

11232

10
2y.

IMPORTANCIA DEL CINGULO SOBRE LA
PERCEPCION DEL DOLOR

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Manuel Velasco Suárez .S.S.A.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN NEUROCIRUGIA

PRESENTA:

JOSE LUIS PEREZ-GOMEZ

TUTOR:

DR.FRANCISCO ESCOBEDO R.

DR.ROGELIO REVUELTA GUTIERREZ

ASESOR:

DR.RAUL ALVARADO CALVILLO



INSTITUTO NACIONAL

DE NEUROLOGIA Y

NEUROCIRUGIA

SUB DIRECCION GENERAL DE

ENSEÑANZA

CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE DE 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

31897



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.

[Handwritten signature]



SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA .

INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROLOGIA
SUS DIRECCION GENERAL DE
ENSEÑANZA

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION.



[Handwritten signature]

DR. SERGIO GOMEZ-LLATA ANDRADE.

Profesor Titular del curso de especialidad en Neurocirugia

DR. FRANCISCO ESCOBEDO R.

DR. ROGELIO REVUELTA GUTIERREZ.

Tutores del proyecto de Tesis.

[Handwritten initials]

AGRADECIMIENTOS

A MIS MAESTROS:

Dr.Francisco Escobedo R.
Dr. Rogelio Revuelta Gutierrez
Dr. Sergio Gómez Llata Andrade
Dr. Alfredo Gómez Aviña
Dr.Humberto Mateos Gómez
Dr.Miguel Ramos Peek
Dr.Javier Valdes Garcia
Dr.Ramiro de Valle Robles
Dr.Fernando Chico Ponce de León
Dr. Raul Alvarado Calvillo
Dr.Rodolfo Ondarza Rovira
Dr. Edgar Nathal Vera
Dr. Eliseo Paredes Diaz
Dra.Ma. Del Carmen Galindo
Dr. Julio Sotelo Morales
Dr.Juan Nader Kawachi
Dr.Carlos Adolfo Marquez Caraveo
Dr.Victor Canetti Nakson
Biol.Joaquin Manjarrez Marmolejo
Dr. Guillermo Brito

CUANDO UN MAESTRO NO SOLO TE ENSEÑA
UN OFICIO PARA VIVIR,
SI NO QUE TE ENSEÑA A VIVIR.
SIEMPRE SERA TU MAESTRO,
Y SIEMPRE SERA TU AMIGO.

¡GRACIAS MAESTRO!

A MI FAMILIA :

Victoria

Concepción

Shanty

TZILACATZIN HERNANDEZ ORDOÑEZ

ENRIQUE GARCIA VALENZUELA

DAVID HERNANDEZ MARROQUIN

JESUS GUTIERREZ AGUILAR

GERARDO ARROYO MAYORGA

MARCO ANTONIO BARAJAS

BASILIO FERNANDEZ

Un agradecimiento especial a:
Dr. Pablo Varela Fregoso
Dr. Miguel Angel Celis López
Dr. Gabriel Varela Rizo
Joaquín Manjarrez Marmolejo
Juan José Ramirez Montes
Raymundo Juárez Rojas
Por su gran apoyo.

*******INDICE*******

INTRODUCCION	1
Definición de dolor	
Vías del dolor	
Modulación opioide del dolor	
El sistema límbico	
Relación entre sistema límbico y dolor	
MATERIAL Y METODOS	15
Animales	
Cirugía	
Método	
Análisis estadístico	
RESULTADOS	19
DISCUSION	20
Conclusiones	
REFERENCIAS	24

INTRODUCCION

Definición del dolor:

El dolor es una sensación básicamente desagradable referida al cuerpo, que representa el sufrimiento derivado de la percepción psíquica, que produce una alteración funcional (espasmo, angor etc.), de una lesión real, una amenaza de lesión ó una fantasía de lesión.

Desde el punto de vista fisiológico, el dolor es una compleja sensación por lo general desagradable, que en la mayoría de los casos indica, la progresión de una alteración en la integridad del ser vivo que la padece. Un estímulo nocivo se define, como el producto de una acción que potencialmente puede producir daño tisular, lo que se hace consciente en forma de dolor. Las terminaciones nerviosas encargadas de dar inicio a una sensación que finalmente se percibirá como dolor, son por lo general terminaciones libres amielínicas aunque virtualmente cualquier transductor nervioso al estar desafiado por un estímulo que exceda tanto los parámetros de intensidad como de frecuencia puede ser interpretado como dolor.(24)

Vías del dolor:

Una vez recibido un estímulo nociceptivo este tiene que viajar a centros superiores para ser percibido como dolor, y así ejercer la conducta prevista para esta sensación, que a pesar de lo molesta que es no hay que olvidar, que forma parte de un sistema de protección de los seres vivos. Este viaje lo inicia al igual que las demás sensaciones en las astas posteriores de la médula espinal, teniendo a este nivel importantes neurotransmisores de naturaleza peptídica como son, la sustancia "P", la colecistocinina y la somatostatina.

Las vías ascendentes involucradas en la percepción del dolor más estudiadas son cinco, destacándose principalmente (Figura 1): 1) El tracto espino talámico lateral con su inicio en la zona de entrada de las raíces a la médula espinal, para subir o bajar uno dos ó tres segmentos por el tracto de Lissauer, antes de encontrar a la neurona de segundo orden cuyo axón cruza la línea media en la médula, iniciando la vía espinotalámica lateral propiamente dicha ayudando a formar de esta manera el Lemnisco interno, para arribar al núcleo posterolateral del Tálamo ó ventral caudal externo (según Hassler) con un arreglo somatotópico.

2) En la segunda vía los axones de las neuronas nociceptivas en las láminas VII y VIII del cuerno posterior de la médula espinal (Nomenclatura de Rexed) forman el tracto "Espinorreticular", el cual asciende en el cuadrante anterolateral de la médula espinal que en contraste con el tracto

espinotalámico lateral, en el cual todas las fibras son cruzadas en este caso, algunas fibras tienen proyecciones no cruzadas para concluir en ambas formaciones reticulares, y Tálamo, concretamente en el núcleo ventral caudal externo y núcleos intralaminares.

3) En la tercera vía neuronas nociceptivas localizadas en las láminas I y II de la médula espinal se proyectan en el tracto "Espinomesencefálico", el cual corre en el cuadrante anterolateral de la médula espinal, concluyendo tanto en la formación reticular mesencefálica como en la porción lateral de la sustancia gris periacueductal, además de mantener conexiones recíprocas con el sistema límbico a través, del Hipotálamo.

4) Aunque la mayoría de las neuronas de las láminas II ó IV de los cuernos dorsales de la médula espinal, responden únicamente a estímulos táctiles se ha observado que, también responden a estímulos nociceptivos. Los axones de las neuronas de estas láminas se proyectan a través del tracto espinocervical, el cual corre en la porción dorsolateral de la médula espinal hacia el núcleo cervical lateral, un pequeño racimo de neuronas lateral al cuerno dorsal de los segmentos superiores de la médula cervical. Axones de este núcleo cruzan la línea media y ascienden por el lemnisco interno en el tallo cerebral hacia los núcleos talámicos ventral, posterior lateral y medial de la nomenclatura angloamericana, ó ventral caudal interno y externo de la nomenclatura de Hassler.

5) Finalmente algunas neuronas nociceptivas de las láminas III y IV proyectan sus axones al cordón posterior de la médula espinal, paralelos a axones de gran diámetro y mielinizados provenientes de las fibras aferentes primarias hacia los núcleos Gracilis y Cuneatus en el bulbo.

La sensación dolorosa es integrada como tal a nivel cortical tomando en cuenta que, anatómicamente las principales vías ascendentes de su llegada al Tálamo se proyectan a la corteza de asociación en el giro poscentral regiones 3, 1, 2, de la nomenclatura de Brodman.

Una vez transmitida la sensación dolorosa conviene hacer énfasis en que por lo complejo de esta sensación, es necesaria la existencia de sistemas de control de la misma, hecho crucial que marca el límite entre el dolor como sistema de protección y dolor como problema. Esta regulación ó modulación del dolor corre a cargo de las vías descendentes y del sistema enunciado como "The gate control" por Wall y Melzack.

En la teoría del "Gate Control" (Figura 2) se sostiene que en la salida del cuerno dorsal de la médula espinal, se encuentran involucradas cuatro tipos celulares a saber: células con fibras mielinizadas de bajo umbral tipo A α y A β , células con fibras desmielinizadas tipo C, interneuronas inhibitorias y neuronas de protección estas ultimas encargadas de emitir el estímulo doloroso. El arreglo del circuito consiste en que las fibras C van a generar un efecto inhibitorio sobre la interneurona inhibitoria y excitatorio sobre la

neurona de protección, no así las fibras A α y A β , que realizan efecto excitatorio en la interneurona inhibitoria y en la neurona de protección, esta última inervada por la interneurona inhibitoria de tal suerte que al estimular las fibras de tipo "C" se genera el impulso doloroso y al estimularse las fibras A α y A β este se inhibe, dándose así una modulación al estímulo doloroso puesto que, las primeras fibras en activarse son las de tipo "C".

El hecho de que la estimulación eléctrica cerebral profunda de áreas como la sustancia gris periacueductal y periventricular produce analgesia profunda, motivó a la búsqueda de las vías responsables.

Las vías descendentes que modulan el dolor tienen tres componentes a saber (figura 3): 1) Neuronas en la sustancia gris periacueductal y periventricular que realizan conexiones excitatorias en la médula oblongada rostroventral, una región que incluye el núcleo serotoninérgico del Rafe Magno y el núcleo reticular adyacente Paragigantocelular.

2) Neuronas en la médula rostroventral que hacen conexiones inhibitorias en las láminas I, II, y V del cuerno dorsal de la médula espinal; estas láminas son también el sitio de conclusión de las neuronas nociceptivas aferentes. La estimulación de estas células inhibe a las neuronas nociceptivas aferentes incluyendo el tracto espinotalámico. Otros sistemas de fibras descendentes originados en médula oblongada y puente concluyen en los cuernos dorsales de la médula, y suprimen la actividad nociceptiva en esta área.

3) Este último componente se refiere a los circuitos locales inhibitorios.

Modulación opioide del dolor.

Es de todos conocido ya el efecto del opio sobre el dolor, responsable de este hecho la morfina, principio activo del opio aislada en 1803 por Sertürner, fármaco de gran potencia analgésica debido a su mecanismo de acción molecular a base de receptores mecanismo descubierto por los científicos Snyder, Pert, Terenius y Simon (31, 32). Esto desato una febril búsqueda de las sustancias endógenas destinadas a estimular el receptor, hasta que Huges y Kosterlitz (33) describen la existencia de dos sustancias polipeptídicas aisladas de cerebro de puerco, con actividad opioide las que llamaron encefalinas, posteriormente se han descubierto mas sustancias de estas características, agrupándose en β -Endorfinas, Dinorfinas y α -Neoendorfinas.

El descubrimiento de estas sustancias es de capital importancia en la modulación del dolor por las vías descendentes, ya que las encefalinas y la dinorfina se han encontrado en cuerpos neuronales y terminaciones nerviosas de localización en la sustancia gris periacueductal, médula rostroventral, y cuernos dorsales de la médula espinal particularmente láminas I y II. En contraste, la β -Endorfina se encuentra restringida a neuronas del hipotálamo, que mandan proyecciones a la sustancia gris periacueductal y a núcleos noradrenérgicos situados en el tallo cerebral.

El sistema límbico

Sistema límbico es un término que se deriva del origen embrionario de los principales componentes del limbo (Zona límite), entre el telencéfalo y el diencéfalo . En la literatura antigua se aplicaba el nombre de rinencéfalo , ya que desde el punto de vista filogenético el sistema apareció como una elaboración del aparato olfatorio. Esta elaboración y el surgimiento de nuevas funciones, hacen que el nombre de rinencéfalo resulte inadecuado. La corteza cerebral primitiva se ha transformado en dos porciones principales del sistema límbico, el hipocampo y el sistema nuclear amigdalino. Las conexiones neuronales que componen el sistema límbico incluyen, como ya se mencionó, al hipocampo , complejo nuclear amigdalino además del uncus (parte rostral del giro hipocampal), parte anterior del cíngulo , porciones del hipotálamo anterior, cuerpos mamilares, el área adyacente paraolfatoria, el giro subcalloso, la masa nuclear anterior del tálamo, septum pelucidum y complejo nuclear habenular.

El Fornix es un acumulo de fibras que se originan en el hipocampo, núcleo amigdaloides, y en las partes profundas del lóbulo temporal, formando un asa hacia arriba y adelante del tálamo para terminar en el cuerpo mamilar ipsilateral, y en los núcleos hipotalámicos anterior y septal ipsi ó contralaterales, su función no es clara del todo pero se infiere que participa en la memoria para hechos recientes.

El giro del cíngulo parte importante del sistema límbico, localizado en la cara medial del hemisferio cerebral correspondiente a las áreas 23, 24, 31, y 33 del mapa citoarquitectónico de Brodman, se encuentra limitado por el surco del cíngulo en su porción dorsal y por el surco del cuerpo caloso en su porción ventral. En este se distinguen la porción anterior convexa en dirección del polo frontal, y la porción posterior que, siguiendo a lo largo del giro del cíngulo y sin llegar a su porción posterior, alcanza el borde superior, medial, del surco longitudinal del hemisferio. Su extremidad exterior está por detrás de la extremidad superior del surco central.

El cíngulo anterior recibe sus aferentes subcorticales principales del núcleo talámico anteromedial, del área tegmental ventral, que transporta dopamina a esta región y del núcleo de la banda diagonal. La proyección subcortical mayor del giro cingular anterior, es al núcleo dorsomedial del Tálamo y al presubiculum. Se piensa que interviene en aspectos de la actividad emocional. Sus conexiones en ambas direcciones, hacia atrás y abajo para el hipocampo y hacia adelante y abajo para el área paraolfatorio, con relevos ulteriores hacia el haz telencefálico medial, sugieren que completa un circuito entre la corteza nueva, giro cingulado y corteza adyacente, y las demás estructuras del sistema límbico.

Los cuerpos mamilares transmiten en dos direcciones. Una vía que parte del fornix hace un relevo en núcleo talámico anterior (tracto mamillo talámico), de donde proyecta al giro del cíngulo atravesando la cápsula interna. La

segunda vía, desde el fornix ó la región anterior del hipotálamo hacia la formación reticular mesencefálica y techo del puente (tracto mamilotegmentario), se postula que pudiera intervenir en aspectos autonómicos de las funciones emocionales y vegetativas.

El haz telencefálico medial es una agrupación de fibras no mielinizadas, de importancia para las funciones hipotalámicas y límbicas, transporta axones ascendentes y descendentes en un trayecto longitudinal, en situación lateral con respecto al hipotálamo, ahí se incluyen fibras entre el hipotálamo y formación reticular en ambas direcciones, desde el tabique pelúcido y, por medio de la banda diagonal desde el complejo nuclear amigdalino. Una continuación rostral del haz telencefálico medial conecta la circunvolución orbital del lóbulo frontal con, el área paraolfatoria, e hipotálamo (anterior y posterior), de donde se dirige al techo mesencefálico para de ahí conectarse a la formación reticular, esta conexión avanza en ambas direcciones. El haz telencefálico es una vía longitudinal que cumple propósitos múltiples, actuando en relación a la corteza límbica.

Dentro de las funciones del sistema límbico podemos citar su participación en la conducta instintiva, la memoria, el sueño, el placer y la emoción.

La conducta instintiva se compone de funciones complejas prefabricadas en el sistema nervioso, es decir, que operan por medio de conexiones determinadas genéticamente. La conducta instintiva en los seres humanos se presenta a todos los niveles del sistema nervioso por debajo de la neocorteza .

Los reflejos de retirada pueden considerarse ejemplos de conducta instintiva a nivel medular así como la respiración y el control de las funciones cardiovasculares por parte del bulbo raquídeo. El hipotálamo controla a su vez las funciones endocrinológicas autonómicas, y por lo tanto, funciones conductuales más complejas.

La memoria en los mamíferos normales está compuesta por dos ó quizá tres niveles. La memoria para hechos recientes permanece disponible cerca de diez minutos después del aprendizaje. La memoria a largo plazo o permanente parece no tener límite temporal y quizá depende de algún tipo específico de codificación proteica o de cambios sinápticos en el neocortex. Al parecer la memoria para hechos recientes es función que desempeña el hipocampo. Las lesiones bilaterales del hipocampo, tanto en seres humanos como en animales de experimentación, producen deficiencias en la memoria. El choque eléctrico aplicado directamente en el hipocampo muchas veces hace desaparecer la memoria reciente en los animales de experimentación, esta observación ha producido la hipótesis de que, la memoria reciente hipocampal consiste en la actividad continuada en los circuitos neuronales. El sueño no MOR, parece estar influenciado por estructuras del sistema límbico, las cuales parecen inducir este tipo de sueño a través de los núcleos del Rafe anterior del techo pontino. El sueño MOR parece resultar de la activación límbica de los núcleos del Rafe caudal y locus coeruleos del techo pontino.

En cuanto al placer, la estimulación en los seres humanos a lo largo de la vía que va desde el núcleo amigdalino por medio del haz telencefálico medial hasta el techo mesencefálico ó el septum pelucidum, puede inducir una sensación de placer imposible de definir. En contraste, la estimulación en la región periacueductal mesencefálica posterior, en el hipotálamo lateral ó en la porción hipocampal correspondiente a la corteza endorrinal, puede generar un sentimiento general de angustia, temor, e incomodidad. Esta sensación puede relacionarse tanto anatómicamente como en el aspecto conductual, con un tipo de dolor primitivo, difuso, no localizado (Al parecer por las conexiones de las neuronas de la formación reticular del bulbo y puente, sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, y núcleos intralaminares del Tálamo).

Experiencias clínicas

Es en 1962 cuando el Dr. Foltz et al describe su experiencia con la operación de cingulotomía mediante estereotaxia en el tratamiento del dolor severo (1). Desde entonces la cingulotomía anterior bilateral ha sido mas empleada en el tratamiento de los trastornos mayores del afecto, refractarios al tratamiento convencional , estados de ansiedad crónica , trastorno obsesivo compulsivo y trastorno esquizoafectivo, ya sea sola o en combinación con capsulotomias anteriores(2, 3, 4, 5, 6, 7).

En general los procedimientos para tratar el dolor a nivel encefálico intracraneal han sido principalmente la estimulación de sitios profundos como lo son: la sustancia gris periacueductal , sustancia gris periventricular del tercer ventrículo, cápsula interna, núcleo de Kölliker Fuse ventral al brachium conjunctivum etc. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Dentro de los procedimientos quirúrgicos utilizados por los autores se pueden mencionar: La talamotomía con blancos en tálamo medial, tálamo dorsal, dorsomedial, basal, y los blancos encontrados en la región intralaminar, a esta lista se deben de sumar también lesiones realizadas en pulvinar y en el brazo anterior de la cápsula interna, así como la tractotomía mesencefálica. Los resultados obtenidos en general por los autores varían de un 50% hasta un 75% de éxitos, medidos estos en la respuesta subjetiva de alivio por parte de los pacientes y a la disminución de las dosis de analgésicos requerida por los mismos, aunque a la vez se han reportado una gran variedad de complicaciones sobretodo en los procedimientos de lesión en Tálamo además de las dificultades técnicas implícitas en la realización de lesiones en regiones pequeñas y profundas (16).

La cingulotomía anterior bilateral aplicada al dolor por Cáncer puede ser una opción útil, debido a su menor complejidad que redonda en una mayor seguridad, y a los recursos económicos necesarios para su realización, situación que supera de manera ventajosa a la estimulación cerebral profunda (17).

A pesar de que la cingulotomía se encuentra recomendada para el tratamiento del dolor crónico tanto por textos de técnicas Neuroquirúrgicas como por textos dedicados al manejo y tratamiento del dolor (17, 18), y de las evidencias aportadas tanto por la experiencia clínica(1,8,19,20) como los datos básicos que se comentarán mas adelante(22, 23), desde 1980 a 1996 hemos encontrado cuatro estudios enfocados a la relación del sistema límbico con el dolor, sin contar con los capítulos sobre cirugía del sistema límbico en textos dedicados al manejo del dolor y técnicas quirúrgicas (17, 18).

Relación entre sistema límbico y Dolor

Es la probable interacción entre vía espinotalámica con los circuitos cingulo-talámicos cerebro anterior demostrados por Sandrew y Poletti en 1984 (25), así como la relación entre la vía espinomesencefálica y sistema límbico lo que hace que la percepción consciente del dolor pueda ser modificada por diversos factores como, concentración mental, tono emocional y factores sociales.

En 1977 Watson reporta que cuerpos neuronales con actividad opioide se encuentran distribuidos en los núcleos hipotalámicos arcuato, infundibular, y periventricular, y que además sus axones se extienden a través de el área septal y medial al Tálamo hasta la sustancia gris periacueductal proyectándose así al núcleo del Rafe a la altura del locus coeruleos (26).

Basados en los datos anteriores, y apoyados en las evidencias básicas de la relación del Sistema límbico con la sustancia gris periacueductal blanco principal en los programas de estimulación para control de dolor (25), y en la relación del cíngulo con los sistemas opiopeptidérgicos endógenos, demostrados por los trabajos de Recher H y cols, y Smith y cols donde se hace evidente un aumento importante de las β -Endorfinas en animales cingulotomizados sometidos a actividad física. Hay que aclarar que Smith no pudo bloquear el síndrome de abstinencia a opioides con la sola cingulotomía dejando vacía la consecuencia conductual de un hecho evidente como lo es la elevación importante de opioides endógenos en animales cingulotomizados (22, 23). Por lo tanto se hace necesaria la aportación de más datos experimentales en la relación concreta entre el sistema límbico y el dolor dada la experiencia clínica existente.

MATERIAL Y METODOS

Para demostrar la hipótesis de que el cíngulo participa de manera directa sobre la percepción del dolor a niveles superiores y que esta participación la realiza mediante una modulación de los péptidos opioides, diseñamos el siguiente estudio:

Animales

Para este estudio se emplearon 50 ratas Wistar con peso entre 200 y 250 gr. previamente entrenadas al manejo cotidiano y, familiarizadas con un sistema "Tail Flick" (Figura 4). Los animales fueron mantenidos en condiciones de libre demanda en cuanto agua y alimento, con temperatura ambiental entre 20 y 26 grados centígrados, y con ciclos de luz obscuridad de 12X12 hrs.

Cirugía

Se anestesiaron un total de 30 animales de experimentación mediante el uso de Ketamina a dosis de 100 mg/kg. A 10 de estos animales se les implantaron en ambos cíngulos electrodos bipolares de 0.5 mm fijados al cráneo con acrílico dental y a un conector convencional. Para acceder al cíngulo se utilizaron coordenadas obtenidas de un atlas de estereotaxia con

Bregma como punto de referencia, las coordenadas utilizadas fueron las siguientes: Lateral 1.5 mm Posterior 0.3 mm y 2 mm de profundidad. Los 10 siguientes animales fueron únicamente lesionados en ambos cíngulos con las coordenadas ya mencionadas, y mediante la utilización de un lesionador Radionics de radiofrecuencia RFG -3AV con 820 watts por 120 segundos a cada lado y con un electrodo de 0.25 mm de diámetro y con 0.5 mm de punta denudada. Finalmente los 10 últimos animales fueron únicamente accedidos quirúrgicamente y trepanados a fin de realizar un grupo de control "Sham".

Método

Se midió como prueba de nocicepción la latencia de retiro de la cola "Tail Flick" (Figura 4) de una resistencia de 800 watts conectada en serie a una resistencia variable a fin de lograr una curva lineal de elevación constante de temperatura a razón de $1.5^{\circ}\text{C} \approx 1$ segundo iniciando desde 26°C .

Al grupo de animales implantados con electrodos en ambos cíngulos se les realizaron dos mediciones basales de nocicepción, para posteriormente realizar un total de dos sesiones de estimulación de dos segundos de duración con los siguientes parámetros: Frecuencia 10 pulsos por segundo con un retardo de 0.01 seg. con un voltaje de 150 y con un rango de intensidad de 10 a 150 mA., auxiliados de un estimulador Grass Mod.S-88. Se dejó un

intervalo de 10 minutos entre cada estimulación con una medición de la latencia a la nocicepción 5 segundos posteriores a la estimulación. Para eliminar cualquier efecto debido al aprendizaje cada animal se sometió a una sesión de desensibilización en el sistema de Tail Flick sin generar calor, además de que se contó con un grupo control de animales sometidos al mismo número de desafíos en el Tail Flick así como de desensibilización.

Al grupo de animales a los cuales se les realizó cingulotomía, se les sometió a un total de tres pruebas basales en el Tail Flick previa administración de solución salina 0.9% a volumen de 1cc/Kg ip, y posteriormente otra sesión de tres mediciones, una a los 15 minutos otra a los 20 minutos y otra finalmente a los 30 minutos después de la administración de Naloxona, a dosis de 0.4 mg/kg ip. Paralelamente se realiza el mismo tratamiento al grupo de animales control "Sham", además de que se contó con un grupo paralelo control "casero" con idéntico número de pruebas de nocicepción en "Tail Flick".

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el uso de prueba "t" de Student, comparando de manera independiente los resultados obtenidos entre los sujetos implantados versus sujetos controles, y entre los sujetos implantados antes de la estimulación y 5 segundos posteriores a esta.

Para realizar la comparación entre los grupos “Sham”, con Cingulotomía y su respuesta a la aplicación de Naloxona se realizó un análisis multifactorial de varianza (ANOVA).

RESULTADOS

La preocupación del hecho que la implantación de los animales modificara su respuesta al estímulo nociceptivo, nos llevó a realizar una comparación entre un grupo control paralelo de sujetos sin implantación y sujetos implantados encontrándose una consistente elevación de la latencia al estímulo nociceptivo de este último grupo pero esta no fue estadísticamente significativa (Gráfica 1).

Al realizar la comparación entre los resultados obtenidos de los animales implantados con los obtenidos posterior a la estimulación se encontró, en la primera sesión una disminución en la latencia al estímulo nociceptivo estadísticamente significativa con $P < 0.050$ este fenómeno se encontró más evidente en la segunda sesión con una disminución de la latencia de cuatro segundos con respecto al las obtenidas antes de la estimulación con un $P = 0.018$ (Gráfica 2).

En cuanto a los grupos de lesión en cíngulo y sus controles "Sham" probados con la aplicación de Naloxona 0.4mg/kg, los resultados fueron interesantes puesto que los controles Sham no mostraron diferencia en su respuesta nociceptiva a la aplicación de Naloxona, pero el grupo de animales con cíngulotomía mostró un gran aumento en su latencia de respuesta al estímulo nociceptivo, la cual se revertió de manera importante con las

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

aplicación de Naloxona en las tres medidas realizadas a los 15, 20, y 30 minutos posteriores a su aplicación, cabe hacer notar que esta disminución en la latencia al estímulo nociceptivo llegó a un grado alto de similitud con respecto a los animales controles (Gráfica 3).

DISCUSION

La idea de que la mayoría los sistema biológicos se rigen mediante mecanismos de retroalimentación negativa no es nueva. Sistemas enzimáticos en los cuales el producto inhibe la actividad de la enzima, el efecto de la norepinefrina sobre los receptores presinápticos α -2 inhibiendo la liberación de la misma, y el efecto negativo de hormonas tiroideas tanto en hipófisis como hipotálamo sobre su misma producción y liberación por mencionar algunos de los muchos ejemplos existentes en la naturaleza.

Como ya se ha mencionado, los sistemas involucrados en el Dolor también cuentan con sistemas de modulación en los cuales tienen un papel importante tanto las vías descendentes como los péptidos opioides. Es en este punto donde hay que incidir, puesto que ya se han descrito gran cantidad de condiciones cuyo efecto se refleja en un aumento de péptidos endógenos como lo son: el estrés, la actividad física y el dolor por mencionar algunos. Hasta el momento no se ha descrito un sistema de modulación de estos péptidos opioides. Los datos aislados tanto clínicos (1, 17, 18, 19, 20, 21, 30) como básicos (22, 23) apuntan al cíngulo como parte importante de esta modulación. La actividad del cíngulo puede estar en relación directa con la liberación y/o producción de endorfinas por mecanismos de retroalimentación negativa. El efecto de la cingulotomía sobre el dolor puede

deberse en gran parte a la acción que el cíngulo ejerce sobre los sistemas opiopeptidérgicos además del efecto sobre las variables emocionales que conlleva este procedimiento quirúrgico como lo son la ansiedad y el estado de ánimo.

Los datos obtenidos de la estimulación de ambos cíngulos expresados en la Gráfica 1, demuestran que al estimular eléctricamente al cíngulo se obtienen latencias menores al estímulo nociceptivo, hecho que puede interpretarse como la generación de hiperalgesia. Mas aún, éste fenómeno parece incrementarse en una segunda sesión de estimulación.

La disminución de la latencia al estímulo nociceptivo cuando se estimulan ambos cíngulos puede deberse a factores distintos a la inhibición de la liberación y/o producción de opioides endógenos como proponemos. La estrategia para rechazar o aceptar dicha proposición consistiría en la cuantificación de las concentraciones de endorfinas pero al no tener fácil acceso a este soporte técnico, se recurrió a una estrategia farmacológica.

El paso siguiente en el proyecto fue realizar cingulotomía bilateral a un grupo de animales y valorar sus latencias y de encontrarse algún cambio, esperando en base a la bibliografía un aumento en la latencia de los animales al estímulo nociceptivo con respecto a sus controles, intentar revertirlo con Naloxona a dosis de 0.4mg/kg. Este fármaco es un antagonista competitivo de los opioides con gran afinidad por los receptores opioides (μ κ σ) muy

especialmente los μ , por lo que, la molécula de la Naloxona es capaz de desplazar al agonista que se encuentre unido al receptor.

Los datos expresados en la Gráfica 3 demuestran que la cingulotomía aumenta la latencia de retiro al estímulo nociceptivo lo que puede hablar acerca de analgesia y esta es revertida de manera efectiva por la Naloxona hasta niveles similares a los controles, esto sugiere que dicho efecto puede estar mediado por endorfinas. Según los datos disponibles en la literatura las concentraciones de opioides se hacen estadísticamente evidentes con la actividad física y según el trabajo de Smith (22) la cingulotomía por sí misma no puede revertir el síndrome de abstinencia a los opioides. El hecho de que los sistemas que funcionan a base de receptores, lo hacen a concentraciones mínimas obteniendo grandes efectos, hacen evidente que la naturaleza no tiene prevista la generación de un síndrome de abstinencia, pero sí de un sistema de modulación para el dolor. Con esto queremos expresar que no es necesaria una gran cantidad de este tipo de sustancias para poder así observar un efecto previsto por la naturaleza.

Conclusiones

Con base en lo anterior podemos concluir que la disminución de la latencia al dolor observada en los animales de experimentación secundaria a la estimulación eléctrica de ambos cíngulos puede deberse a la acción de esta

estructura sobre los sistemas opiopeptidérgicos. Por otro lado el aumento en la latencia al estímulo nociceptivo provocado por la cingulotomía y su reversión con Naloxona sugieren fuertemente la participación de opioides endógenos en este fenómeno. Por lo que se puede suponer que el cíngulo puede tener un importante papel en la modulación de los péptidos opioides implicados en el dolor.

REFERENCIAS

- (1) Foltz E L., White L E.: Pain relief by frontal cingulotomy. *J Neurosur* 19:89-94, 1962
- (2) Ballantine H T., Bouckoms A J., Thomas E K. et al : Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy *Biol Psychiatry* 22:807-819, 1987
- (3) Jenike M A., Baer L., Ballantine H T., et al : Cingulotomy for Obsessive-compulsive Disorder: A long term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry* 48:548-555, 1991
- (4) Baer L., Rauch S L., Ballantine H T et al :Cingulotomy for intractible obsessive-compulsive disorder : Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52(5) : 384-392 1995
- (5) Baer L., Rauch S L., et al :Cingulotomy in a case of concomitant obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 51(1): 73-74 1994.
- (6) Mindus P., Jenike M A :Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 15(4): 921-938 1992.
- (7) Diering S L., Bell W O.:Functional neurosurgery for psychiatric disorders: A historical perspective. *Stereotact Funct Neurosurg.* 57(4): 175-194 1991.
- (8) Adams J E., Hosobuchi Y., Fields H L: Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain . *J Neurosurgery* 41: 740-744, 1974
- (9) Hosobuchi Y., Adams J E., Rutkin B., :Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol.* 29:158-161, 1973
- (10) Hosobuchi Y., Adams J E.; Rutkin B., :Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control in central pain. *Sur Neurol* 4:91-92, 1975.
- (11) Kumar K., Wyant G M., Nath R.:Deep brain stimulation for control of intractible pain in humans present and future : A 10 years follow up.: *Neurosurgery* 26: 774-781, 1990.
- (12) Richardson D E., Akil H.. Pain reduction by electrical brain stimulation in man . Part 1:Acute administration in periaqueductal and periventricular sites *J Neurosurg* 47:178-183, 1977.
- (13) Richardson D E., Akil H.:Pain reduction by electrical brain stimulation in man.Part 2 : Chronic self-administration in the periventricular gray matter *J Neurosurg* 47:184-194, 1977.
- (14) Richardson D E., Akil H.:Long term results of periventricular gray self-stimulation.*Neurosurgery* 1:99-202, 1977.
- (15) Young R F. Tronnier V., Rinaldi P C.:Chronic stimulation of the Kölliker-Fuse nucleus region for relief of intractable pain in humans. *J Neurosurg* 76:979-985, 1992.

- (16) Hassenbusch S J.,:Surgical Management of Cancer Pain .Neurosurg Clin North Am 6(1):127-134, 1995
- (17) Bouckoms A J: Limbic surgery for pain. Melzack R (eds): Textbook of Pain.New York Churchill Livingstone 1989 pp 1171-1187.
- (18) Ballantine H T., Giriunas I E., et al :Treatment of intractable psychiatric illness and chronic pain by stereotactic cingulotomy. Schmidek H H.,Sweet W H. (eds): Operative Neurosurgical Techniques . New York, Grune & Stratton, 1982, pp 1069-1075.
- (19) Davis K L., Hutchison W D., Lozano A M., Dostrovsky J O.:Altered pain and temperature perception folowing cingulotomy and capsulotomy in a patient with schizoaffective disorder:Pain . 59(2) 189-199. 1994.
- (20) Hassenbusch S J., Pillay P K., Barnett G H. Radiofrecuency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. Neurosurgery 27(2): 220-223, 1990
- (21) Pillay P K., Hassenbusch S J. Bilateral MRI-guided stereotactic cingulotomy for intractable pain. Stereotactic Funct Neurosurg 59 (1-4): 33-38, 1992
- (22) Smith G C., Willis G L., Copolov D L., Recher H., Roller L: Cingulotomy in the rat fails to block opiate withdral effects but elevates stress-induced plasma beta-endorphin. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry. 12(5): 683-688, 1988.
- (23) Recher H., Willis G L., Smith G C., Copolov D L. Ir beta-endorphin, corticosterone, cholesterol and triglyceride concentrations in rat plasma after stress, cingulotomy or both. Pharmacol Biochem Behav. 31(1): 75-79, 1988.
- (24) Gildenberg P L:Functional Neurosurgery. Schmidek H H.,Sweet W H. (eds): Operative Neurosurgical Techniques . New York, Grune & Stratton, 1982, pp 1035-1068
- (25) Sandrew B B, poletti C E:Limbic Influence on the periacueductal grey : a single unit study in the awake squirrel monkey. Brain Res. 303:77-86, 1984.
- (26) Richardson D E:Deep Brain Stimulation for the relief of chronic pain .Neurosurg Clin North Am 6(1):135-144, 1995
- (27) Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. Bri J Med Psych. 32:50, 1959.
- (28) Hamiton M, White M: Clinical Syndromes in Depresives States . J Ment Sci 105:985, 1959
- (29) Cosman E R.,Cosman B J:Methods of making nervous system lesions:Wilkins RH., Rengachary S S.(eds). Neurosurgery. New York 1985, pp 2490-2499.
- (30) Sharma T: Abolition of opiate hunger in humans following bilateral anterior cingulotomy. Tex Med 70:49-52, 1974.
- (31) Simon, E. J et al:The opiate receotors . Annu Rev Pharmacol Toxicol, 18: 371-394 1978

- (32) Snyder, S.H: The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain. *Am J. Psychiatry*, 135: 645-652 1978.
- (33) Hughes, J, Smith T, Kosterlitz, H et al: Identification of two related pentapeptides from brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 255: 577-579 1975.

Tracto Espinotalámico

Espinorrreticular

Espinomesencefálico

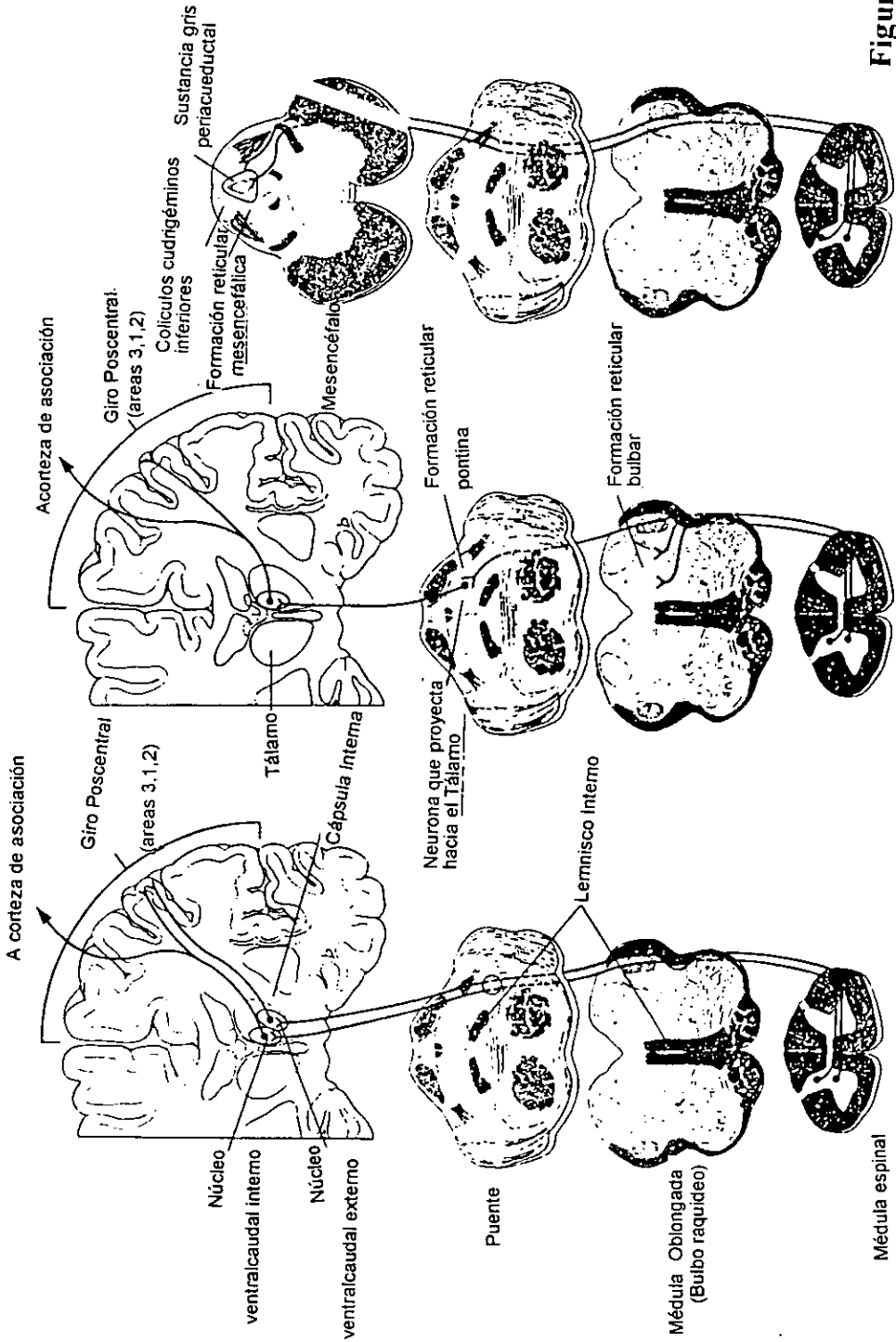


Figura 1

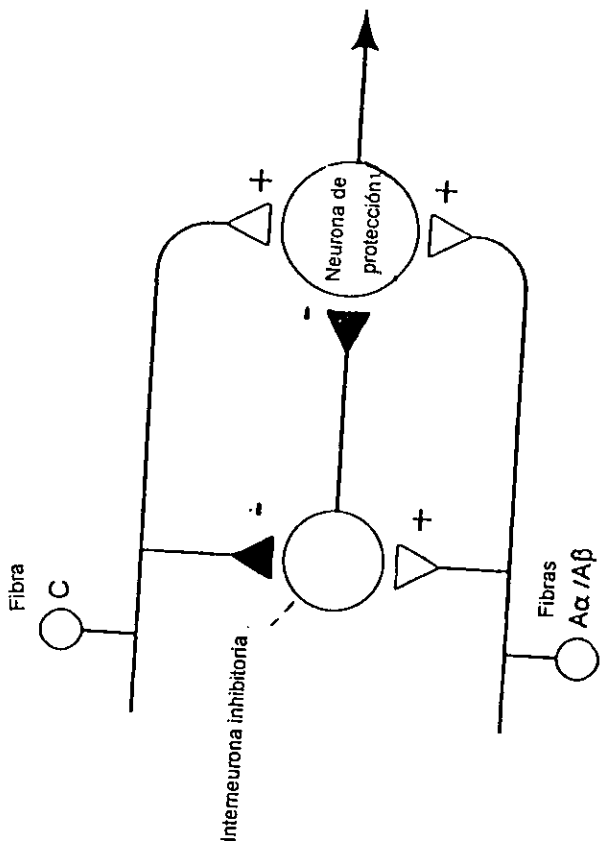


Figura 2

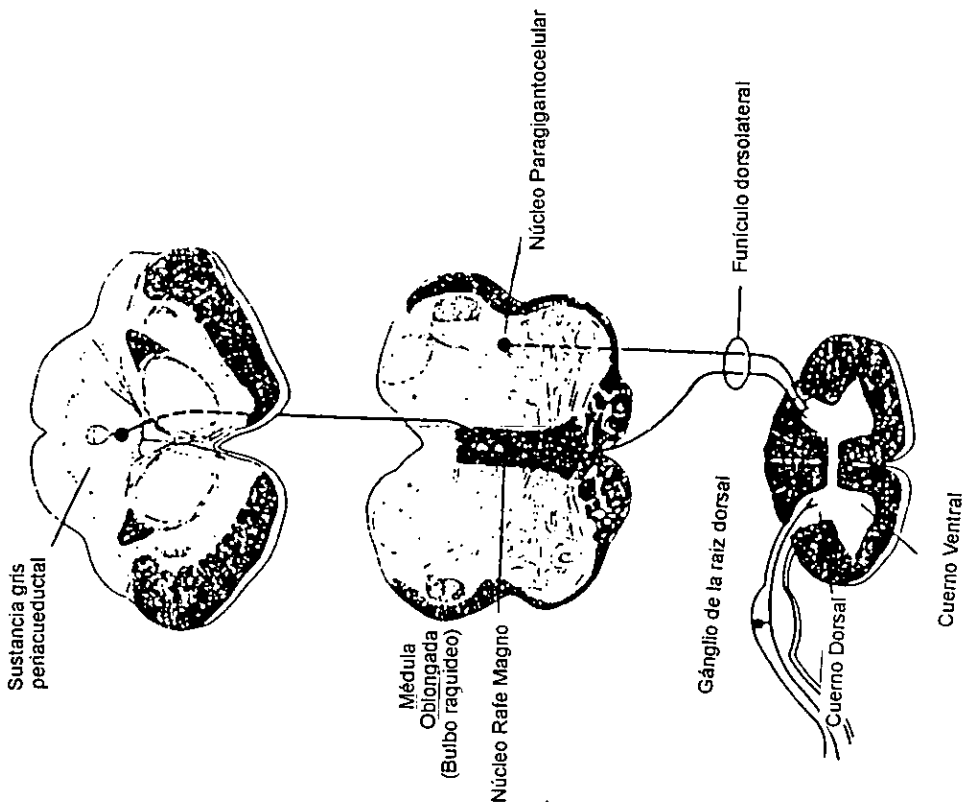


Figura 3

Termómetro

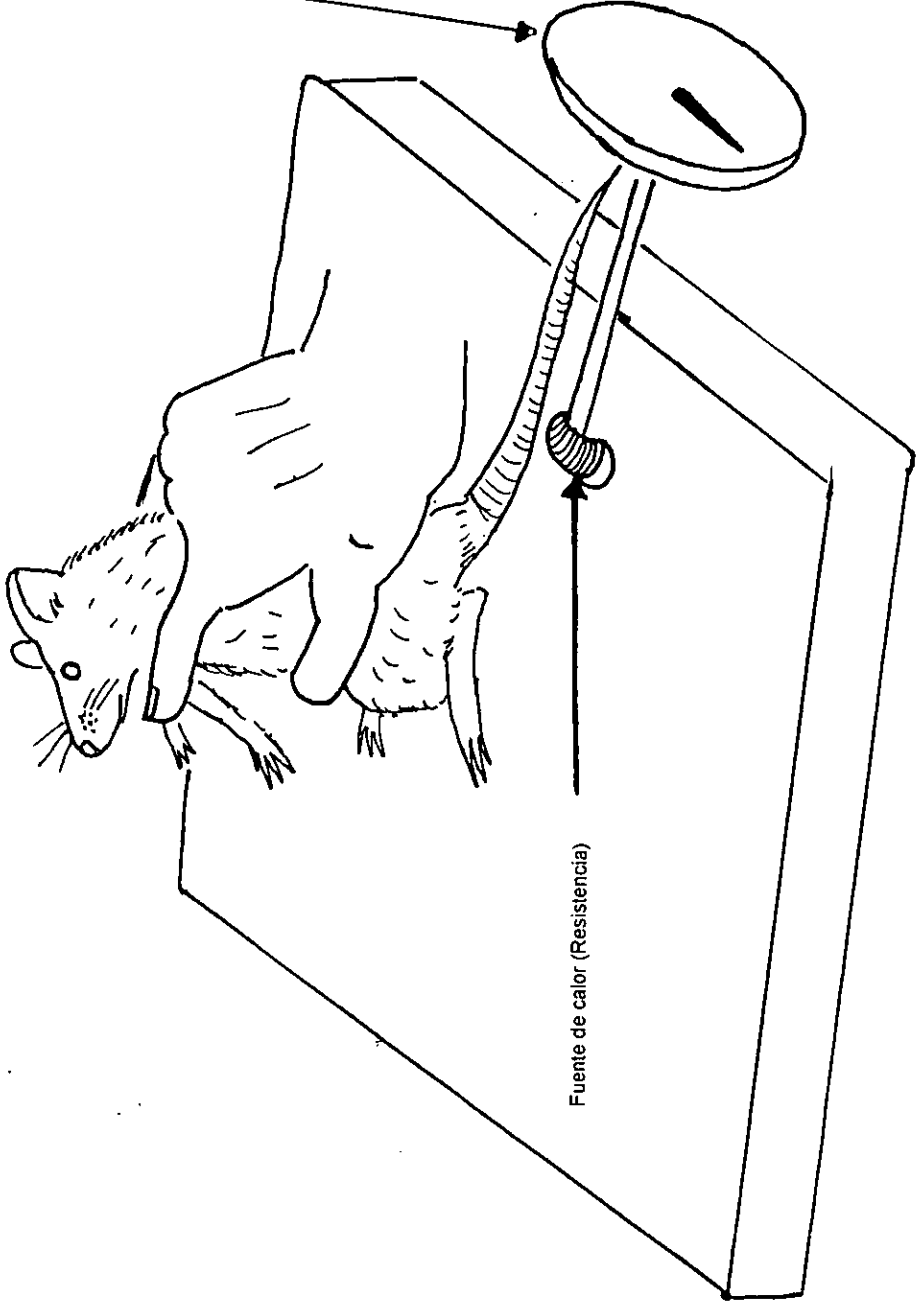
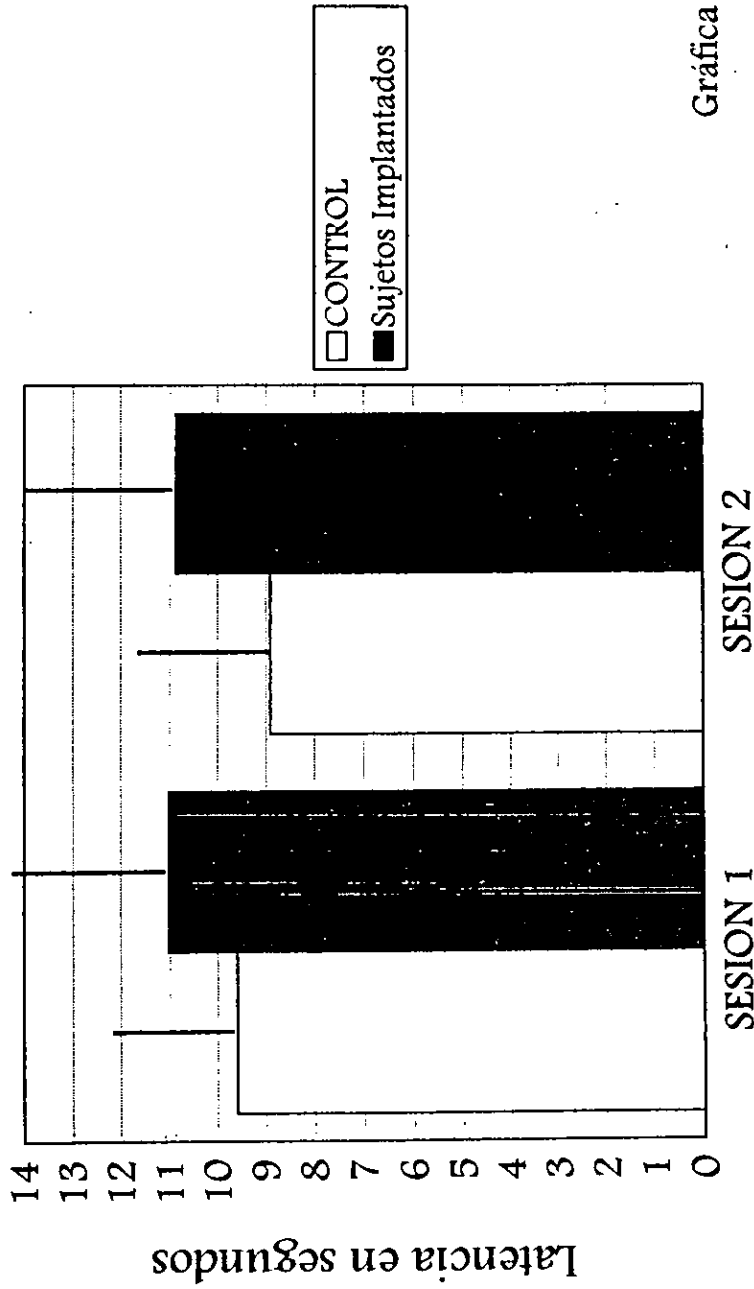


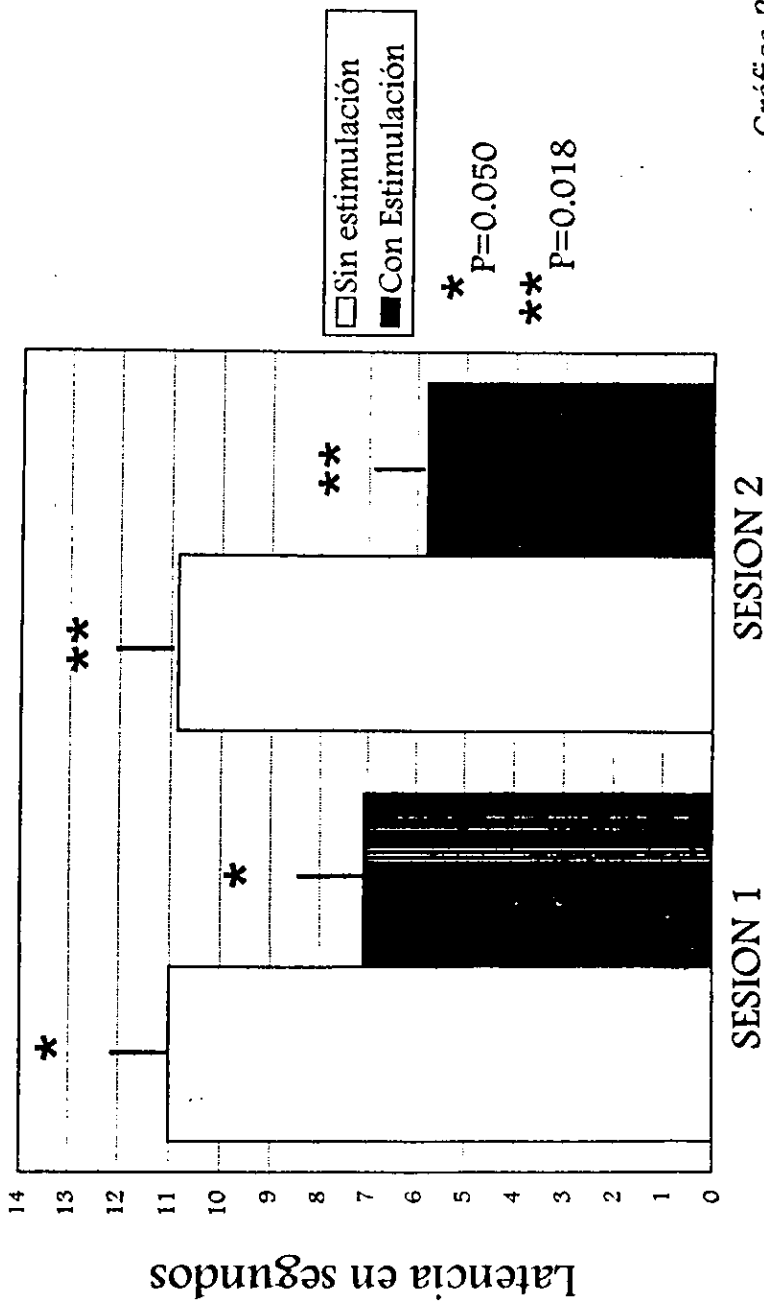
Figura 4

Efecto de la implantación sobre la nocicepción



Gráfica 1

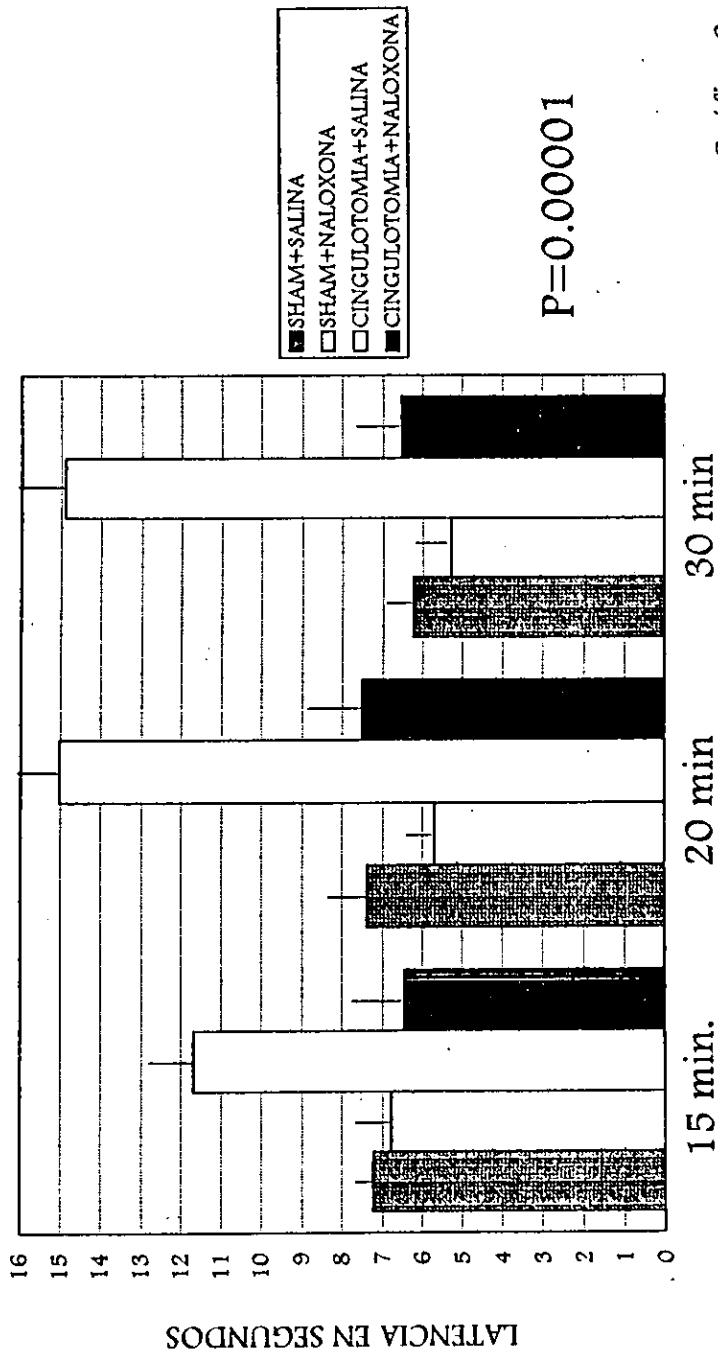
Respuesta nociceptiva a la estimulación del Cíngulo



Sesiones de estimulación de 2 segundos con 10 minutos entre cada sesión

Gráfica 2

Modificaciones en la nocicepción posterior a la cingulotomía por la aplicación de Naloxona



Tiempo posterior a la administración de Sol. Salina ó Naloxona 0.4mg/kg

Gráfica 3