

La Neurofisiología del Dolor *

Miguel Condés Lara**

Rafael Gutiérrez Aguilar**

Summary

Pain research has extraordinarily increased recently strongly influenced by the following facts:

1. The description of fibers in peripheral nerves which carry pain information.
2. The impact of the gate control theory.
3. The recent neurochemical progress related to the substances involved in the transmission and/or suppression of nociceptive information, mainly enkephalines and endorphines.
4. The CNS localization of sites on which these substances act.

To understand pain mechanisms it is essential to comprehend the processes of reception and encoding. This is possible only if a multidisciplinary approach is employed. Receptors do not only have the purpose of detecting environmental changes but of warning us if those changes which are deleterious to our physical integrity, this being an important role in somatic perception. Nociceptors are specialized cells for warning the CNS of damage within their receptive field. Two different types of pain are known: fast and slow, transmitted by large-diameter and small-diameter fibers, respectively. The gate control theory proposed that large-diameter fibers inhibit pain conducting fibers; however, recent reports question the manner in which this inhibition is exerted, i.e., pre or postsynaptically. Also, it is unclear whether the effect of small-diameter fiber activity upon the Substantia Gelatinosa and T-cells of layer V is excitatory or inhibitory. The possible existence of mechanisms similar to those discussed for the spinal cord is proposed to occur throughout the neuroaxis. We focus our description mainly at the thalamic and cortical levels. The thalamic intralaminar nuclei receive heterosensorial input in a heterotopical manner, also it has been shown that caudate nucleus (CD) and substantia nigra (SN) stimulation produce a suppression of evoked activity in the intralaminar nuclei. We are actually investigating the possible role of CD and SN stimulation on the activity of these thalamic nuclei in regards to cortical modulation of the previously discussed suppressive effects. Suppression of sensory responses at thalamic and cortical levels by CD and SN stimulation suggests an interaction between motor and sensory structures. The suppression is accompanied by a rhythmic burst of activity in both thalamus and cortex. We suggest that the reverberating thalamo-cortical interactions might modulate the efferent response to sensory inputs.

*Este trabajo fue subvencionado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del proyecto PCSABNA 22618.

**Depto. de Neurofisiología, División de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría (IMP), Calz. México-Xochimilco, 101. Col. S. Lorenzo Huipulco. 14370 México, D.F.

Resumen

Las investigaciones sobre el dolor se han multiplicado extraordinariamente en los últimos años. Los siguientes aspectos han influido de manera importante:

1. La descripción de fibras en los nervios periféricos, que están especializadas en conducir la información dolorosa.
2. La teoría del control de entrada.
3. Los recientes avances neuroquímicos sobre las sustancias que participan en la transmisión o en la supresión de la información nociceptiva, particularmente las encefalinas y las endorfinas.
4. La localización en el SNC de los sitios de unión de estas sustancias.

Se enumeran algunas características de los receptores sensoriales que parecen estar implicados en la transmisión del dolor. Asimismo se discuten los mecanismos de la teoría de la compuerta, señalando la existencia de mecanismos similares a nivel talámico y cortical. Se hace particular referencia a las interacciones existentes entre el núcleo caudado y la sustancia *nigra*, por un lado, y la corteza cerebral y los núcleos intralaminares, por el otro. Se propone que las interacciones tálamo-corticales son un mecanismo reverberante que puede estar implicado en la interacción de los impulsos sensoriales, con estructuras implicadas en la función motriz, dando como resultado una modificación en las respuestas eferentes.

Introducción

En la actualidad, en que numerosas disciplinas científicas experimentan una rápida evolución, la investigación neurofisiológica sobre el dolor no sólo no se ha quedado atrás, sino que ha experimentado un desarrollo extraordinario. Pueden citarse diversos factores para explicar el notable adelanto en este campo de estudio:

— Las innumerables evidencias que indican que una parte importante de las fibras de los nervios periféricos responden a los estímulos nociceptivos, razón por la que se les denomina nociceptores.

— La impactante y controvertida "Teoría del Control de Entrada" o "Compuerta del Dolor" de Melzack y Wall (44).

— Los resultados de los estudios sobre los efectos de los opiáceos y la estimulación cerebral que produce analgesia, sugieren que hay una relación entre estos fenómenos y la existencia de un mecanismo intrínseco para la modulación del dolor, localizado a nivel de la médula espinal y el tallo cerebral.

— La localización de los sitios de unión de los opiáceos y de los ligandos naturales (encefalinas y endorfinas) en el sistema nervioso central (SNC), abre una importante perspectiva de estudio en el campo de la

biología de los opiáceos, con una relevancia que no es exclusiva de los mecanismos neuroquímicos que intervienen en la modulación del dolor.

Estos factores han dado como resultado innumerables trabajos, congresos, reuniones, conferencias, publicaciones, etc. así como la creación de sociedades y clínicas del dolor; en general, se empieza a dar un enfoque multidisciplinario al estudio del dolor. De esta manera, el conocimiento actual del dolor ha adquirido una gran importancia e influye en los programas de educación para los profesionales y para el público.

Un tipo de investigación altamente productiva ha sido la desarrollada por psicólogos y psiquiatras en pacientes que padecen de dolor crónico y agudo. Estos estudios han ayudado a enfatizar la importancia del aprendizaje, la cultura y el medio ambiente, que influyen en el comportamiento del paciente, además de esclarecer algunos aspectos de la psicodinámica de la ansiedad, la depresión y otros estados emocionales y afectivos que son consecuencia del dolor (9, 12, 20, 45, 55, 56).

En el presente trabajo únicamente nos ocuparemos de revisar los dos primeros factores que señalamos, así como algunos resultados obtenidos en nuestro laboratorio. En lo que respecta a los factores neuroquímicos que se relacionan con el dolor, se recomienda consultar la siguiente bibliografía: 1, 2, 15, 16, 19, 21, 48, 50.

Características de los nociceptores

La existencia de receptores cutáneos, especializados en responder a los estímulos dolorosos, señala que su activación es el primer paso que nos puede conducir a la percepción del dolor. Se usa el término DOLOR para calificar la experiencia que se produce cuando una parte del cuerpo ha sido físicamente dañada. No obstante, el término dolor y sus sinónimos se utilizan para calificar una serie importante de sensaciones cuyo común denominador es el ser desagradables.

Sherrington (54) señaló que el dolor generalmente va acompañado de la amenaza de lesión tisular. Parece que esta correlación se basa en la proposición de que el daño tisular es el común denominador de una vasta serie de estímulos que producen dolor, sugiriendo el grado nocivo del estímulo. Este sistema detector de estímulos nocivos tiene una función protectora en su respuesta, que seguramente ayuda a impedir un mayor daño tisular.

En estos términos, los órganos que detectan y señalan la presencia de estímulos nocivos se han denominado nociceptores.

El primer reporte que propone que las fibras amielínicas son las encargadas de conducir los estímulos nociceptivos fue realizado por Ranson (52). Posteriormente, Lewis y col. (38) y Zotterman (64) mostraron que al comprimir las fibras nerviosas se disminuían las sensaciones táctiles y propioceptivas de manera selectiva, y no así las de temperatura y dolor. En la misma época, Heinbecker y col. (27) señalaron que el dolor se reportaba únicamente cuando se activaban las fibras mielínicas de menor velocidad de conducción, al aplicar estímulos eléctricos. En efecto, al activar las

fibras amielínicas (fibras C) y las que tienen una delgada capa de mielina (fibras A delta), éstas son capaces de producir las reacciones asociadas al dolor.

Otro importante hallazgo en el campo de la percepción del dolor fue el de Lewis y Pochin (39), quienes señalaron que al aplicar un piquete en la piel se producían dos sensaciones dolorosas, y que cuando se aplicaba el estímulo en las partes más distales del cuerpo, la diferencia temporal entre las dos sensaciones era mayor. Este hecho sugirió la existencia de dos tipos de fibras que conducen el dolor a diferente velocidad. Ahora bien, la siguiente pregunta que debe formularse es la que se refiere a los criterios que han de cumplirse para poder identificar un nociceptor, tomando en cuenta que el requisito para activarlos radica en la aplicación de estímulos de una intensidad elevada que también genere la activación de fibras aferentes primarias de menor umbral. Además, los procesos de adaptación que ocurren en los receptores de bajo umbral podrían desaparecer cuando los estímulos aplicados alcanzaran intensidades que tiendan a poner en peligro la integridad del tejido. De esta manera, la respuesta generalizada a un estímulo nociceptivo no implica solamente las cualidades nocivas del mensaje. Siguiendo esta lógica en el sentido operacional, los nociceptores son unidades aferentes que responden presentando las más altas frecuencias de descarga ante la estimulación dolorosa.

Los nociceptores parecen ser neuronas primarias aferentes cuya terminal se encuentra localizada en el tejido periférico, una fibra aferente que es una vía de conducción, un cuerpo celular en el ganglio espinal o en el ganglio del nervio trigémino y terminaciones centrales a nivel de la médula espinal o de la protuberancia. Estas células aferentes primarias, que como ya hemos señalado incluyen dos tipos de fibras: A delta y C, al ser estimuladas producen dos tipos de dolor a los que se les han dado varios nombres: protopático y epicrítico (25), lento y rápido (7), filogenéticamente antiguo y nuevo (8). Sin embargo, no todas las fibras A delta y C conducen exclusivamente dolor. Ahora bien, las fibras A delta parecen ser las responsables de la conducción de los impulsos codificados del dolor rápido, localizado y breve; y las fibras C, del dolor lento, difuso y duradero (61).

El dolor producido por la estimulación de los receptores cutáneos puede ser generado por la activación de diversos tipos de estimulación: mecánica, térmica, química y eléctrica. De cualquier manera, la excitación dolorosa de la piel por cualquier tipo de estimulación tiene ciertas características en común; ésto es, el estímulo es adecuado para producir una excitación dolorosa cuando éste alcanza una cierta intensidad que tiende al daño tisular. No cabe duda que existe este tipo de receptores, pero debemos tener un criterio más amplio.

Para que los animales se adapten y sobrevivan a un medio hostil, los receptores cutáneos deben cumplir con funciones propias de la nocicepción, previniendo los acontecimientos externos que tiendan a dañar la integridad del organismo. Únicamente en estas circunstancias pueden reaccionar los organismos sin que ocurra daño. Los experimentos psicofísicos clásicos llevados a cabo por von Frey (22), demostraron que la

aplicación de estímulos en ciertas partes del tejido cutáneo producían la sensación de un piquete desagradable, y que en otras regiones la aplicación del mismo estímulo produciría simplemente una sensación táctil. En la actualidad, el criterio respecto a los nociceptores es que, además de la simple activación ocasionada por el daño tisular, debe tomarse en cuenta la "habilidad efectiva" de los receptores sensoriales para "distinguir" entre los estímulos nocivos y los que no son nocivos a fin de que de esta manera proporcionen la información adecuada al SNC. Así mismo, es importante tomar en cuenta su distribución somatotópica.

TIPOS DE RECEPTORES CUTÁNEOS PARA LAS FIBRAS AFERENTES A δ y C.

FIBRA	A δ	C
Diámetro	1 - 5 μ	0.3 - 1.5 μ
Velocidad de Conducción	4 - 30 m/seg	0.4 - 2 m/seg
Receptores y tipos de activación	<u>Nociceptores mecánicos</u> <u>Nociceptores mecanico-térmicos</u> <u>Termoreceptores</u> (frío) Folículo piloso umbral de baja velocidad y poca sensibilidad a la dirección.	<u>C-Nociceptores mecánicos</u> Detección de velocidades lentas <u>Termoreceptores</u> <u>Nociceptores poli-modales</u>

Cuadro 1. Características de las fibras A delta y C con respecto a su diámetro, velocidad de conducción y tipo de estimulación a la que responden.

Antes de considerar a los nociceptores como una clase de neuronas aferentes primarias que informan con exactitud acerca de la nocicepción, es necesario considerar la respuesta de varios tipos de receptores ante estimulaciones que van desde lo no nocivo hasta lo nocivo. Nos estamos refiriendo específicamente a las respuestas de los mecanoreceptores y de los termoreceptores ante la estimulación nociceptiva. Los receptores de tipo I (ver clasificación en la referencia 41) que tienen fibras A alfa y detectan posición-velocidad, presentan respuestas muy semejantes ante estímulos inocuos o nocivos (51). De la misma manera, los mecanoreceptores que tienen fibras C presentan respuestas similares a estímulos nocivos y no nocivos (5). Estos ejemplos sirven para enfatizar la falta de habilidad de un mecanoreceptor individual para "distinguir" entre un estímulo mecánico nocivo y otro que no lo es. Esta situación es similar para los receptores térmicos de bajo umbral. Por otro lado, muchos receptores al frío muestran una actividad semejante a la que presentan con estímulos calóricos nocivos, respuesta que ha sido llamada paradójica (17).

En contraste con la falta de diferenciación que muestran los mecanoreceptores y los termoreceptores de bajo umbral para distinguir los estímulos nocivos y no nocivos, otros receptores aferentes primarios proporcionan una información precisa sobre la presencia de estímulos dolorosos (30, 11, 51, 6, 31, 47, 61). Es un hecho que el conocimiento de estas unidades aferentes primarias, especializadas en reconocer específicamente los estímulos nociceptivos y proporcionar esta informa-

ción al SNC, abre una perspectiva en el estudio del dolor, ya que representa una primera "línea específica" de entrada, y esto invita al estudio de las conexiones y proyecciones centrales.

Teoría de la compuerta del dolor o del control de entrada

La teoría propuesta por Melzack y Wall (44) postula esencialmente la existencia de un mecanismo neuronal a nivel de las astas dorsales en la médula espinal, el cual tiene la propiedad de incrementar o decrementar el flujo de los impulsos nerviosos provenientes de las fibras periféricas. "La estimulación cutánea está sujeta a la modulación de la compuerta antes de que se produzca la percepción o las respuestas al dolor (44)".

La magnitud de la modulación de la información sensorial, con la cual actuaría la compuerta, estaría determinada por la actividad de las fibras mielínicas de mayor diámetro A beta, por un lado, y por la de las fibras mielínicas A delta y amielínicas C, por el otro, de tal forma que cuando llega la información a la compuerta por las fibras A delta y C, alcanzará un cierto nivel que hará que se activen ciertas áreas neuronales que son las responsables de que se experimente el dolor y de la respuesta al dolor.

Esta teoría considera los siguientes hechos:

- 1) Las señales acerca de un hecho nocivo son transmitidas al SNC a través de los nervios periféricos (ver la descripción de los nociceptores).
- 2) Una parte de las células de la médula espinal y del núcleo del trigémino que reciben la información nociceptiva pueden recibir influencias inhibitorias o facilitatorias, generadas por otros estímulos sensoriales.
- 3) Las células que se encargan de transmitir la información dolorosa o nociceptiva están bajo el influjo modulador de los sistemas centrales descendentes.

Ahora bien, la proposición esencial es que existe una compuerta que controla la información aferente de tipo nociceptivo. Este control es influido por la actividad de otros nervios aferentes que conducen otras informaciones sensoriales, así como por un control central descendente sobre esta compuerta.

Como hemos señalado, existen fibras aferentes primarias que proporcionan al SNC una información precisa sobre la presencia de estímulos nociceptivos, pero, ¿qué tipo de células a nivel de la médula espinal y en el núcleo del trigémino son las responsables de codificar esta información y transmitirla hacia las estructuras que nos van a permitir darnos cuenta de la presencia de estos estímulos nociceptivos?

El mecanismo propuesto para que este sistema actúe será el siguiente:

Las fibras gruesas A beta, y las delgadas A delta y C, llegan a las células de la sustancia gelatinosa de Rolando, excitando las primeras e inhibiendo las segundas; estas células de la sustancia gelatinosa inhibirían a las células de la lámina V, que serían las células que efectuarían la transmisión a otras estructuras dentro del SNC. Así, los impulsos de las fibras gruesas decrementarían la efectividad de los impulsos aferentes (al excitar a las células de la sustancia gelatinosa, que serían inhibitorias) y los de las fibras delgadas harían lo contrario.

Según el esquema original propuesto por estos autores (44), las fibras aferentes, gruesas y delgadas, harían un primer contacto sináptico en la sustancia gelatinosa de Rolando y harían otro a nivel de las células trasmisoras. Según estos autores, las fibras delgadas inhibirían particularmente la sustancia gelatinosa y excitarían las células trasmisoras. Las implicaciones funcionales de este supuesto son que una sola fibra aferente actuaría excitando e inhibiendo. Para solucionar este problema, y puesto que no hay evidencias que lo apoyen, en esquemas posteriores se ha incluido una interneurona inhibitoria a nivel de la sustancia gelatinosa, la que sería excitada por las fibras delgadas y éstas también excitarían a nivel de las células trasmisoras, encargándose de transmitir los impulsos nociceptivos a otras estructuras del SNC.

La inhibición de las células de la sustancia gelatinosa sobre las células trasmisoras (lámina V) podría llevarse a cabo de dos formas: por medio de la inhibición presináptica en las fibras gruesas y delgadas, bloqueando los impulsos nerviosos antes de que lleguen a las células trasmisoras, o bien disminuyendo el nivel de excitabilidad de las células trasmisoras por medio de una acción posináptica sobre estas células.

Es precisamente en este punto en donde los trabajos experimentales son más controvertidos. Rudomín y col. (53) observaron que las aferentes primarias cutáneas producían una hiperpolarización en las terminales de las fibras /a de los husos musculares, por lo que concluyen que el potencial de la membrana de las terminales /a está constantemente controlado por algunas interneuronas espinales, y que esta actividad puede ser modificada por las aferentes cutáneas, musculares y tendinosas. Estos autores señalan que es común la inhibición presináptica y la facilitación, y que éstas se presentan en diferentes formas en las fibras aferentes primarias, siendo éste un mecanismo general que no representa una particularidad para el dolor ni para las reacciones asociadas.

Finalmente, Wall (63), en una autoevaluación de su teoría, señala que desde su proposición inicial en 1965, se han realizado experimentos mostrando que las células trasmisoras de la información de los nociceptores (lámina V) pueden ser inhibidas por las aferentes de bajo umbral y por los controles descendentes. Este mecanismo de control es desconocido, al igual que si el origen de la inhibición o la facilitación son pre o postsinápticas. El autor concluye que tampoco se conoce el papel de la sustancia gelatinosa de Rolando, pero que el sistema de control de entrada es de índole funcional. La investigación acerca de los detalles del mecanismo los deja para futuros experimentos.

Quisiéramos mencionar aquí el artículo de Fernández —Guardiola (18) en el que se presenta una modificación a este sistema y se muestra el posible papel que desempeñan las sustancias neurotrasmisoras (15, 16, 32). Se subraya, además, la importancia que tiene la respuesta a nivel medular. De la misma manera, este autor señala que los aspectos experimentales del dolor que pueden medirse son los cambios en el flujo, o conducción de la información en la vía aferente, y las respuestas eferentes, reflejas simples o conductuales más complejas, ante la presencia de estímulos nociceptivos.

En lo que respecta a los mecanismos que tienden a modular la información sensorial aferente, no podemos evitar hacer referencia a los trabajos de Hernández-Peón (28, 29). Este autor señaló la existencia de un control central de la transmisión aferente, el cual estaría localizado en la formación reticular y tendría la función de filtrar la información sensorial. Este mecanismo reticular actuaría sobre los impulsos aferentes en los primeros relevos sensoriales.

Hasta ahora hemos enumerado cómo se han propuesto los mecanismos de modulación sensorial a nivel medular y reticular. En los siguientes párrafos trataremos de describir la manera en la que las estructuras situadas en el tálamo y en la corteza también tienen un papel modulador de la información sensorial aferente.

En los experimentos en los que se estudia el papel que desempeñan los núcleos intralaminares talámicos (I. Tal.) y la corteza cerebral (CC) en la modulación sensorial, se muestra cómo cambian las respuestas sensoriales registradas en los I. Tal. con la estimulación eléctrica de las estructuras centrales (como son el núcleo caudado Cd y la sustancia *nigra* SN) (Fig. 1).

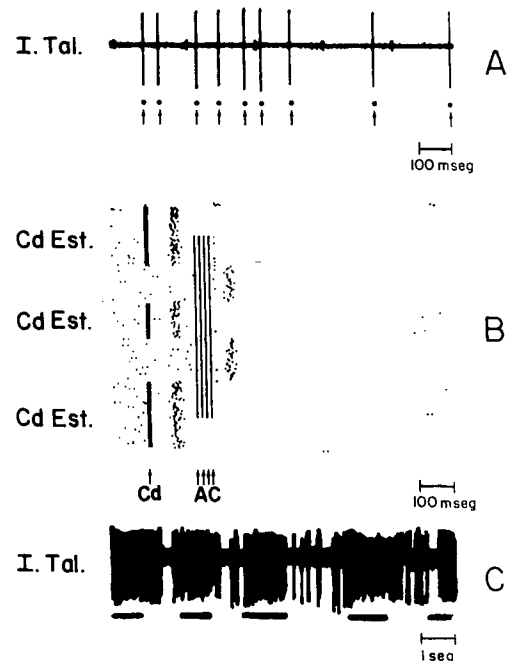


Fig. 1 Supresión de las respuestas sensoriales en los núcleos intralaminares talámicos (I. Tal.) por estimulación del núcleo caudado (Cd). En la parte superior de A se muestra el registro de una célula localizada en I. Tal.; la actividad de esta célula es transformada en puntos señalados por las flechas ($\uparrow$), de tal forma que cada punto representa un potencial de acción. Este método se utiliza para analizar la actividad durante largos periodos. En B se utiliza este análisis de puntos para mostrar la manera cómo una célula de los I. Tal., que presentaba una respuesta a la estimulación de la cara ipsilateral ($\uparrow\uparrow\uparrow\uparrow$ A C), dejaba de responder cuando se estimulaba previamente el Cd. La estimulación del Cd también producía una respuesta en la actividad de esta célula. Se muestran tres periodos de estimulación del Cd y los efectos que tienen sobre las respuestas de la estimulación cutánea. Nótese que cuando la estimulación AC y la estimulación Cd son simultáneas, no existe la respuesta provocada por AC. En C se muestra cómo aumenta su frecuencia de descarga la actividad de otra célula, también

localizada en los I. Tal., ante la estimulación de las vibrisas. Esta activación puede producirse tanto por la estimulación de las vibrisas ipsilaterales como por la de las contralaterales.

Estos resultados no son más que una muestra de la manera en que el SNC puede alterar la información sensorial aferente a diferentes niveles de organización. Ahora bien, si tomamos en cuenta que la estimulación del núcleo ventral postero-lateral (VPL) también es capaz de suprimir las respuestas sensoriales en los I. Tal. (4) y el hecho de que el VPL representa una vía sensorial específica-rápida, y los I. Tal. representan una vía heterosensorial-lenta, podemos concluir que existe un Sistema de Compuerta similar al descrito a nivel medular. A este sistema talámico se le puede agregar otro que sería cortical, mostrado por Harbarth y Kerr (24). Estos autores demostraron que al estimular la corteza cerebral podían obtener una reducción en las respuestas medulares producidas por la estimulación de un nervio periférico.

De la misma forma, Vyklicky y col. (62) encontraron un efecto facilitador y otro inhibitor sobre las respuestas del núcleo principal del nervio trigémino al estimular la pulpa dental. Estos efectos eran producidos por la estimulación de la corteza cerebral al utilizar diferentes frecuencias.

Al interpretar nuestros resultados, que muestran que la estimulación de la sustancia *nigra* y el núcleo caudado bloquean las respuestas heterosensoriales y suprimen la actividad espontánea en los I. Tal., postulamos la participación de una estructura mediadora de estos efectos. Por las conexiones de la sustancia *nigra* con la corteza cerebral (59, 60) así como de la corteza con el Cd (64), suponemos que la corteza cerebral tiene la función de modular los efectos de la estimulación del Cd y de la SN (3). Nos referimos en particular a la corteza premotora central (CxPC), la cual, además de controlar tónicamente la actividad espontánea de los núcleos talámicos, presenta la misma reducción al estimular el Cd y la SN (Fig. 2). Esta región cortical también presenta actividad antidrómica ante la estimulación del Cd (14) y campos heterosensoriales y heterotópicos como los que pueden ser registrados en los I. Tal. (35, 36).

Tanto el núcleo caudado como la sustancia *nigra* se agrupan dentro de los ganglios basales (43), que tradicionalmente se han relacionado con las funciones motoras. A la luz de las evidencias actuales, en las que se muestra que estas estructuras reciben información sensorial, resalta el siguiente punto: Si los ganglios basales participan en el análisis de la información sensorial, y estas estructuras también parecen participar en las funciones motoras, es posible que en estas estructuras el procesamiento sensorial influya sobre la función motora. La estimulación del Cd y de la SN influye sobre el procesamiento de la información somestésica, auditiva y visual (35, 36, 37). Se ha reportado que estos efectos se deben a una alteración de la actividad del tálamo no-específico (35, 36), del cerebelo (40), de las neuronas de la formación reticular (37) o bien de las interacciones córtico-talámicas, como lo sugieren nuestros resultados. El hecho de que haya una salida sináptica importante de los ganglios basales al

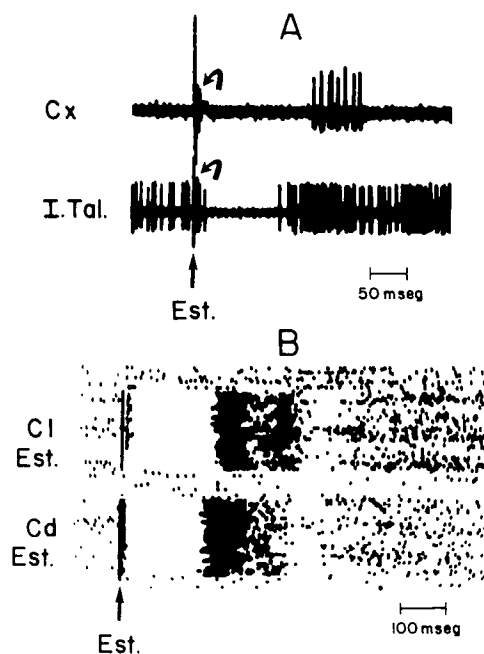


Fig. 2 Efectos de la estimulación del núcleo caudado (Cd) sobre la actividad de las células corticales (Cx) y de los núcleos intralaminares talámicos (I. Tal.). En A se puede observar la manera cómo la estimulación del Cd, produce una respuesta a corta latencia (↑) y una supresión de la actividad durante 175 msec en la Cx y 100 msec en los I. Tal. El registro de la célula en Cx y de los I. Tal. fue simultáneo y, en esta figura se muestran 5 barridos superpuestos. En B se muestra un análisis por puntos de la actividad de una célula cortical al estimular en Cd y el núcleo Central Lateral del Tálamo (Cl). Nótese la similitud de los efectos producidos por ambas estimulaciones y sus pequeñas diferencias temporales. Estos efectos sugieren que la estimulación del Cd activa la vía talamo-cortical. (↑) Indica el momento de estimulación.

núcleo centro mediano y al parafascicular del tálamo (23, 49), colocan a estas estructuras en una posición ideal para que al recibir información sensorial y proyectarla a las regiones corticales con funciones motoras, ejerzan una acción eferente.

Por otro lado, la secuencia EPSP-IPSP (potenciales excitadores e inhibidores), producidos por la estimulación de los ganglios basales en los núcleos talámicos, sugiere que hay un mecanismo reverberante entre las funciones sensoriales y las motoras. Kornhuber (34) propone que la función de los ganglios basales sería la de un generador en rampa, útil en el movimiento, pero como hemos visto, podemos adjudicarle también una función reguladora de la información sensorial aferente.

Conclusiones

El enriquecimiento del conocimiento actual acerca del dolor nos ha conducido a contemplar con mayor detenimiento una función esencial del SNC, que es la de la codificación e interpretación de los impulsos sensoriales aferentes. Los cambios en el medio ambiente se captan por medio de los receptores sensoriales, que a la vez que codifican la información, la transmiten a otras estructuras del SNC, y no es sino hasta que alcanzan las estructuras superiores que eventualmente

nos dan la percepción y la respuesta motora que, en el caso de los estímulos dolorosos, nos ayudan a evitar el daño tisular o bien simplemente nos informan que en alguna región del organismo existe una anomalía. Los mecanismos que hacen esto posible están en estudio; se han sugerido varios tipos de mecanismos de control, que como hemos visto, se encuentran a todo lo largo del neuroeje.

Hemos puesto particular atención en el origen y en el tipo de dolor que se estudia. En nuestro laboratorio nos interesamos en el dolor causado por deaferentación,

ya que en aquellas regiones neuronales en las que la estimulación no produce dolor en situación normal, cuando se trata de dolor por deaferentación, la estimulación de estas áreas reproduce la sensación dolorosa con la misma localización que tiene el paciente que sufre de este tipo de dolor. Nos estamos refiriendo, en especial a los núcleos intralaminares talámicos que muestran esta particularidad (57, 58), y es aquí a donde debemos dirigir nuestro estudio sobre las relaciones talamo-corticales y sus respuestas a la información sensorial aferente.

BIBLIOGRAFIA

- AKIL H, MAYER D J, LIEBESKIND J C: Comparison chez le rat entre l'analgesie induite par stimulation de la substance grise periaqueductale et l'analgesie morphinique. *Cr Hebd Seanc Acad Sci*, 274: 3603-3605, París, 1972.
- AKIL H, WATSON S J, YOUNG E, LEWIS M E, KHACHATURIAN H, WALKER J: Endogenous opioids. Biology and function. *Ann Rev Neurosci* 7: 223-255, 1984.
- ALBE-FESSARD D, CONDES-LARA M, SANDERSON P, LEVANTE A: Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. En: Kruger L, Liebeskind J C (Eds.): *Advances in Pain Research and Therapy* Vol 6, Raven Press, 167-182, Nueva York, 1984.
- BENABID A L, HENRIKSEN S J, MCGINTY J F, BLOOM F E: Thalamic nucleus ventral-posterolateral inhibits nucleus parafascicularis response to noxious stimuli through a non-opioid pathway. *Brain Res* 280: 217-231, 1983.
- BESSOU P, BURGESS P R, PERL E R, TAYLOR C B: Dynamic properties of mechanoreceptors with unmyelinated C fibers. *J Neurophysiol* 34: 116-131, 1971.
- BESSOU P, PERL E R: Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 32: 1025-1043, 1969.
- BISHOP G H: Neural mechanisms of cutaneous sense. *Physiol Rev* 26: 77-84, 1946.
- BISHOP G H: The relation between nerve fiber, size and sensory modality. Phylogenetic implications of the afferent innervation of cortex. *J Nerv Ment Dis* 128: 89-96, 1959.
- BOND M R: The suffering of severe intractable pain. En: H W Kosterlitz y L Y Terenius (Eds.) *Pain and Society*. Verlag Chemmie, Weinheim, 53-62, 1980.
- BUCHWALD N A, SCHNEIDER J S, LEVINE M S, HULL C D: Basal ganglia influences on brainstem neurons. *Neurosci Abst* 9: 950, 1983.
- BURGESS P R, PERL E R: Myelinated afferent fibers responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol (Londres)* 190: 541-562, 1967.
- CHAPMAN C R: Pain: the perception of noxious events. En: R A Sternbach (Ed.) *The Psychology of Pain*. Raven Press, Nueva York, 169-202, 1978.
- CLARK D, HUGHES J, GASSER H S: Afferent function in the group of nerve fibers of slowest conduction velocity. *Am J Physiol* 114: 69-76, 1935.
- CONDES LARA M: Rôle du Cortex Dans les Relations Striato-Nigro-Thalamiques. Thèse. Docteur de 3e cycle. París, 1983.
- COSTA E, TRABUCCHI M (Eds.): *The Endorphins. Advances in Biochemical Psychopharmacology*. Vol. 18 Raven Press, Nueva York 1978.
- CUELLO A C: Enkephalin and substance P containing neurones in the trigeminal and extrapyramidal systems. En: Costa E, Trabucchi M. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Vol. 18, Raven Press, Nueva York, 111-123, 1978.
- DODT E, ZOTTERMAN Y: The discharge of specific cold fibers at high temperatures (the paradoxical cold). *Acta Physiol Scand* 26: 358-365, 1952.
- FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Respuestas fisiológicas a la estimulación dolorosa. *Salud Mental* 8 (2): 62-66, 1985.
- FIELDS H L, EMSON P C, LEIGH B K, GILBERT R F T, IVERSEN L L: Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibers. *Nature* 284: 351-353, 1980.
- FORDYCE W W: *Behavioral Methods for Chronic Pain and Illness*. C.V. Mosby St. Louis. 1976.
- FREDERICKSON R C A, GEARY L E: Endogenous opioid peptides: Review of physiological, pharmacological and clinical aspects. *Progress in Neurobiology* 19: 19-69, 1982.
- FREY M von: *Beitrag zur Physiologie des Schmerzsinnns*. Ber Kgl Sachs Ges Wiss Leipzig, 185-196, 1984.
- GRAYBIEL A M, RAGSDALE C W Jr: Fiber connections of the basal ganglia. En: M Cuenod, G W Kreutzberg, F. E. Bloom (Eds.) *Development and Chemical Specificity of Neurons*. Elsevier, Amsterdam, 239-283, 1979.
- HARBARTH K E, KERR D I B: Central influences on spiral afferent conduction. *J Neurophysiol* 17: 295-307, 1954.
- HEAD H: *Studies in Neurology*. Kegan Paul, 1920.
- HEAD H, RIVERS W H R, SHERREN J: The afferent nervous system from a new aspect. *Brain* 28: 99-115, 1905.
- HEINBECKER P, BISHOP G H, O'LEARY J: Pain

- and touch fibers in peripheral nerves. *Arch Neurol Psychiat* 29: 771-789, 1933.
28. HERNANDEZ-PEON R: Central mechanism controlling conduction along central sensory pathways. *Acta Neurol Lat Amer* 1: 256-264, 1955.
 29. HERNANDEZ-PEON R, BRUST-CARMONA H: Inhibition of tactile and nociceptive spinal evoked potentials in the cat during distraction. *Acta Neurol Lat Amer* 7: 286-297, 1961.
 30. IGGO A: Cutaneous mechanoreceptors with afferent C fibers. *J Physiol* 152: 337-353, 1960.
 31. IGGO A, OGAWA H: Primate cutaneous thermal nociceptors. *J Physiol* 216: 77-78, 1971.
 32. JESSELL T M, IVERSEN L L: Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature* 249: 551, 1977.
 33. KANUI T I: Thermal inhibition of nociceptors-driven spinal cord neurons in the rat. *Pain* 21: 231-240, 1985.
 34. KORNHUBER H H: Cerebral cortex, cerebellum and basal ganglia: an introduction to their motor functions. En: R O Schmidt, F G Worden (Eds.) *The Neurosciences: Third Study Program* M. I. T. Press, Massachusetts, 267-280, 1974.
 35. KRAUTHAMER G M: Sensory functions of the neostriatum. En: I Divac (Ed.) *The Neostriatum*. Europ. Brain Beh. Soc. Workshop, Pergamon Press, Oxford, 263-289, 1979.
 36. KRAUTHAMER G M, DALSASS M: Differential synaptic modulation of polysensory neurons of the intralaminar thalamus by medial and lateral caudate nucleus and substantia nigra. *Brain Res* 154: 137-150, 1978.
 37. LABUSZEWSKI T, LIDSKY T I: Effects of basal ganglia stimulation on brainstem trigeminal neurons. *Exp Neurol* 65: 471-477, 1979.
 38. LEWIS T, PICHERING G W, ROTHSCILD P: Centripetal paralysis arising out of arrested blood-flow to the limb, including notes on a form of tingling. *Heart* 16: 1-32, 1931.
 39. LEWIS T, POCHIN E E: The double pain response of the human skin to a single stimulus. *Clin Sci* 3: 67-76, 1937.
 40. LIDSKY T I, MANETTO C: Basal ganglia mediated modulation of sensory processing in the cerebellum. *Neurosci Abstr* 10: 350, 1984.
 41. LLOYD D P C: Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hindlimb reflexes in cat. *J Neurophysiol* 6: 293-326, 1943.
 42. MEHLER W R: Further notes on the Centre Median nucleus of Luys. En: Purpura D P, Yahr M D (Eds.) *The Thalamus*. Columbia Univ. Press, Nueva York, 109-127, 1966.
 43. MEHLER W R, NAUTA W J H: Connections of the basal ganglia and of the cerebellum. *Confinia Neurologica* 36: 205-222, 1974.
 44. MELZACK R, WALL P D: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971-979, 1965.
 45. MERSKEY H, SPEAR F G: *Pain: Psychological and Psychiatric Aspects*. Balliere, Tindall and Cassell, Londres 1967.
 46. MILLAN M J, HERZ A: The endocrinology of the opioids. En: Smythies J R y Bradley R J (Eds.) *International Review of Neurobiology* Vol. 26, Academic Press, Orlando, 1-44, 1985.
 47. MOSSO J A, KRUGER L: Receptor categories represented in spinal trigeminal nucleus caudalis. *J Neurophysiol* 36: 472-488, 1973.
 48. MULLER E E, GENAZZANI A R (Eds.) *Central and Peripheral Endorphins. Basic and Clinical Aspects*. Raven Press, Nueva York 1984.
 49. NAUTA W J H, MEHLER W R: Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 1: 3-42, 1966.
 50. OLSON G A, OLSON R D, KASTIN A J, COY D H: Endogenous opiates: through 1978. *Neurosci Biobehav Rev* 3: 285-299, 1979.
 51. PERL E R: Myelinated afferent fibers innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. *J Physiol* 197: 593-615, 1968.
 52. RANSON S W: Unmyelinated nerve-fibers as conductors of protopathic sensation. *Brain* 38: 381-389, 1915.
 53. RUDOMIN P, NUÑEZ R, MADRID J, BURKE R E: Primary afferent hyperpolarization and presynaptic facilitation of IA afferent terminals induced by large cutaneous fibers. *J Neurophysiology* 37: 413-429, 1974.
 54. SHERRINGTON C S: *The Integrative Action of the Nervous System*. Charles Seribner's Sons, Nueva York 1906.
 55. STERNBACH R A: *Pain Patients, Train and Treatment*. Academic Press, Nueva York, 1974.
 56. STERNBACH R. A.: *The Psychology of Pain*. Raven Press. Nueva York, 1974.
 57. TASKER R R: Deafferentation. En: Wall P D, Melzack R (Eds.): *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone, Edinburgo 1984.
 58. TASKER R R, ORGAN L W, HAWRYLYSKYN P A: *The Thalamus and Midbrain of Man, A Physiological Atlas Using Electrical Stimulation*. Charles C. Thomas, Springfield Illinois, 1981.
 59. THIERRY A M, BLANC G, SOBEL A, STINUS L, GLOWINSKI J: Dopaminergic terminals in the rat cortex. *Science* 182: 499-501, 1983a.
 60. THIERRY A M, STINUS L, BLANC G, GLOWINSKI J: Some evidence for the existence of dopaminergic neurons in the rat cortex. *Brain Res* 50: 230-234, 1973b.
 61. TOREBJOK H E, HALLIN R G: Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fiber responses in intact skin nerve. *Exp Brain Res* 16: 321-322, 1973.
 62. VYKLYCKY L, KELLER O, BROZEK G, BULK-HUZI S M: Cortical potentials evoked by stimulation of tooth pulp afferents in cat. *Brain Res* 41: 211-213, 1972.
 63. WALL P D: The gate control theory of pain mechanisms: a re-examination and re-statement. *Brain* 101: 1-18, 1978.
 64. WEBSTER K E: Cortico striate interrelations in the albino rat. *J Anat* 95: 532-540, 1961.
 65. ZOTTERMAN Y: Studies in the peripheral nervous mechanism of pain. *Acta Med Scand* 80: 185-242, 1933.