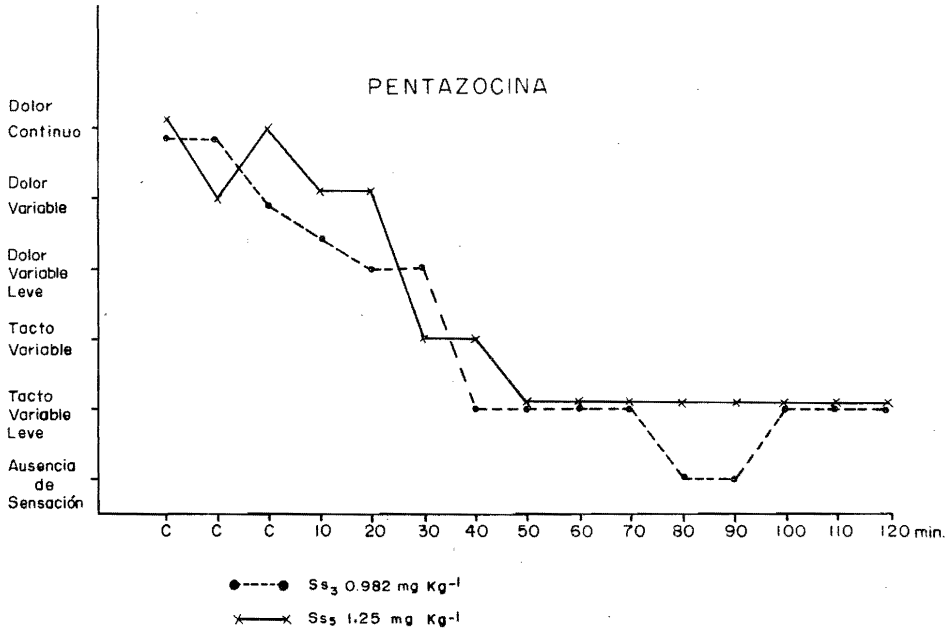


Fig. IV-12 Gráfica de los reportes subjetivos bajo los efectos de la Pentazocina. Están graficados dos sujetos a los que se les administró una dosis de éste fármaco, las dosis se calcularon en mg kg⁻¹.

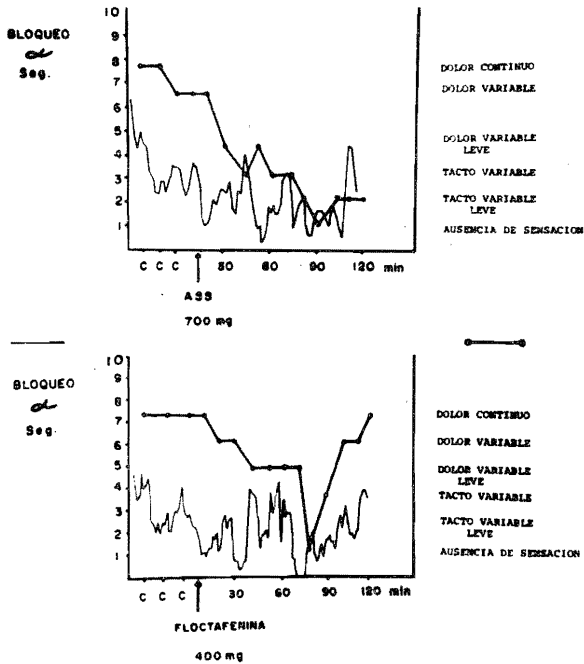


Fig. IV-13. Gráficas de la relación entre la secuencia temporal de la duración del bloqueo del ritmo alfa y los reportes verbales. En la parte superior, en situación control (CCC) y durante los 120 minutos siguientes a la administración de 700 mg de AAS. En la parte inferior en situación control (CCC) y bajo los efectos de 400 mg de Floctafeniina. En las ordenadas del lado izquierdo, la duración del bloqueo del ritmo alfa y del lado derecho, la escala que utilizamos en la valoración de los reportes verbales.

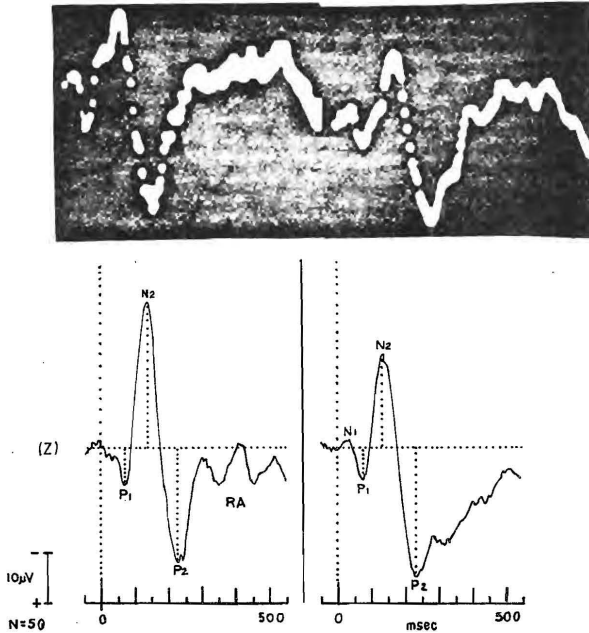


Fig. IV-14. Potenciales evocados promediados. Este tipo de potenciales se obtuvieron en las zonas de registro T_3-C_3 , T_4-C_4 , al estimular la pulpa dental de los sujetos voluntarios. En los cuadros negros de la parte superior se encuentran los potenciales registrados por nosotros, en la parte inferior, están los potenciales evocados descritos por Chatrian y col. (1974). Los potenciales del lado izquierdo corresponden a la zona contralateral y los del lado derecho a la zona ipsilateral al sitio de estimulación.

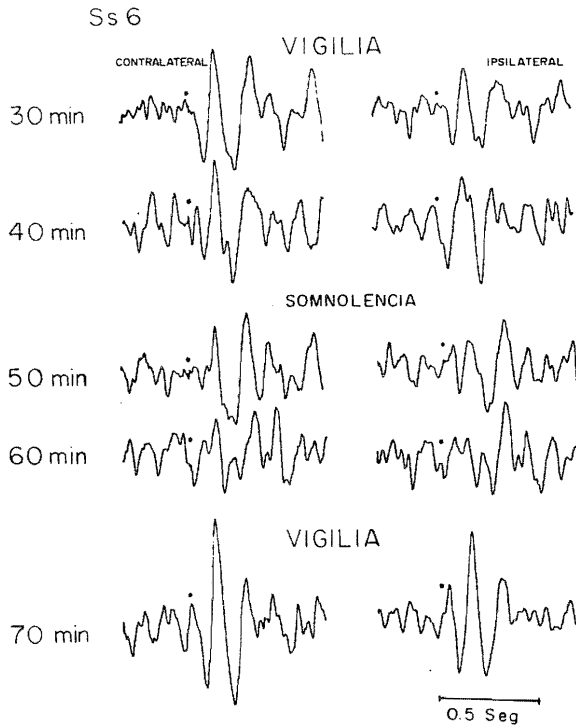


Fig. IV-15. Potenciales evocados y promediados en vigilia, somnolencia y vigilia de nuevo. Estos potenciales corresponden a un experimento en que no se administró ninguna sustancia analgésica. Cada trazo corresponde a un promedio de 8 estimulaciones de la pulpa dental. Se puede observar un decremento de los potenciales durante la somnolencia y su reaparición con la vigilia (ver texto).

64 POTENCIALES PROVOCADOS

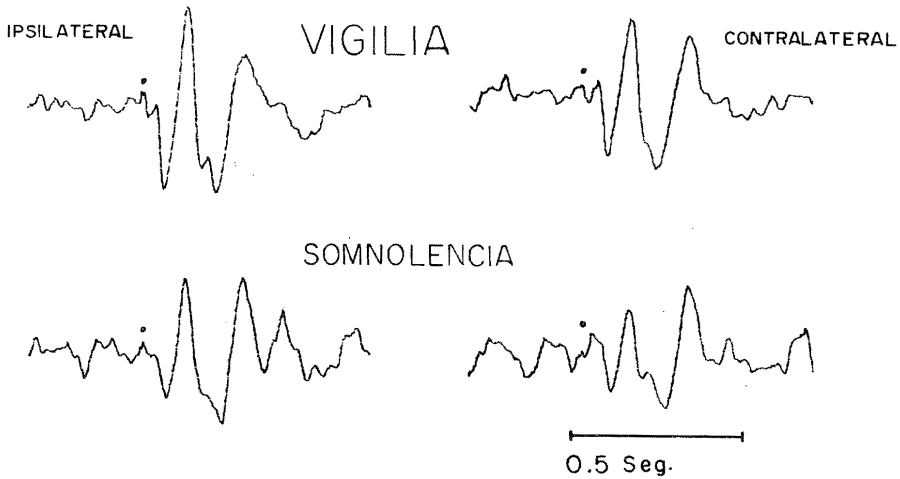


Fig. IV-16. Potenciales evocados y promediados durante la vigilia y la somnolencia. Cada trazo representa el promedio de 64 estimulaciones de la pulpa dental, se puede notar el decremento en la amplitud de los potenciales durante la somnolencia.

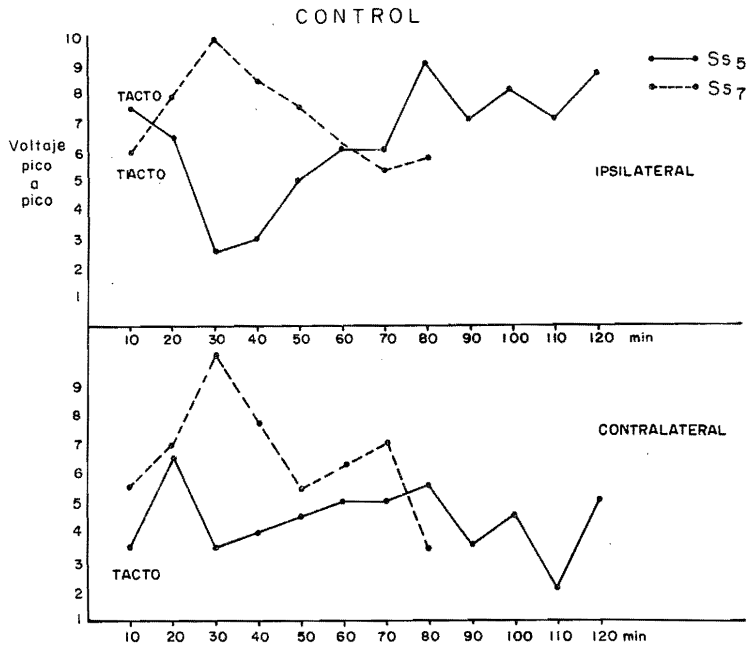


Fig. IV-17. Curvas de amplitud pico a pico de los potenciales provocados por estimulación de la pulpa dental en situación control. En la parte superior están las gráficas de la amplitud de los PP registrados en la zona ipsilateral al sitio de estimulación, en la parte inferior de esta figura, está la amplitud de los PP registrados en la zona contralateral. La amplitud pico a pico está expresada en unidades arbitrarias.

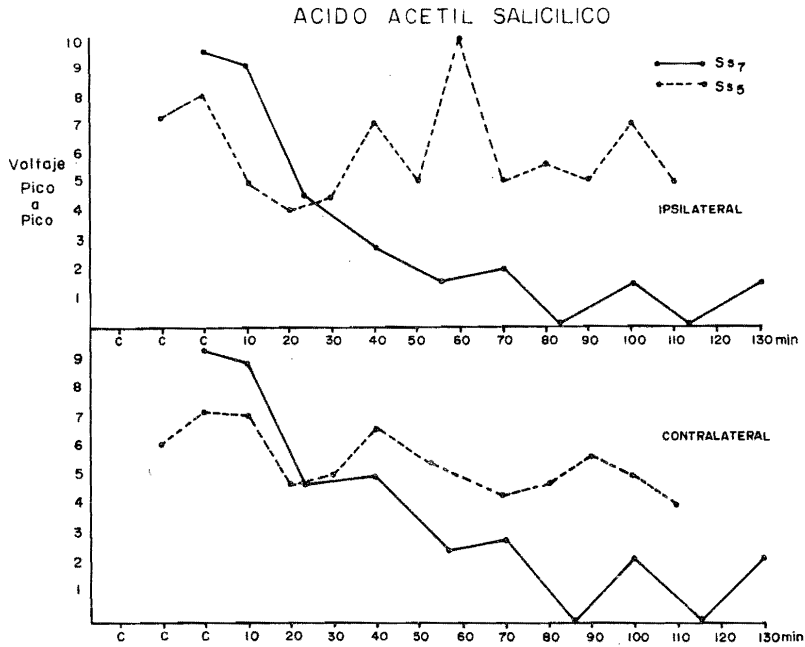


Fig. IV-18. Curvas de la amplitud pico a pico de los potenciales provocados por estimulación de la pulpa dental en situación control (CCC) y bajo los efectos de Acido Acetil Salicílico. La amplitud pico a pico de los PP está expresada en unidades arbitrarias.

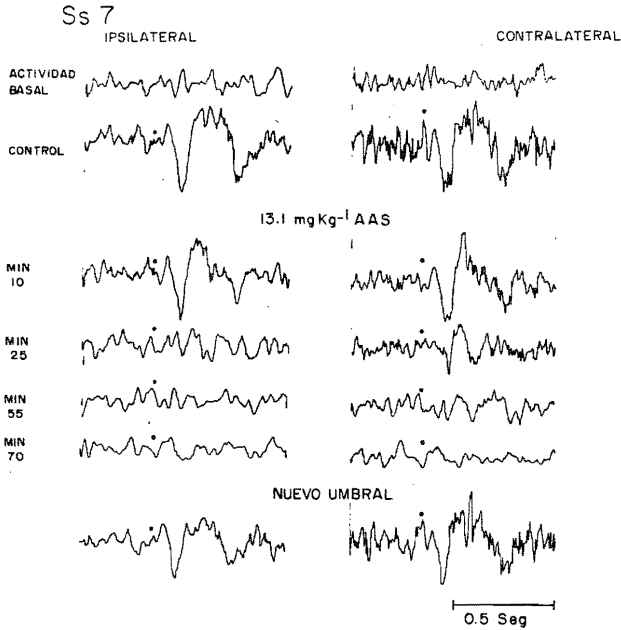


Fig. IV-19. Potenciales provocados y promediados por estimulación de la pulpa dental. De arriba abajo está la actividad basal; los PP registrados en situación control y a los 10, 25, 55 y 70 minutos de la administración de 13.1 mg Kg⁻¹ de AAS; y los PP registrados al establecer un nuevo umbral, después de 120 minutos de la administración del fármaco. Cada trazo representa el promedio de 32 estimulaciones a la pulpa dental.

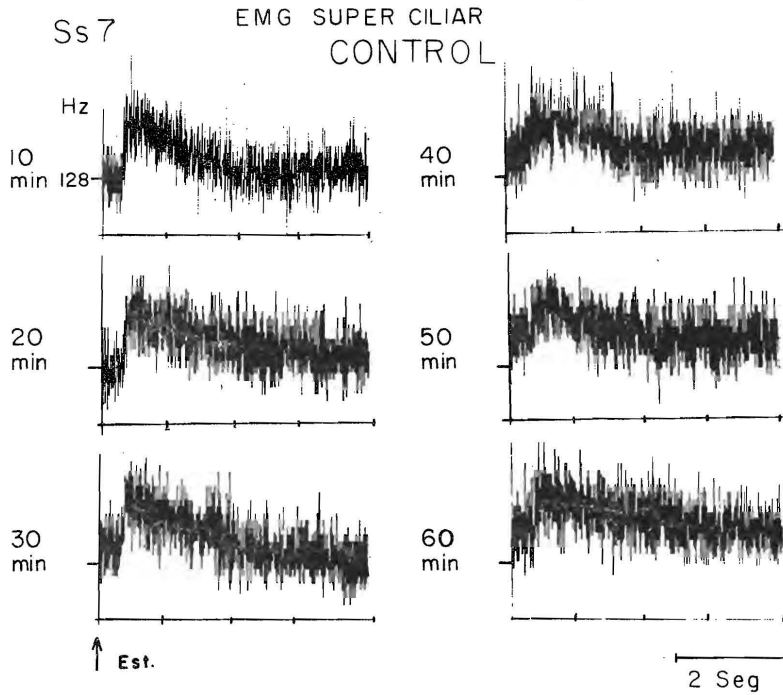


Fig. IV-20. Histogramas de frecuencia vs. tiempo de la actividad EMG de el músculo superciliar, en situación control. Cada histograma representa el promedio de 32 actividades postestímulo a la pulpa dental, en un sujeto al que no se le administró ningún fármaco analgésico.

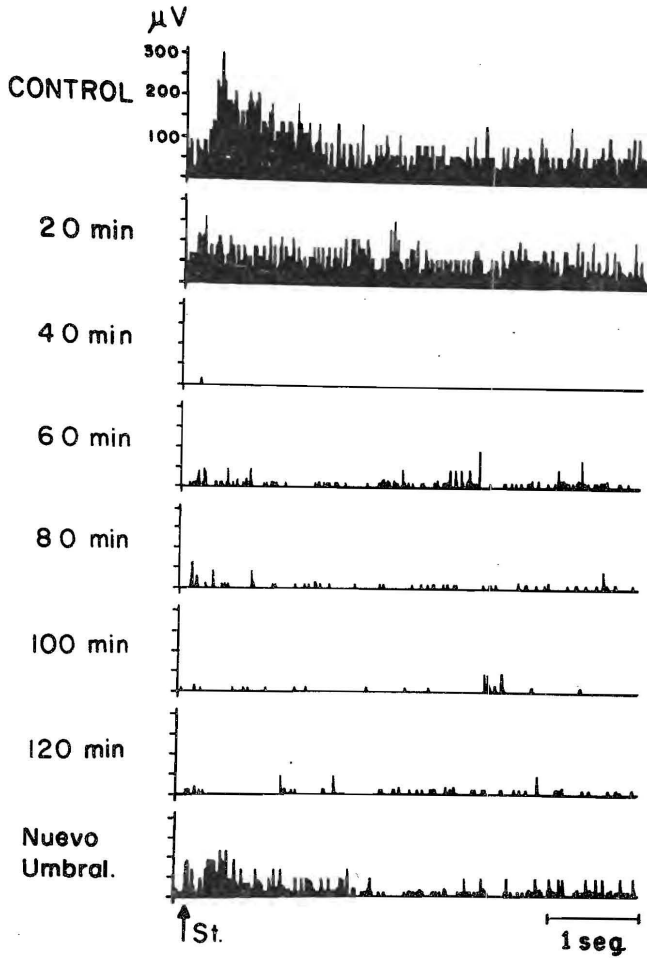


Fig. IV-21. Histogramas de voltaje vs. tiempo de la amplitud de la descarga de los músculos superciliares, al estimular la pulpa dental. De arriba abajo están los histogramas promedio de 8 estímulos, en situación control y cada 20 minutos después de administrar 50 mg de Pentazocina. También se grafica un nuevo umbral que se determinó después de 120 minutos de la administración del fármaco.

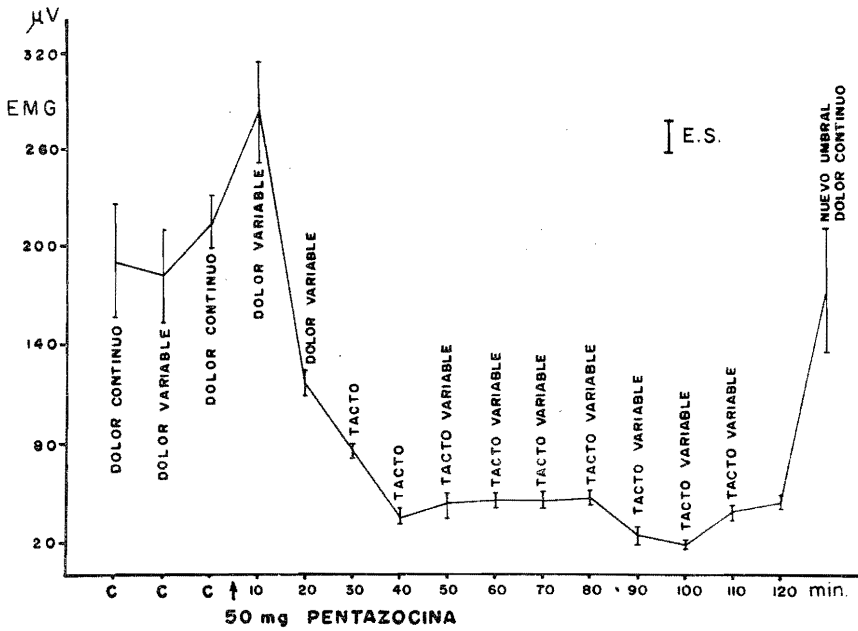


Fig. IV-22. Gráfica del voltaje del EMG de los músculos superciliares al estimular la pulpa dental. En situación control (CCC) y cada 10 minutos después de administrar 50 mg de pentazocina. En la gráfica están señalados los reportes subjetivos de la sensación. Al final de la prueba se estableció un nuevo umbral, con el que se apareció la activación de los músculos superciliares y coincidió con el reporte de la sensación dolorosa de los estímulos. E.S. error estandar.

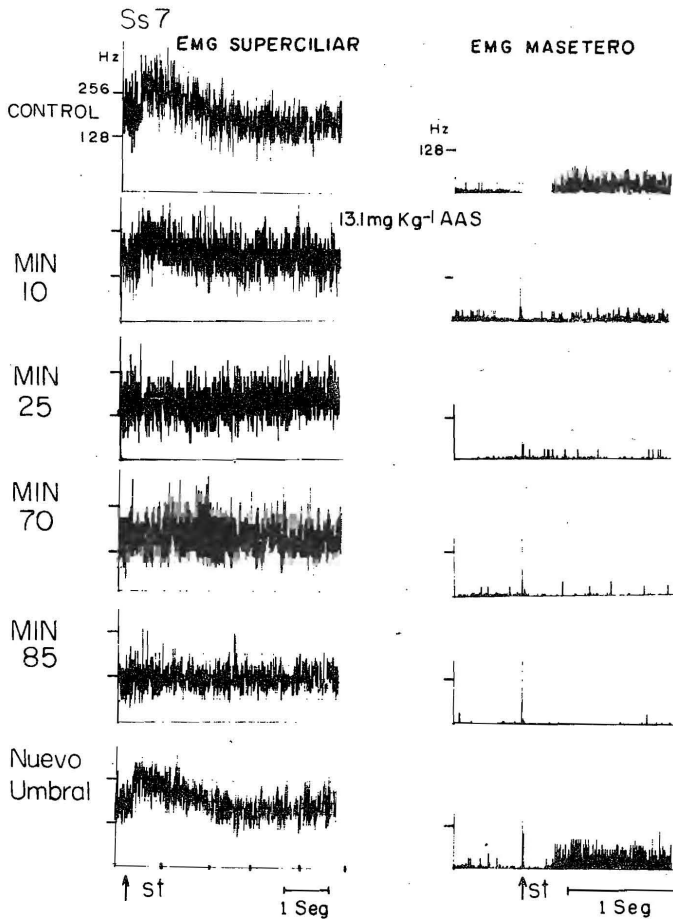


Fig. IV-23. Histogramas de la frecuencia de descarga de los músculos superciliar y masetero, en situación control y a los 10, 25, 70 y 85 minutos después de administrar una dosis de 13.1 mg kg^{-1} de Acido Acetil Salicílico. Cada histograma representa el promedio de 32 estímulos a la pulpa dental. El músculo superciliar respondió con un incremento de la frecuencia de descarga al estimular la pulpa dental, esta activación desapareció con la administración del fármaco. El músculo masetero en situación control, mostró un decremento en la frecuencia de descarga al estimular la pulpa dental, este decremento fué

seguido de una activación, respuesta que desapareció desde el minuto 10 de la administración de AAS. Después de 120 minutos se estableció un nuevo umbral con el que reaparecieron ambas respuestas, además de la sensación de dolor.

VI. CONCLUSIONES.

1. Existen vías específicas para la transmisión de los impulsos nociceptivos y su localización varía del gato, al mono. También existen vías polimodales que pueden ser activadas con estímulos de diferentes modalidades sensitivas, pero su patrón de frecuencia de descarga es mas alto cuando los estímulos son nociceptivos.

2. La estimulación eléctrica nociceptiva de la pulpa dental del gato genera potenciales provocados, que disminuyen de amplitud al estimular los núcleos del Rafé.

3. El método de estimular la pulpa dental en el hombre y el registro de variables electrofisiológicas (Electroencefalograma, Potenciales Provocados, respuesta galvánica de la piel, actividad electromiográfica y electrocardiograma), proporcionan un método útil en la valoración de la estimulación nociceptiva y estas variables son susceptibles a la administración de fármacos analgésicos. Además, estas variables electrofisiológicas se pueden correlacionar significativamente con los reportes verbales de la sensación que los estímulos producen.

4. La estimulación de la pulpa dental en el hombre, produce sensaciones de tacto débil, tacto fuerte, vibración y dolor de diferentes intensidades.

5. Es probable que existan los fenómenos de habituación y deshabituación al dolor y que el mecanismo de acción de los analgésicos sea facilitar el primero y bloquear el segundo.

6. Los potenciales provocados cerebrales por estimulación de la pulpa dental, en el hombre, disminuyen de amplitud con la somnolencia; esta disminución corresponde con la disminución de la sensación.

7. Se postula a la sensación de dolor como una sensación específica y particular, en oposición a la hipótesis que postula que el dolor es un componente cuantitativo de otras sensaciones.

VII. RESUMEN.

Se exponen las teorías más importantes sobre la integración sensorial. Se analizan las vías anatómicas y los procesos que intervienen en la percepción de los estímulos nociceptivos, haciendo una revisión de los hallazgos clínicos y neurofisiológicos.

Se describen algunos métodos que se han usado en la valoración del dolor y de sustancias analgésicas, en el hombre.

El trabajo experimental se divide en dos partes; en animales y en humanos.

En la experimentación con animales se utilizaron gatos, a los que se les colocaron electrodos para registrar estructuras del sistema nervioso central (S.N.C.), que están en relación con la transmisión de los impulsos dolorosos. Se analizan las respuestas evocadas en las estructuras en estudio, al estimular la pulpa dental, comparando estas respuestas en situación control, con las que se obtuvieron al estimular la pulpa dental y los núcleos del Rafé (NRF).

En el gato la discusión se basa en el papel que pueden tener los núcleos del Rafé en los procesos de analgesia, al encontrar una relación inversa entre los potenciales evocados y los voltajes con que se estimularon los núcleos del Rafé.

En el hombre se analizan los cambios en el patrón del ritmo alfa del electroencefalograma (EEG), la amplitud de la respuesta galvánica de la piel (GSR), la amplitud de los potenciales provocados cerebrales (PP), la actividad electromiográfica de los músculos superciliares y mase-teros (EMG), y los reportes verbales de la sensación de los estímulos aplicados a la pulpa dental.

Se establece una correlación entre las respuestas centrales (bloqueo del ritmo alfa, GSR, PP), periféricas (EMG) y los reportes verbales.

Se discuten los resultados en el sentido de que el método utilizado para producir dolor y medir las respuestas, es confiable y útil para la valoración de analgésicos.

Además se discute la posibilidad de que exista el fenómeno de habituación y deshabituación; el primero se incrementa y el segundo se bloquea al administrar sustancias analgésicas.

BARNES, R.: The role of sympatectomy in the treatment of causalgia.

J. Bone and Joint Surg. 35: 172 - 179, 1953.

BECK, P. W., HANDWEKER, H.O. y ZIMMERMAN, M.: Nervous outflow from cat's foodpad during noxious radiant head stimulation. Brain. Res. 67: 373- 386, 1974.

BESSOU, P. y LAPORTE, Y.: Some observations on receptors of the soleus muscle innervated by groupe 111 afferent fibres. J. Physiol. (Lond) 155:19, 1961a.

BESSOU, P. y LAPORTE, Y.: Etudes des recepteum musculaires innerves par les fibres afferentes du groupe 111 (fibres myelinisees fines) chez le chat. Arch. Ital. Biol. 99: 293- 321, 1961b.

BESSOU, P. y PERL, E. R.: Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibres to noxious stimulation. J. Neurophysiol. 32: 1025-1043, 1969.

BESSOU, P., GAUTHIER, J. y PAGES, B.: Mise en evidence de fibres afferentes du groupe c innervant la pulpe de la canine chez le chat. C. R. Soc. Biol. 164: 1845- 1850, 1970.

BESSOU, P., BURGESS, P. R., PERL, E. R. y TAYLOR, C. B. : Dynamic properties of mechanoreceptors with unmyelinated (c) fibres. *J. Neurophysiol* 34: 116- 131, 1971.

BISHOP, G. H. : Neural mechanism of cutaneous sense. *Physiol. Rev.* 26: 77, 1946.

BISHOP, G. H. y LADAU, W.M. : Evidence for a double peripheral pathway for pain. *Science.* 128: 712-713, 1958.

BISHOP, G.H.: The relation between nerve fibre, size and sensory modality: phylogenetic implications of the afferent innervation of cortex. *J. Nerv. Ment. Dis.* 128: 89, 1959.

BOIVE, J.: The termination of the cervicothalamic tract in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *Brain. Res.* 19: 330 - 360, 1970.

BOIVE, J.: The termination of the spinothalamic tract in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *Exp. Brain. Res.* 12: 331 - 353, 1971.

BOWSHER, D.: The termination of secondary somatosensory neurons within the thalamus of macaca mulatta. An experimental degeneration study. J. Comp. Neurol. 117: 213-228, 1961.

BREMER, F.: Bull. de l'Acad. Roy de Med Belgique, 2, 6^o Serie: 68-86, 1937.

BREMER, F. y STOUPEL, N.: Facilitation et inhibition des potentiales évoqués corticaux dans l' eveire cérébral. Arch. Internat. Physiol. Bioch. 47: 240-275, 1959.

BROOKHART, J.M., LIVINGSTON, W.K. y HAUGEN, F.P.: Functional characteristics of afferent terminals in the brain stem of the cat. J. Neurophysiol 16: 634-642, 1953.

BRYAN, R.N., TREVINO, D.L., COULTER, J. D. y WILLIS, W. D.: Location and somatotopic organization of the cells of origin of the spinocervical tract. Expl. Brain. Res. 17: 177-189, 1973.

BURGESS, P. R. y PERL, E. R.: Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. J. Physiol. (Lond) 190: 541-562, 1967.

- CAVAGGIONI, A., GIANELLI, G. y SANTIBAÑEZ, H.G.: Effects of repetitive photic stimulation on responses evoked in the lateral geniculated body and the visual cortex. Arch. Ital. Biol. 97: 266-275, 1959.
- CHATRIAN, G.E., CANFIELD, R. C. y LETTICH, E.: Cerebral responses to electrical stimulation of tooth pulp in man. J. Dent. Res. 53: 1299, 1974.
- CHATRIAN, G.E., CANFIELD, R. C., KNAUSS, T.A. y EEGT, E. L.: Cerebral responses to electrical stimulation of tooth pulp in man. Neurology (Minneapolis) 25 (8): 745-754, 1975.
- CHRISTENSEN, B.N. y PERL, E. R.: Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. J. Neurophysiol. 33: 293-307, 1970.
- COLLINS, W. F., NULSEN, F.E. y RANDT. C.T.: Relation of peripheral nerve size and sensation in man. Arch. Neurol. Psychiat, Chicago, 3: 381-385, 1960.
- CONDES-LARA, M., CALVO, J.M., y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: Efectos de farmacos analgesicos sobre las respuestas centrales y perifericas, provocadas por la estimulación eléctrica dolorosa de la pulpa dental, en el hombre. (manuscrito en preparación).

DELANQUE, A., HANNAM, A. y MATTHEWS, B.: The diameters and conduction velocities of fibers in the terminal branches of the inferior dental nerve. Arch. Oral. Biol. 14: 513-520, 1969.

DESCARTES, R.: L'Homme (1644), Traducido por M. Foster. Lectures on the history of physiology during the 16th, 17th, 18th, centuries. Cambridge, University Press.

DILLY, P. N., WALL, P. D. y WEBSTER, K. E.: Cells origin of the spinothalamic tract in the cat and rat. Expl. Neurol. 21: 550-562, 1968.

DOTT, E.: Schmerzimpulse bei temperaturreizen. Acta Physiol. Scand. 31: 83-96, 1954.

DOGLIOTTI, M.: First surgical sections, in man, of the lemniscus lateralis (Pain-temperature path) in the brain stem for the treatment of diffused rebellious pain. Anesth. E. Analg. 17: 143-145, 1938.

DUBNER, R., SUMINO, R. y STARKMAN, S.: Responses of facial cutaneous thermosensitive and mechanosensitive afferent fibres in monkey to noxious heat stimulation. En: Pain, Adv. Neurol. J. J. Bone (Ed), Vol. 4, Raven, Press, Hewlett, pp, 61-71, 1974.

DUMONT, S. y DELL, P.: Facilitations spécifiques et nonspécifique des réponses visuelles corticales. J. Physiol. (Paris) 50: 261-264, 1958.

DYKES, R.W.: Nociception . Brain. Research. 99: 229-245, 1975.

ECCLES, J.C.: The neurophysiological basis of mind. Clarendon Oxford, 1953.

ECCLES, J.C., PROVINI, L., STRATA, P. y TABERIKOVA: Topographical investigations on climbing fiber input from forelimb and hindlimb afferents to the cerebellar anterior lobe. Exp. Brain. Res. 6: 195-215, 1968.

EDINGER, L.: Vergleichend-ent wicklungsgeschichtliche and anatomische studien in bereiche des centralnervensystems: 11 veber die fortsetzung der hinteren ruckenmarkwurzeem zun gehirm. Anat. Anz. 4: 121-128, 1889.

FECHNER, G.th.: Elemente der psychophysik, Ber. D. Sachs. Ges. D.W. 76, 1860.

FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., ROLDAN, R.E., FANJUL, M.L. y CASTELLS, C. Papel del receptor en el proceso de habituación en la via visual . Bol. Inst. Estud. Med. Biol. (México), 18: 1-28, 1960.

FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., OSTROSKY, F., CONDES, M., ZAPATA, F., SOLIS, H., CONTRERAS, C.M.: Umbral al dolor térmico cutáneo en el hombre; modificaciones producidas por la pirozalona. *Medicina. Méx.* 1185: 367-374, 1974.

FIELD, H.L., PATRIDGE, L.D. y WINTER, D.L.: Somatic and visceral receptive field properties of fibres in ventral quadrant, white matter of the cat spinal cord. *J. Neurophysiol.* 33: 827- 837, 1970.

FIELD, H.L., WAGNER, G.M. y ANDERSON, S.D.: Some properties of spinal neurons projecting to the medial brain-stem reticular formation. *Expl. Neurol.* 47: 118-134, 1975.

FOA, C. y PESERICO, E.: Le vie del riflesso neurogalvanico. *Arch. Fisiol.* 21: 119-130, 1923.

FOCK, S., FRANZ, M. y MENSE, S.: Discharges in unmyelinated muscle afferents of the cat following intra-arterial application of bradykinin. *Pflügers Arch.* 339: R 87, 1973.

FOERSTER, O. y GAGEL, O.: Die vorderseitenstragdurchschneigung beim menschen. *Ztschr. F.D. Ges. Neurol.* 138: 29, 1932.

FOERSTER, O.: Sensitive corticale, felder, handbuch der neurologie. (Eds)

O. Foerster, O. Bunke., Berlin, J. Springer, pp. 358-448, 1936.

FREY, M. Von.: Beitrage zur sinnesphysiologie der haut. Ber. D. Kgl. Sächs.

Ges. D. Wiss., Math. - Phys. Kl., Vol. 47, pp. 181, 1895.

GOLDSCHIEDER, A.: Ueber den shmerz in physiologischer und klinischer hinsicht. Herschwald, 1894.

HAGEN, E., KNOCHE, H., SINCLAIR, D. C. y WEDDELL, G.: The role of specialized nerve terminals in cutaneous sensibility. Proc. Roy. Soc. B. 141: 279-287, 1953.

HARBARTH, K. E. y KEER, D. I. B.: Central influences on spinal afferent conduction. J. Neurophysiol. 17: 295-307, 1954.

HARDING, R. y LEEK, B. F.: Rapid adapting mechanoreceptors in the reticulo rumen wich respond to chemicals. J. Physiol. (Lond) 223: 32-33, 1972a.

HARDING, R. y LEEK, B. F.: Gastro-duodenal receptor responses to chemical and mecanical stimuly, investigated by "single fibre" technique. J. Physiol. (Lond) 222: 139- 140, 1972b.

HARDY, J.D., WOLFF, H.G. y GOODELL, H.: The pain threshold in man. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 23: 1-15, 1943.

HEAD, H.: Studies in neurology. Kegan Paul, 1920.

HEBB, D.O.: The organization of behavior. Wiley. 1949.

HEINBECKER, P., BISHOP, G.H. y O'LEARY, J.: Pain and touch fibres in peripheral nerves. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 29: 771-789-1933.

HELLON, R.F. y MITCHELL, D.: Characteristics of neurones in the ventrobasal thalamus of the rat which respond to noxious stimulation of the tail. J. Physiol. (Lond) 250: 29-30, 1975.

HENSEL, H. y KENSHALO, D.R.: Warm receptors in the nasal region of cats. J. Physiol. (Lond) 204: 99-112, 1969.

HENSEL, H. y IGGO, A.: Analysis of cutaneous warm and cold fibers in primates. Pflugers. Arch. 329: 1-8, 1971.

HERNANDEZ-PEON, R.: Central mechanism controlling conduction along central sensory pathways. Acta. Neurol. Lat. Amer. 1: 256-264, 1955.

HERNANDEZ-PEON, R. y BRUST-CARMONA, H.: Inhibition of tactile and nociceptive spinal evoked potentials in the cat, during distraction . Acta Neurol. Lat. Amer. 7: 289-297, 1961.

HILLMAN, P. y WALL, P.D.: Inhibitory and excitatory factors influencing the receptive fields of lamina 5 spinal cord cells. Expl. Brain. Res. 9: 284-306, 1969.

HUNT, C.C. y MC. INTYRE, A.K.: An analysis of fibre diameter and receptor characteristics of myelinated cutaneous afferent fibres in cat. J. Physiol(Lond) 153: 99-112, 1960.

HYNDMAN, O. y VAN EPPS, C.: Possibility of differential section of the spinothalamic tract. Arch. Surg. 38: 1036-1053, 1939.

IGGO, A.: Gastric mucosal chemoreceptors with vagal afferent fibres in the cat. Q.J.L. Exp. Physiol. 42: 338-409, 1957.

IGGO, A. y OGAWA, H.: Primate cutaneous thermal nociceptors . J. Physiol (Lond) 216: 77-78, 1971.

JASPER, H.H. y AJMONE-MARSAM, C.: Thalamocortical integrating mechanism. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 30: 493-512, 1950.

JOUVET, M.: Biogenic amines and the stage of sleep. *Science* 163:32-41, 1969.

KANE, K. y TAUB, A.: A history of local electrical analgesia. *Pain*. 1: 125-138, 1975.

KELLER, O., VYKLICKY, L. y SYKOVA, E.: Reflexes from the "A" deltha and "A" alpha trigeminal afferents. *Brain. Res.* 37: 330-332, 1972.

KITAHATA, L. M., MC. ALLISTER, R. G. y TAUB, A.: Identification of central trigeminal nociceptors and the effects of nitrous oxide. *Anesthesiology* 38: 12-19, 1973.

KUMAZAWA, T., PERL, E. R., BURGESS, P. R. y WHITEHORN, D.: Excitation of posteromarginal cells (Lamina 1) in monkey and their projection in lateral spinal tracts. *Proc. Intl. Union. Physiol. Sci.* 9: 328, 1971.

KURU, M.: Sensory paths in the spinal cord and brain stem of man. (Sogensya, Tokyo, 1949).

LARSELL, O.: The cerebellum of the cat and monkey. *J. Comp. Neurol.* 99: 135-139, 1953.

LARSON, B., MILLER, S. y OSCARSSON, O.: A spino-cerebellar climbing fibre path activated by the flexor afferents from all four limbs. *J. Physiol. Lond.* 203: 641-649, 1969.

LEE, J.R. y FENNESSY, M.R.: The relationship between morphine analgesia and the levels of biogenic amines in the mouse brain. *Europ. J. Pharmacol.* 12: 65-70, 1970.

LELE, P.P. y WEDDELL, G.: Sensory nerves of the cornea and cutaneous sensibility. *Exp. Neurol.* 1: 334-359, 1959.

LEVANTE, A. y ALBE-FESSARD, D.: Localization dans les couches V11 et V111 de rexed des cellules d'origine d' un faisceau spinoreticulaire croise. *C.R. Hebd. Séanc. Acad. Sci. Paris Ser. D.* 274: 3007-3010, 1972.

LEVANTE, A., LAMOUR, R. y ALBE-FESSARD, D.: Localization dans la couche V de rexed de cellules d'origine d'un faisceau spinothalamique croise chez le macaque. *C.R. Hebd. Séanc. Acad. Sci. Paris Ser. D.* 276: 1589-1592, 1973.

LEWIS, T.: *Pain*. New Yor, Mac. Millan, 1942.

LIEBESKIND, J.D., GUILBAUD, G., BESSON, J.M. y OLIVERA J. J.L.: Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Res.* 50: 441-446, 1973.

LINDAHL, O.: Pain a general chemical explanation. En: Advance in Neurology. Ed. J. Bonica. Vol. 4, Raven Press. New York, pp. 45-49, 1974.

LIVINGSTON, W.K.: Pain mechanisms. Mac. Millan, New York, 1943.

LYNN, B.: Physiology of the activation of pain. Prog. Neurol. Surg. 7: 1-34, 1976.

MANCIA, M., MEULDEN, M. y SANTIBAÑEZ, M.G.: Changes of photically evoked potentials in the visual pathway of the cerveya isolé cat. Arch. Ital Biol. 97: 378-398, 1959.

MARUHASHI, J., MIZUGUCHI, K. y TASAKI, I.: Action currents in single afferent nerve fibres elicited by stimulation of the skin of the toad in the cat. J. Physiol. (Lond) 117: 129-151, 1952.

MAYER, D.J., WOLFE, T.L., AKIL, H., CARDER, B. y LIEBESKIND, J.C.: Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat. Science. 174: 1351-1354, 1971.

MEHLER, W.R.: The mammalian "Pain Tract" in physiology. Anat. Rec. 127: 332, 1957.

MEHLER, W. R., PFEFERMAN, M. E. y NAUTA, W. J. H.: Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain.* ' 83: 718-750, 1960.

MEHLER, W. R.: The anatomy of the so called "pain tract" in man: An analysis of the course and distribution of the ascending fibres of the fasciculus anterolateralis. En: *Basic research in paraplegia.* J. D. French y R. W. Porter (Ed) Charles C. Thomas, Springfield pp. 26-55, 1962.

MEHLER, W. R.: Some neurological species differences a posteriori. *Ann. (N. Y.) Acad. Sci.* 167: 424-468, 1969.

MELZACK, R. y WALL, P. D.: Pain mechanisms: a new Theory. *Science.* 150: 971-979, 1965.

MILES, T. S., COOKE, J. D. y WIESENDANGER, M.: Localization in the cerebellar hemisphere of climbing fiber responses evoked from the trigeminal nerve in the cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 1147-1153, 1974.

MILES, T. S. y WIESENDANGER, M.: Climbing fibre inputs to cerebellar purkinje cells from trigeminal cutaneous afferents and the SI face area of the cerebral cortex in cat. *J. Physiol.* 245: 425-445, 1975.

MORUZZI, G. y MAGOUM, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1: 445-473, 1949.

MOSSO, J. A. y KRUGER, L.: Receptor categories represented in spinal trigeminal nucleus caudalis. *J. Neurophysiol.* 36: 472-488, 1973.

MULLER, J.: *Elements of physiology.* Taylor, 1842.

NAFE, J. P.: The pressure, pain and temperature senses. En: *Handbook of general experimental psychology.* C. A. Murchison (Ed). Clark University Press. 1934.

NAQUET, R., REGIS, H., FISCHER-WILLIAM, M. y FERNANDEZ-GUARDIOLA, A.: Variations in the responses evoked by light along the specific pathways. *Brain.* 83: 52-56, 1960.

NAUNYN, B.: Uber die austosung von schmerzempfindung durch summation sich zeitlich folgender sensibeles erregungen. *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.* 25: 272, 1889.

NEFF, W. D.: Neural mechanisms of auditory discrimination. En: *Sensory Communication.* Ed. W. A. Rosenblith, Wiley, 1961,

NOORDENBOS, W.: *Pain.* Elsevier Press. Amsterdam, 1959.

OLIVERAS, J. L., BESSON, J. M. GUILBAUD, G. y LIEBESKIND, J. C.:

Behavioral and electrophysiological evidence of pain inhibition from midbrain stimulation in the cat. *Exp. Brain. Res.* 20: 32-44, 1974.

OLIVERAS, J. L., REDJEMI, F., GUILBAUD, G, y BESSON, J. M.: Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior centralis nucleus of the raphe in the cat. *Pain.* 1: 139-145, 1975.

OSCARSSON, O.: Termination and functional organization of the ventral spino-olivocerebellar path. *J. Physiol. (Lond)* 196: 453-478, 1968.

PAINTAL, A. S.: Functional analysis of group 111 afferent fibres of mammalian muscles. *J. Physiol (Lond)* 152: 250-270, 1960.

PENFIELD, W. y BOLDREY, E.: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain.* 60: 389-443, 1937.

PERL, E. R.: Myelinated afferent fibers innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. *J. Physiol (Lond)* 197: 593-615, 1968.

PERL, E. R.: Is pain a specific sensation? *J. Psychiat. Res.* 8: 273-287, 1971.

- PETIT, D. y BURGESS, P. R.: Dorsal column projection of receptors in cat hairy skin supplied by myelinated fibers. *J. Neurophysiol.* 31: 849-855, 1968.
- POMERANZ, B.: Specific nociceptive fibres projecting from spinal cord neurons to the brain: a possible pathway for pain. *Brain. Res.* 50: 447-451, 1973.
- PRICE, D. D. y MAYER, D. J.: Neurophysiological characterisation of the anterolateral quadrant neurons subserving pain in M. Mulatta. *Pain.* 1: 59-72, 1975.
- REXED, B.: The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.* 96: 415-495, 1952.
- SAMANIN, R., GUMULKA, W. y VALZELLI, L.: Reduced effects of morphine in midbrain raphe lesioned rats. *Europ. J. Pharmacol.* 10: 339-343, 1970.
- SAMANIN, R. y VALZELLI, L.: Increase of morphine-induced analgesia by stimulation of the nucleus raphe dorsalis. *Europ. J. Pharmacol.* 16: 298-302, 1971.
- SCHMIDT, J.: Die beeinflussung der langsamen hirnrendenpotentiale des menschen nach elektrischer zahnreizung durch analgetika. *Acta. Biol. Med. Ger.* 24: 361-368, 1970.

SCHWARTZ, H.G. y O'LEARY, J.L.: Section of the spinothalamic tract in the medulla with observation on the pathway for pain. *Surgery* 9: 183-193, 1941.

SCHWARTZ, H.G. y O'LEARY, J.L.: Section of the spinothalamic tract at the level of the inferior olive. *Arch. Neurol. Psychiat.* 47: 293-304, 1942.

SHARPLESS, S. y JASPER, H.: Habituation to the arousal reaction. *Brain*. 17: 655-680, 1955.

SINCLAIR, D.C.: Cutaneous sensation and the doctrine of specific nerve energies. *Brain*. 78: 584, 1955.

SMITH, G.M., EGBERT, L.D., MARKOWITS, R.A., MOSTELLER, F. y BAECHER, A.: An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaxium effort tourniquet technique. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 154: 324-332, 1966 .

SMITH, G.M. y BEECHER, H.K.: Experimental production of pain in man: sensitivity of a new method to 600mg. of aspirin. *Clin. Pharmacol. and Therap* 9: 213- 216, 1968.

SPILLER, W.G.: The location within the spinal cord of the fibers for temperature and pain sensations. *J. Nerv. and Ment. Dis.* 32: 318-320, 1905.

SPILLER, W.G. y MARTIN, E.: The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. *J.A.M.A.* 68: 1489-1490, 1912.

STRUGHOLD, H.: Über die dichte und schwellen der schmerzpunkte der epidermis in den verschieden an lorperregionen. *Z. Biol.* 80: 367-380, 1924.

REYNOLDS, D.V.: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science.* 164: 444-445, 1969.

RUSSEL, C.K.: The syndrome of the brachium conjunctivum and the tractus spino-talamicus. *Arch. Neurol Psychiat.* 25: 1003-1010, 1931.

TENEN, S.S.: Antagonism of the analgesic effect of morphine and other drugs by p-chloro-phenyl -alanine, a serotonin depletor. *Psychopharmacologia (Berl)* 12: 278-285, 1968.

TITCHNER, E.B.: Notes from the psychological laboratory of Cornell University. *Amer. J. Psychol.* 31: 212, 1920.

TOREBJOK, H.E. y HALLIN, R.G.: C-fibre units recorder from human sensory nerve fascicles in situ. A preliminar. *Acta. Soc. Med. U.P.S.A.L.* 75: 81-84, 1970.

- FOREBJOK, H. E. y HALLIN, R. G.: Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerve. *Exp. Brain. Res.* 16: 321-322, 1973.
- TREVINO, D. L., MAUNZ, R. A., BRYAN, R. N. y WILLIS, W. D.: Location of cells of origin of the spinothalamic tract in the lumbar enlargement of cat. *Exp. Neurol.* 34: 67-77, 1972.
- TREVINO, D. L., COULTER, J. D. y WILLIS, W. D.: Location of cells of origin of spinothalamic tract in lumbar enlargement of the monkey. *J. Neurophysiol.* 36: 750-761, 1973.
- TREVINO, D. L. y CARSTENS, E.: Locations of the cells of origin of the spinothalamic tract in the cat and rhesus monkey as determined by the retrograde transport of horseradish peroxidase. *Anat. Rec.* 181: 494-495, 1975.
- UNDDENBERG, N.: Functional organization of long second order afferents in the dorsal funiculus. *Exp. Brain. Res.* 4: 377-383, 1968.
- VAN HESSEL, H. J., BIEDENBACH, M. A. y BROWN, A. C.: Cortical potentials evoked by tooth pulp stimulation in rhesus monkey. *Arch. Oral. Biol.* 17: 1059-1066, 1972.

VYKLUCKY, L., KELLER, O., BROZEK, G. y BUTKHUZI, S. M.: Cortical potentials evoked by stimulation of tooth pulp afferents in the cat. *Brain. Research* 41: 211-213, 1972.

VYKLUCKY, L. y KELLER, O.: Central projection of tooth pulp primary afferents in the cat. *Acta. Neurobiol. Exp.* 33: 803-809, 1973.

WALKER, A. E.: The spinothalamic tract in man. *Arch. Neurol. Psychiat.* 43: 284-289, 1940.

WALKER, A. E.: The somatotopical localization of the spinothalamic and secondary trigeminal tracts in the mesencephalon. *Arch. Neurol. Psychiat.* 48: 865-883, 1942.

WALKER, A. E.: Central representation of pain. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 23: 63-85, 1943.

WALL, P. D.: The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J. Physiol. (Lond)* 188: 403-423, 1967.

WAY, E. L. y SHEN, F.: Catecholamines and 5-hydroxy-tryptamine. En: *Narcotic Drugs: Biochemical Pharmacology.* (Ed.) D. H. Clovet. Plenum Press. New York, 1971, pp. 229-253.

WEAVER, T.A., WALKER, A.E.: Topical arrangement within the spinothalamic tract of the monkey. *Arch. Neurol. Psychiat.* 46: 877-883, 1941.

WEBER, E.H.: *De pulsu, auditu en tactu*. Lipiae, 1834.

WEDDELL, G., PALMER, E. y PALLIED, W.: Nerve endings in mammalian skin. *Biological Reviews.* 30: 159-163, 1955.

WEDDELL, G.: Somesthesia and the chemical sense. *Annu. Rev. Psychol.* 6: 119, 1955.

WHITE, J.L.: Spinothalamic tractotomy in the medulla oblongata. An operation for the relief of intractable neuralgias of the occiput, neck and shoulder. *Arch. Surg.* 43: 113-127, 1941.

WILLIS, W.D., TREVINO, D.L., COULTER, J.D. y MAUNZ, R.A.: Responses of primate spinothalamic tract neurons to natural stimulation of hindlimb. *J. Neurophysiol.* 37: 358-372, 1974.

WOLFF, H.G. y GOODELL, H.: The relation of attitude and suggestion to the perception of and reaction to pain. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 23: 434-448, 1943.

WOLFF, B.B., KANTOR, T.G., JARVIK, M.E. y LASKA, E.: Response of experimental pain to analgesic drugs 111; codeine, aspirin, secobarbital and placebo. *Clin. Pharmacol. and Therap.* 9: 217-228, 1968.

YOKOTA, T.: Excitation of units in marginal rim of trigeminal sub-nucleus caudalis elicited by tooth pulp stimulation. *Brain. Res.* 95: 154-158, 1975.

YOUNG, R. F. y KING, R.B.: Fiber spectrum of the trigeminal sensory root of the baboon determined by electron microscopy. *J. Neurosurg.* 38: 65-72, 1973.

ANDEN, N.E., DAHLSTROM, A., FUXE, K., LARSSON, K., OLSON, L. y UNGERSTEDT, U.: Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.* 67: 313, 1966.