

Neurofisiología del Dolor

Dr. Daniel Arbaiza A.*

Son muy variadas las estructuras nerviosas que participan en la percepción de la experiencia dolorosa y de todo el cortejo que la acompaña. Existen niveles de integración creciente donde la información nociceptiva es procesada de forma organizada y sometida al control de los sistemas individuales.

Entre el sitio activo del tejido dañado y la percepción de dicho daño se produce una serie de eventos neurofisiológicos que colectivamente se denominan nocicepción. Éste comprende cuatro procesos¹: la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción.

La transducción es el proceso por el que los estímulos nocivos son convertidos en una actividad eléctrica a nivel de los receptores, generando un potencial de acción. La transmisión es el proceso por el que el potencial de acción se propaga de manera centrípeta y ascendente a través de las vías del sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC) hacia la corteza cerebral. La modulación o anti-nocicepción: es el proceso por el que la transducción y la transmisión es modificada a través de diversas influencias neurales, a distintos niveles: ganglio de la raíz dorsal, el asta posterior, etc. La percepción es el proceso final por el que la transducción, la transmisión y la modulación interactúan con la psicología del paciente para crear la experiencia emocional y, como tal, subjetiva que se refiere como dolor.

Estos cuatro procesos se realizan de forma simultánea e

íntimamente relacionados de tal manera que el estudiarlo separadamente sólo tiene interés académico; además, teniendo en cuenta que el sustrato anatómico de las vías nociceptivas y moduladoras se imbrican de forma inseparable del sustrato neuro-químico, es difícil pretender estudiarlos por separado sin dejar de perder perspectiva. En aras de una revisión "académica" y con el riesgo de perder la esencia de esta interacción fisiológica, se estudiarán estos cuatro procesos neurofisiológicos de forma separada.

I. TRANSDUCCIÓN

La transducción se lleva a cabo en el receptor del dolor, llamado nociceptor, el cual no viene a ser sino la terminación periférica de una neurona bipolar cuyo cuerpo neuronal se encuentra en el ganglio raquídeo de la raíz dorsal. El nociceptor son fibras nerviosas libres que se caracterizan por tener un umbral alto a un estímulo adecuado, como un estímulo de calor, mecánico o de frío, debido a que estos receptores responden preferentemente a estímulos nocivos; Sherrington los denominó nociceptores². Otra característica es que, a diferencia de los receptores no nociceptivos, los nociceptores no suelen adaptarse al estímulo; por el contrario, tienden a sensibilizarse, es decir, disminuye el umbral a medida que el estímulo lesivo persiste, lo cual en parte explica el fenómeno de la hiperalgesia. Como vemos, la función primordial del nociceptor es la de poder distinguir entre un estímulo inocuo de otro potencialmente dañino. Esto se logra con un umbral alto de estimulación y la capacidad de codificar la intensidad del estímulo en una frecuencia de impulsos³. Tradicionalmente se ha descrito que los nociceptores cutáneos, a diferencia de otros tipos de receptores, responden a diferentes modalidades de estímulos, incluyendo el mecánico, calor, frío y químico⁴, denominándoseles receptores polimodales. Sin embargo, otros nociceptores son más especializados en su propiedad de respuesta, lo cual explica en parte los diferentes aspectos de la función sensorial nociceptiva, como el picor, el ardor, etc. Además, gracias a la microneurografía (técnica que consiste en insertar microelectrodos en un nervio aislado), se ha podido

* *Médico Neuro-oncólogo
Jefe del Servicio de Neuro-Oncología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Jefe del Servicio de Neuro-Oncología del INEN.
Profesor del curso de Inmunología Básica de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.
Profesor del Curso de Embriología y Genética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres.
Profesor del Curso de Neurología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Past President de la Asociación Peruana para el Estudio del Dolor.
Miembro activo de la International Association for the Study of Pain.*

Tabla 1.
Clasificación de las fibras nerviosas según su tamaño y velocidad de conducción.

Tipo	Inervaciones	Diámetro (μ)	Velocidad (m/s)
A α	Motoras extrafusales.	15 (12-20)	100 (70-120)
A β	Aferencias táctiles y de presión.	8 (5-15)	50 (30-70)
A γ	Motoras intrafusales.	6 (6-8)	20 (15-30)
A δ	Mecano, termo y nociceptoras .	<3 (1-4)	15 (12-30)
B	Simpáticas preganglionares.	3 (1-3)	7 (3-15)
C	Mecano, termo y nociceptoras . Simpáticas postganglionares.	1 (0,5-1,5)	1 (0,5-2)

identificar tres clases de nociceptores C en humanos, que responden exclusivamente a un tipo de estímulo, ya sea mecánico, térmico o químico; de tal manera que debemos considerar que, por lo menos, no todos los nociceptores son polimodales.

El nociceptor se clasifica de acuerdo al tipo de fibra que la constituye, distinguiéndose los receptores A δ y C (Tabla 1). Las fibras C son no mielinizadas y el impulso nervioso se transmite de manera continua a lo largo del axón, mientras que las fibras A δ son mielinizadas y transmiten el impulso nervioso a "saltos", de un nódulo de Ranvier a otro, lo que explica su mayor velocidad de conducción.

1. Propiedades del Nociceptor:

Nociceptor de Fibras C en la Piel:

La profundidad⁵ en la que se encuentran los nociceptores C varía entre 20 y 570 μ m y su actividad evoca una sensación tipo ardor. El tamaño de su campo receptor en humanos es de cerca de 100 mm cuadrados⁶ y las áreas de los campos receptores vecinos tienden a fusionarse. La respuesta al estímulo de calor varía en un rango desde los 41°C con una máxima respuesta a los 49°C. La respuesta del nociceptor C está fuertemente influenciada por la fatiga y la sensibilización. La fatiga se manifiesta por una menor respuesta al estímulo repetitivo; la sensibilización es una mayor respuesta al estímulo repetitivo. Esto puede ocurrir en el tejido después de la injuria.

La activación de una fibra nerviosa secundaria a la actividad del potencial de acción de otra fibra nerviosa se llama acoplamiento, debido a que este proceso se elimina con anestésicos locales. Se cree que se produce cerca del receptor. Por estudios neurofisiológicos por el método de colisión se demuestra que en este fenómeno es bidireccional, las fibras simpáticas no intervienen y parece estar relacionado con la respuesta de encendido u otras funciones eferentes de los nociceptores. El acoplamiento entre las fibras nerviosas periféricas es uno de los cambios patológicos asociados a la injuria del nervio.

Nociceptor de Fibras A en la Piel:

Su actividad evoca un dolor tipo hincón, agudo; a diferencia de los nociceptores C, los nociceptores A pueden responder

Tabla 2.
Subtipos de nociceptor de fibras A.

Característica	Tipo I	Tipo II
Respuesta al estímulo	Mecánico, calor y químico	Calor y químico
Umbral del calor al estímulo corto	Alto	Bajo
Umbral del calor al estímulo largo	Bajo	Bajo
Respuesta al calor intenso	Incremento leve	Adaptación
Latencia de respuesta al calor intenso	Largo	Corto
Tiempo al pico de frecuencia	Tardío	Temprano
Umbral mecánico	La mayoría son AMS	La mayoría son AMI
Sensibilización a la injuria por calor	Si	No
Localización	Hairy and glabrous skin	Hairy skin

AMS: Aferente sensible al estímulo mecánico.
AMI: Aferentes insensibles al estímulo mecánico.

con una frecuencia de descarga mayor, y proporcionar una información más discriminada al SNC. Hay dos tipos de nociceptor de fibra A: el tipo I y el tipo II (Tabla 2)⁷. Las fibras de tipo I tienen un incremento gradual de la respuesta al calor. Ellos se sensibilizan a la injuria química y por calor, y juegan un rol en el desarrollo de la hiperalgesia. Las fibras de tipo II contribuyen al dolor secundario a la aplicación de capsaicina a la piel⁸.

Nociceptores Silentes:

Los denominados receptores silentes o dormidos se encuentran en diferentes tejidos y se vuelven activos durante la inflamación, despolarizándose ante estímulos que normalmente no ocasionan dolor, como por ejemplo, el mover una articulación inflamada. Este fenómeno puede contribuir a la hiperalgesia⁹. La presencia de nociceptores silentes puede hacernos pensar en la existencia de "unidades silentes". Schmidt y Col., mediante estímulos eléctricos de las fibras C a nivel de la piel, encontró que del 10 al 15% fueron insensibles a la estimulación natural¹⁰.

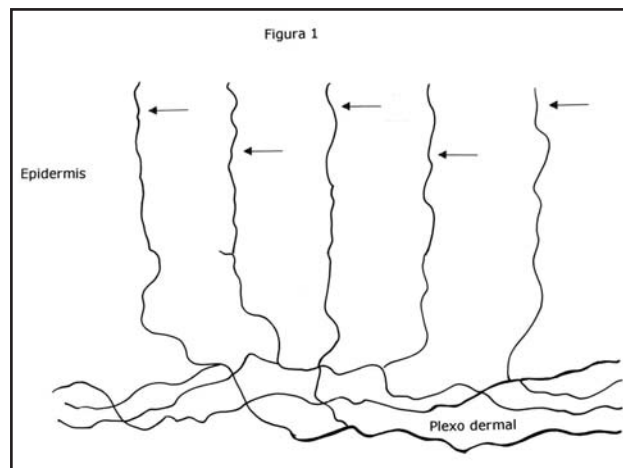


Figura 1
Inervación cutánea en humanos. En la profundidad está el plexo dermal del que emergen perpendicularmente los axones epidérmicos (flechas) que pueden representar el nociceptor.

Anatomía de los Nociceptores Cutáneos:

Existe un plexo nervioso superficial a nivel de la dermis constituido por fibras mielínicas y amielínicas. De ella emergen las fibras de manera perpendicular hacia la superficie cutánea, para penetrar en la epidermis (Figura 1). Las células de Schwann abandonan a los axones cuando penetran en la epidermis entre los queratinocitos¹¹, de tal manera que en la epidermis se encontrarán sólo fibras amielínicas, sensibles al dolor y la temperatura. Algunas de estas fibras contienen sustancia P (SP) y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP, calcitonin gene-related peptide)¹². En pacientes con neuropatía a fibra pequeña, donde el paciente tiene dolor y déficit de la sensibilidad cutánea al dolor, estas fibras están marcadamente disminuidas¹³.

Proceso de Transducción:

Los estímulos específicos capaces de activar el nociceptor provocan a nivel moléculo-funcional dos tipos de procesos de transducción: la activación y la modificación de la sensibilidad del receptor. La activación desencadena la estimulación del receptor y la generación de un potencial de acción, mientras que la modificación en la sensibilidad puede ser en dos sentidos: disminuyendo el umbral de excitación y aumentando el número de receptores, proceso denominado regulación hacia arriba o supra-regulación (up-regulation), o aumentando el umbral de excitación y disminuyendo el número de receptores, proceso denominado regulación hacia abajo o infra-regulación (down-regulation). Entre los mediadores químicos que provienen del tejido circundante al receptor y que modifica su sensibilidad tenemos para la supra-regulación: prostaglandina (Pg), bradicinina e histamina, y para la infra-regulación: el óxido nítrico. El mismo nociceptor puede liberar SP con lo que se supra-regula.

2. Sensibilidad Química de los Nociceptores:

La injuria provoca la liberación local de numerosos agentes químicos, los que median o facilitan el proceso inflamatorio incluyendo la bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, histamina, SP, tromboxanos, factor activador de la plaqueta, protones y radicales libres. Citocinas como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral (TNF, tumour necrosis factor), y neurotrofinas, especialmente el factor de crecimiento nervioso, son también producidos durante la inflamación. Algunos de estos agentes pueden activar directamente el nociceptor, mientras que otros actúan indirectamente por intermedio de las células inflamatorias, los cuales a su turno liberan agentes algógenos. Otros mediadores conllevan a la sensibilización del nociceptor en respuesta a un estímulo natural y por lo tanto desempeña un rol en la hiperalgesia primaria. La variedad de mediadores químicos liberados durante la inflamación puede tener efectos sinérgicos, potenciando la respuesta del nociceptor.

Una variedad de receptores, incluyendo los receptores purinérgicos y glutaminérgicos, se han identificado en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y en las terminales periféricas de las fibras aferentes nociceptivas. Sin embargo, no está claro si para algunos de estos receptores la unión con sus ligandos específicos resulta en la excitación del nociceptor, o si su activación puede modular la sensibilidad del nociceptor a los estímulos externos¹⁴.

Bradicinina:

La bradicinina es liberada en el tejido injuriado desde el plasma y su presencia a nivel de los campos receptivos de los nociceptores mielinizados y no mielinizados evoca la respuesta de estas fibras. Clínicamente hay una hiperalgesia transitoria al calor, siendo la sensibilización y la excitabilidad mediadas principalmente por el receptor B2 y algunos B1¹⁵.

Acidez:

El hallazgo de un pH bajo en el tejido inflamado se correlaciona con la hiperalgesia asociada a la inflamación. La administración de soluciones ácidas en humanos causa dolor¹⁶ por activación selectiva del nociceptor y su sensibilización al estímulo mecánico¹⁷.

Serotonina:

La degranulación de los mastocitos libera el factor activador de las plaquetas, el cual a su turno ocasiona la liberación de serotonina de las plaquetas. La aplicación de serotonina causa dolor por activación del nociceptor y potencia el dolor inducido por bradicinina, esto último por incremento de la respuesta del nociceptor a la bradicinina.

Histamina:

La SP liberada desde el nociceptor puede causar la liberación de histamina de los mastocitos. Si bien la histamina ocasiona vasodilatación y edema, su rol en la sensación de dolor es menos clara, ya que su aplicación a la piel ocasiona picazón y no así dolor¹⁸. Otros estudios revelan que la histamina potencia la respuesta del nociceptor a la bradicinina y al calor. Aunque en general los nociceptores no responden a la histamina, existe una subpoblación de fibras C mecanosensibles que responden vigorosamente¹⁹.

Ácido Araquidónico (AA) y sus Metabolitos:

Las Pg, los tromboxanos y los leucotrienos (Lt) son una gran familia del AA y sus metabolitos se denominan icosanoides. Aunque se considera que en general los icosanoides sensibilizan el nociceptor al estímulo natural de otros químicos endógenos²⁰, la PgI2, PgE1, PgE2 y PgD2 tienen un rol en el dolor inflamatorio y la hiperalgesia y las PgE2 y PgI2 tienen un efecto excitatorio directo del nociceptor²¹.

El LtB4 y el LtD4 juegan un rol en la hiperalgesia y en la sensibilización al estímulo mecánico.

Adenosina:

Durante la inflamación la adenosina y sus derivados mono o polifosfatos (AMP, ADP, ATP) pueden ser liberados en el tejido lesionado activando los nociceptores y ocasionando dolor. El ATP activa las neuronas nociceptivas de pequeño diámetro del ganglio de la raíz dorsal por activación de los receptores P2X2 y P2X3²² y la aplicación intradérmica de agentes que activan estos receptores provocan una conducta dolorosa en los animales.

Aminoácidos (aa) Excitatorios:

Se ha identificado receptores de glutamato en las neuronas del ganglio dorsal y en los nociceptores cutáneos. La aplicación periférica de glutamato activa los nociceptores y su aplicación ocasiona una conducta de dolor en los animales, los que son revertidos con antagonistas del receptor de glutamato²³. Sin embargo la aplicación a la piel no ocasiona dolor en humanos²⁴.

3. Funciones Eferentes de los Nociceptores.

Los nociceptores además de ser señaladores del dolor, tienen funciones reguladoras y tróficas²⁵. Esta complejidad funcional probablemente explica que las fibras aferentes delgadas son cuatro veces más numerosas que las fibras aferentes gruesas. Se ha identificado dos fenómenos eferentes cutáneos que dependen de las fibras aferentes nociceptivas y son parte de la llamada inflamación neurogénica: la vasodilatación y la extravasación de plasma. La vasodilatación se hace visible como un enrojecimiento alrededor del sitio de la injuria, y la extravasación de plasma aparece como una tumefacción en el sitio de la injuria. Ambos fenómenos son mediados por neuropéptidos vasoactivos (SP, CGRP) que son liberados por las terminales periféricas de los nociceptores activados. Además, la SP y el CGRP tienen un rol inmunológico (migración de leucocitos al sitio injuriado) y de estimulación de las células epidérmicas (queratinocitos y células de Langerhans) necesarios para el mantenimiento y reparación de la piel. Por otra parte las fibras aferentes también parecen regular la actividad de los ganglios autonómicos, y del músculo liso²⁶, como se observa a nivel de la piel; también tienen una función eferente trófica en los tejidos somático y visceral. Aunque las fibras nociceptivas C son las fibras comprometidas en el reflejo de vasodilatación, la estimulación de las fibras A δ también ocasionan una respuesta de encendido.

La activación de una rama de un nociceptor por un estímulo nocivo resulta en una invasión del potencial de acción de manera antidrómica a la rama adyacente del nociceptor, el cual, a su turno causa la liberación de sustancias vasoactivas desde las terminales del nociceptor (Figura 2); este fenómeno se extiende más allá de los campos receptivos del nociceptor.

Hay evidencias que señalan que el sustrato neural para la vasodilatación es diferente que para la percepción del dolor. Es posible que el dolor y la vasodilatación requieran diferentes patrones de descarga. También hay evidencia que sugiere que la actividad antidrómica responsable de las funciones eferentes del nociceptor requiera de respuestas eferentes originadas de la médula espinal²⁷.

La activación de numerosas fibras aferentes primarias, como por ejemplo en la artritis, puede despolarizar las terminales centrales de otras fibras aferentes, iniciándose un potencial de acción antidrómico en las fibras aferentes primarias, el denominado reflejo de la raíz dorsal (RRD), el cual contribuye al proceso inflamatorio. Los RRD se han registrado en las fibras C, A δ y A β en ratas con artritis aguda²⁸; el correlato humano de este fenómeno es el incremento en el flujo sanguíneo, medido en respuesta a un estímulo doloroso aplicado a una zona de hiperalgesia secundaria²⁹.

Se ha demostrado la presencia de varios péptidos en las neuronas sensoriales y sus proyecciones centrales y periféricas: SP, CGRP, somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la neuroquinina (NQ) como la NQ-A y NQ-K³⁰. La presencia y liberación de estos péptidos por las terminales sensoriales demuestran su capacidad de inducir algunos de los signos de la inflamación aguda, incluyendo la vasodilatación y la extravasación plasmática, por intermedio de la inflamación neurogénica y el reflejo axonal de encendido. El CGRP es un vasodilatador potente y prolongado y probablemente tiene que ver con la respuesta vascular prolongada a la injuria.

Otras acciones eferentes de los nociceptores son la contracción de la musculatura lisa, estimulación de la secreción mucosa de las vías aéreas y la adhesión leucocitaria.

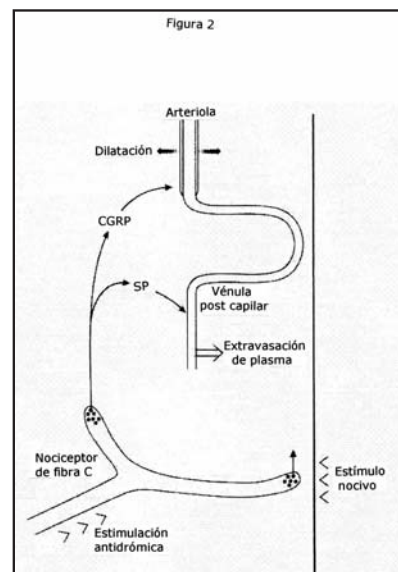


Figura 2
Esquema de algunas de las acciones eferentes del nociceptor cutáneo. La estimulación del nociceptor ocasiona una estimulación antidrómica del mismo nociceptor, que ocasiona la liberación de neuropéptidos como el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P (SP), los que inducen dilatación arteriolar y venular post capilar y extravasación de plasma y sobre el mismo nociceptor sensibilizándolo.

La SP, la NQ-A y el CGRP son liberados por los axones trigémino-vasculares en la circulación pial y dural, ocasionando vasodilatación y extravasación plasmática³¹ lo que explica la fisiopatología de las cefaleas vasculares y de los síndromes de hiper-perfusión cerebral. Otras enfermedades en la que se sospecha un componente neurogénico en su fisiopatología son: la artritis reumatoidea, el asma bronquial, la enfermedad inflamatoria gastrointestinal y la enfermedad inflamatoria ocular³².

4. Nociceptores en otros Tejidos Corporales.

Estudios clínicos y conductuales indican que hay diferencias importantes entre el dolor cutáneo y el profundo. Por ejemplo, a diferencia del dolor cutáneo, el dolor profundo es difuso y pobremente localizado; el dolor profundo puede asociarse con respuestas autonómicas intensas como sudor, cambios en la frecuencia cardíaca, respiración y en la presión arterial; además el dolor profundo puede ser producido por estímulos que no dañan los tejidos, por ejemplo, distensión del intestino y la vejiga. Además, el dolor visceral puede tener un componente referido a estructuras cutáneas.

A diferencia de la piel, en la cornea y en la pulpa dentaria la única sensación que puede evocarse es dolor, en cambio en otros tejidos profundos como músculos, fascias, articulaciones, huesos, estructuras vasculares y vísceras, las fibras aferentes tienen funciones que se llevan a cabo de forma inconsciente y otras comprometen sensaciones diferentes al dolor.

Existe controversia si el dolor visceral es mediado por un subgrupo de fibras nociceptivas específicas (teoría específica), o por patrones de descarga temporal y espacial de fibras aferentes no específicas (teoría patrón)³³. Estudios neurofisiológicos demuestran la presencia de hasta tres tipos de subpoblaciones de nociceptores: los primeros son receptores sensoriales de alto umbral que se activan por estímulos nocivos, los segundos son nociceptores silentes que se sensibilizan por la inflamación y los terceros son un grupo de nociceptores que responden a un amplio rango de intensidades de estímulos, desde estímulos inocuos hasta estímulos nocivos.

A nivel visceral el tipo de estímulo que despolariza el receptor varía de acuerdo al órgano en el que se encuentra. Por ejemplo, en el corazón es el estímulo químico; en el pulmón es la vasoconstricción, la congestión y el edema; en las vías respiratorias es el estímulo mecánico y químico; en las vías biliares es la distensión, la contracción y la hipertensión; y en el tracto génito-urinario es la tracción, la distensión y la irritación.

Sistema Urogenital:

La mayoría de las fibras aferentes primarias viscerales de la vejiga, uretra y otros órganos pélvicos y reproductivos

codifican estímulos nocivos y no nocivos. Las fibras de bajo umbral responden a las contracciones peristálticas y a las funciones regulatorias de la víscera, en cambio, las fibras aferentes mecanosensibles de alto umbral no responden a las contracciones peristálticas y se consideran nociceptores viscerales. En la vejiga se han identificado fibras aferentes A δ y C. La respuesta a la distensión de la vejiga puede incrementarse por inflamación de la mucosa. Una subpoblación de fibras aferentes viscerales C, mecánicamente insensibles, es excitada por irritantes químicos³⁴. Los agonistas opioides κ atenúan la respuesta a la distensión nociva de la vejiga seguida de inflamación³⁵. En el uréter el 90% de las fibras aferentes responden a la distensión de presión alta, además también responden a la hipoxia de la mucosa y a la aplicación intraluminal de bradicinina, potasio y capsaicina.

Las fibras aferentes uterinas son mayormente de tipo C que A δ . Éstas viajan por el nervio hipogástrico y pélvico y llevan la información de la estimulación mecánica y química. Los aferentes hipogástricos son activados por la bradicinina, serotonina, KCl y niveles altos de CO₂³⁶.

En el pene se encuentran las fibras A δ y C; en el testículo del perro, el 95% de las fibras del nervio espermático superior son amielínicas las que tienen propiedades polimodales³⁷. Su respuesta se incrementa con la aplicación de Pg E₂, Pg I₂ y de manera más efectiva con la bradicinina activando el receptor B₂³⁸.

II. TRANSMISIÓN

1. Nervios

Al nivel de los nervios periféricos, las fibras no mielinizadas son tres veces más numerosas que las fibras mielinizadas pero como los impulsos provenientes de las vísceras acompañan a las fibras simpáticas y parasimpáticas, al nivel de la raíz posterior las fibras no mielinizadas son el doble que las mielinizadas, las que se distribuyen al azar, sin embargo cerca de la zona de entrada a la médula las fibras no mielinizadas ocupan su superficie y las mielinizadas se agrupan en el centro³⁹.

Al nivel del ganglio dorsal se encuentran los cuerpos neuronales de las fibras nociceptivas y de las fibras no nociceptivas, perteneciendo del 60 al 70% de las neuronas al sistema nociceptor⁴⁰.

2. Médula Espinal

Las fibras ingresan a la médula espinal por el surco posterolateral y a nivel del tracto de Lissauer se ramifican hacia arriba y abajo y, tras recorrer algunos milímetros, se introducen en las láminas del asta posterior de la médula espinal (APME). Aparte de este esquema general es importante saber que un porcentaje de fibras delgadas

entran por la raíz ventral, la mayoría son no mielinizadas y representan hasta el 15% de las fibras de la raíz anterior, lo que puede explicar algunos fracasos de las rizotomías dorsales para el alivio del dolor.

Asta Posterior de la Médula Espinal (APME):

El APME tiene una extraordinaria importancia porque es un centro fundamental de integración de la información nociceptiva por cuatro razones⁴¹:

1. Constituye el primer eslabón de conexión dentro del SNC, pero por su propia arquitectura y función no se limita a ser un simple eslabón pasivo de la información para transmitirla a centros superiores, sino que es sometida a profundas transformaciones mediante las cuales la información nociceptiva va a ser filtrada, discriminada, integrada y codificada.
2. Distribuye y dirige la información hacia una u otras vías ascendentes que implicarán a estructuras y funciones nerviosas diferentes.
3. Es el centro que integra y elabora importantes respuestas reflejas, tanto vegetativas como sómato-motoras. Como, por ejemplo, el reflejo espinal de retirada.
4. Es una región preferente donde estructuras superiores emiten sus prolongaciones axónicas para modular los estímulos nociceptivos.

Siguiendo los criterios de tipo cito-arquitectónico, se puede dividir la sustancia gris de la médula espinal en una serie de capas o láminas (láminas de Rexed), correspondiendo al APME de la lámina I a la VI (Figura 3). La lámina I es la zona marginal, la lámina II es la sustancia gelatinosa de Rolando, de la lámina III a la V constituyen el núcleo propio y la lámina VI la base del asta posterior.

Terminales Centrales de las Aferencias Primarias:

Las terminales centrales de las aferencias primarias ocupan una localización espacial altamente ordenadas en el APME, las fibras A δ terminan en las láminas I y V, las fibras C en las láminas I, II y V, y las fibras A β en las láminas III, IV y V. En general las aferencias nociceptivas terminan en las

láminas I y II con alguna contribución a la lámina V, mientras que las aferencias no nociceptivas, de bajo umbral terminan en las láminas profundas III, IV y V.

Neuronas del APME:

Basado en las proyecciones de sus axones, las neuronas del APME se dividen en tres clases: las neuronas de proyección, las neuronas propio-espinales y las interneuronas locales.

Las neuronas de proyección transfieren la información sensitiva desde la médula espinal a los centros cerebrales superiores que están relacionados con la percepción, atención, aprendizaje, conducta, emoción y respuestas autonómicas; además están comprometidas en la activación de los sistemas descendentes moduladores, que a su turno controlan el estado de excitabilidad de las neuronas del APME a través de mecanismos excitatorios o inhibitorios. A pesar de todo esto, las neuronas de proyección representan sólo una pequeña parte de las neuronas del APME⁴².

Las neuronas propio-espinales transfieren la información de un segmento medular a otro. Su rol en la nocicepción no es claro, pero parece funcionar como una vía multisináptica que eventualmente puede transmitir la información al cerebro.

La vasta mayoría de neuronas del APME está constituida por interneuronas, cuyos axones se extienden a corta distancia dentro de la médula espinal. Hay interneuronas inhibitorias y excitadoras, las que juegan un rol homeostático en el mantenimiento y definición de los campos receptivos de las neuronas del APME. La actividad de algunas sinapsis aferentes primarias y sinapsis de interneuronas puede inducir potenciales post sinápticos excitatorios (PPE) que no despolarizan suficientemente a la neurona al nivel umbral; estos impulsos sinápticos subumbrales son una forma potencial de acumular la excitabilidad neuronal, y puede ser utilizada cuando la transmisión sensorial necesita ser incrementada. Teóricamente esto puede ocurrir en dos formas: por incremento en la eficacia de las sinapsis excitadoras (facilitación aferente primaria o facilitación interneuronal heterosináptica) o por disminución de la actividad sináptica inhibitoria (cambios en la inhibición descendente o segmental)⁴³. La función de las interneuronas inhibitorias se revisará más adelante en "modulación del dolor".

Neuronas de Proyección:

Se dividen funcionalmente en dos grandes grupos: las neuronas nociceptivas específicas (NE) o nociceptoras y las neuronas de rango dinámico amplio (RDA) (Tabla 3). Las neuronas NE responden de manera casi exclusiva a los estímulos nociceptivos tanto A δ y C, identifican la localización del estímulo y hasta cierto punto la modalidad. Se localizan principalmente en las láminas I y II, y conforman el 20 al

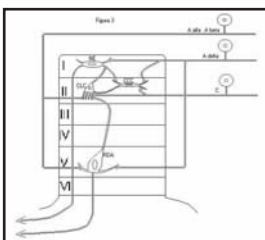


Figura 3
Esquema del asta posterior de la médula espinal (APME).
NE: Neurona nociceptiva específica.
RDA: Neurona de rango dinámico amplio.
CCC: Célula central de Cajal.
CLC: Célula limitante de Cajal.

Tabla 3
Características de las neuronas del APME

Tipo de neurona		Ubicación	Tipo de aferencias	
			Por el umbral	Tipo
Clase 1	-	Lámina II	Bajo umbral	No nociceptivas
Clase 2	RDA	Lámina IV, V	Ambos tipos	Ambos tipos
Clase 3	NE	Lámina I, II	Alto umbral	Nociceptivas

RDA: rango dinámico amplio. NE: nociceptivas específicas.

25% de las neuronas espinotalámicas. Si bien por la vía espinotalámica asciende información nociceptiva y no nociceptiva, hay evidencia de que desde la lámina I se forma una vía espinotalámica particular que comprende neuronas que sólo responden a estímulos nociceptivos, y que se proyecta a núcleos talámicos específicos⁴⁴; la contribución específica de ésta y otras vías ascendentes a la sensibilidad del dolor, que incluye los componentes autonómico, emocional o perceptivo es desconocido.

Las neuronas de RDA reciben aferencias de diverso origen y naturaleza como las aferencias táctiles $A\alpha$ y $A\beta$ y las nociceptivas $A\delta$ y C; es decir responden a un abanico de estímulos de diferente origen y diverso grado de intensidad. Esta última función la realiza a frecuencia modulada; es decir, a menor intensidad del estímulo, estas neuronas descargan sus potenciales de acción a menor frecuencia. De esta manera ante un estímulo intenso, estas neuronas descargan sus potenciales de acción a una mayor frecuencia. En esta forma el SNC puede descifrar los trenes de potenciales que les llega desde la periferia, estableciendo las diferentes intensidades de dolor. Las neuronas de RDA se localizan mayormente en las láminas IV y V, son neuronas de gran tamaño y sus axones forman la mayor parte de las vías ascendentes. Cada neurona recibe aferencias procedentes de nociceptores cutáneos que ocupan una zona de superficie cutánea más o menos amplia, denominado campo receptivo. Además, cada neurona puede recibir aferencias con frecuencia convergentes de la piel, músculos, articulaciones y vísceras, lo que es una atractiva explicación del llamado dolor referido en el dolor visceral.

Se ha sugerido que las neuronas del APME que responde a potenciales de acción aferentes provenientes de receptores de bajo y alto umbral son los responsables de la apreciación consciente del dolor, en lugar de las neuronas que se activan solamente por potenciales de acción aferentes provenientes de receptores de alto umbral que se activan por estímulos intensos o nocivos⁴⁵. Las neuronas del APME no parecen actuar aisladamente sino en grupo, de tal manera que la información sensitiva es procesada de manera coordinada y la respuesta enviada a niveles superiores de manera sincronizada por grupos de neuronas⁴⁶.

La lámina X también se relaciona con la transmisión nociceptiva. Se halla situada profundamente alrededor del canal del epéndimo, constituyendo la porción medular de los sistemas

polisinápticos reticulares y está relacionado con la transmisión del dolor visceral. La separación de las conexiones centrales de las aferencias somática y visceral se identifica en la región sacra. En este nivel, las aferencias de la vejiga terminan rodeando el APME, en cambio las fibras provenientes del nervio pudendo terminan más centralmente en el mismo APME, lo que corresponde a sinapsis en vías ascendentes separadas⁴⁷.

Transmisión Sináptica en el APME:

La transferencia sináptica de la información es comandada por la naturaleza y la cantidad de los neurotransmisores (Nt) liberados por los aferentes primarios, la densidad e identidad de los receptores post-sinápticos (ionotrópicos y metabotrópicos), la cinesia de la activación del receptor, la abertura o cierre de los canales iónicos y los factores responsables de la recaptación o degradación de los Nt. Cada uno de estos factores es objeto de influencias moduladoras pre y post-sinápticas.

El principal Nt presente en todos los tipos de aferentes primarios es el glutamato y la mayor parte de la transmisión entre los aferentes primarios y las neuronas del APME ocurre principalmente a través del receptor ionotrópico post-sináptico AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propionico acid) y en menor grado con el receptor NMDA (N-methyl-D-aspartate)⁴⁸. Además de los Nt hay muchas sustancias que pueden modular la transmisión sináptica, como la Pg, el ATP y el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC). El receptor NMDA, el metabotrópico GluR y el purinérgico P2X también están presentes a nivel pre-sináptico en las terminales de las fibras C, donde pueden actuar como auto-receptores⁴⁹, modulando la liberación de Nt como la SP⁵⁰.

La transmisión sináptica ocurre en un rango de tiempo desde los diez milisegundos para los transmisores rápidos (por ejemplo el glutamato actuando sobre el receptor AMPA), cientos de milisegundos⁵¹ (por ejemplo el glutamato sobre el receptor NMDA), a diez segundos (por ejemplo taquiquininas actuando sobre el receptor de neuroquinina, o el glutamato sobre el receptor metabotrópico mGluR).

La liberación simultánea de glutamato y neuropéptidos provenientes de la misma aferencia significa que tanto la sinapsis rápida y lenta son generalmente concurrentes en las neuronas del APME. Esto parece ser responsable de la señalización de la información relacionada con la localización, intensidad y duración del estímulo periférico como reflejo de la información contenida en los trenes de potenciales de acción que llegan al APME, lo cual proporciona la oportunidad para que la neurona de segundo orden integre la información aferente tanto temporal como espacialmente⁵². Las acciones de los transmisores pueden extenderse fuera del área de su liberación a través del espacio extracelular a las neuronas distantes (por volumen de transmisión); esto parece ser particularmente cierto para los neuropéptidos. Luego de un estímulo nocivo capaz de liberar SP desde el nociceptor terminal, la SP se une al receptor de taquiquinina

NK1 en las neuronas de la lámina I, el cual es internalizado en el citoplasma por endocitosis, y esto puede explicar la desensibilización del receptor⁴³. La localización inmunocitoquímica del receptor internalizado se utiliza para localizar la extensión espacial de la liberación de la SP⁵³, por otra parte la ablación química del receptor NK1 en ratas ocasiona una ausencia de respuesta a los estímulos nocivos⁵⁴.

La eficacia sináptica puede ser modulada por la activación de señales de regreso desde las neuronas del APME a las terminales aferentes primarias vía un mensaje retrogrado. La activación post-sináptica de las neuronas del APME por la activación de un sistema de segundo mensajero puede ocasionar la síntesis y liberación de mensajes que se difunden, como es el óxido nítrico (ON), el cual es formado en la neurona post-sináptica, difunde retrógradamente, atraviesa la hendidura sináptica y penetra la terminal pre-sináptica, modulando de esta manera la liberación de Nt a nivel del botón pre-sináptico⁵⁵.

La modulación de la eficacia sináptica en el APME es de fundamental importancia para su funcionamiento. La fuerza de un contacto sináptico puede variar, desde un extremo, en fallar en producir un potencial post-sináptico (conocido como sinapsis inefectiva o silente) hasta una situación donde una simple y común excitación post-sináptica es suficiente para alcanzar el umbral y generar un potencial de acción en la neurona blanco. Es probable que bajo circunstancias normales muchas sinapsis funcionan produciendo respuestas sub-umbrales de amplitud variable y los potenciales de acción en las neuronas post-sinápticas son generadas por múltiples impulsos aferentes⁵⁶. Esto ofrece la posibilidad de incrementar o disminuir la fuerza de los impulsos aferentes en un rango variable (ver "estados del sistema somatosensorial").

Como vemos, desde el punto de vista neuroquímico, el APME es también una encrucijada compleja en la que coexisten abundantes sistemas de transmisión que filtra, discrimina, integra y codifica la información nociceptiva que le llega.

Estados del Sistema Somatosensorial:

El procesamiento de la información sensitiva en el APME depende del estado de excitabilidad basal en el que se encuentren las neuronas del APME. Se puede distinguir cuatro estados⁴³: normal, inhibido, sensibilizado y reorganizado (Tabla 4).

1. Estado Normal:

En el estado de sensibilidad normal, un estímulo de baja intensidad activa las neuronas aferentes primarias de bajo umbral, produciendo una sensación inocua, como pueden ser el tacto, la vibración, presión, calor o frío; en cambio, un estímulo de alta intensidad, pero sin ocasionar daño tisular, puede activar los nociceptores aferentes primarios de alto umbral y producir una sensación de dolor localizado.

Tabla 4.
Procesamiento sensitivo del APME.

Estado basal del APME	Intensidad del estímulo	Aferencia primaria	Sensación	Síndrome clínico	Cambio fisiológico
Normal	Baja	Aβ	Inocua	Sensibilidad fisiológica	Transmisión normal
	Alta	Aδ/C	Nociceptiva	Hiposensibilidad	↓ excitabilidad ↑ inhibición
Inhibido	Baja	Aβ	Alodinea	Hipersensibilidad post lesión	↑ excitabilidad
	Alta	Aδ/C	Hiperalgnesia	Dolor inflamatorio y neuropático	↓ inhibición
Reorganizado	Baja	Aβ	Alodinia	Dolor neuropático central y periférico	Reorganización estructural
	Alta	Aδ/C	Hiperalgnesia		

Esta sensibilidad normal es consecuencia de la activación de sustratos neurales distintos especializados en codificar las diferentes clases de estímulo y proporcionar información de la intensidad, duración, localización y modalidad del estímulo.

En este modelo de actividad normal, la actividad pre-sináptica de la terminal central de las fibras aferentes nociceptivas, ocasiona la liberación de Nt excitatorios como el glutamato o la SP, los cuales luego de atravesar la hendidura sináptica, se une a receptores específicos en la membrana post-sináptica, a nivel de la dendrita de la neurona del APME, ocasionando una actividad post-sináptica determinada. Esta actividad post-sináptica guarda relación con la actividad pre-sináptica descrita. Es decir, hay proporción entre los impulsos aferentes al APME, proveniente del nociceptor, la cantidad de Nt excitatorio liberado en la hendidura, y la actividad post-sináptica (Figura 4).

2. Estado Inhibido:

En el estado de sensibilidad inhibido, un estímulo de alta intensidad (nocivo) no ocasionará dolor. A nivel periférico el estímulo nocivo estimula el nociceptor, el que descarga sus impulsos de manera esperada. Estos llegan al APME, sin embargo a este nivel la activación de mecanismos inhibitorios descendentes y segmentales que operan en la médula espinal hace que exista una disminución de la I

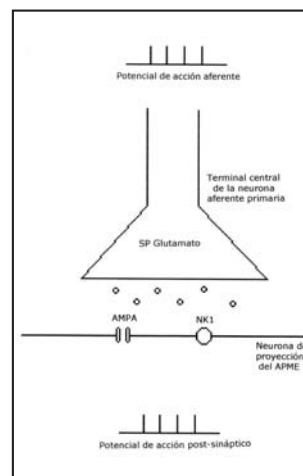


Figura 4

Estado normal del APME. Este modelo representa un estado de transmisión normal. La terminal central de la neurona aferente primaria termina en las dendritas de las neuronas del APME. Un estímulo nocivo desencadena una actividad pre-sináptica estándar, esto induce en la terminal central la fusión de las vesículas sinápticas y la liberación de Nt (neurotransmisores) excitatorios. Esto ocasiona la despolarización post-sináptica a través del receptor AMPA para el glutamato y del receptor neurocinina 1 (NK1) para la sustancia P (SP). En este modelo normal un estímulo de intensidad baja y alta ocasionará una sensación inocua o dolorosa respectivamente.

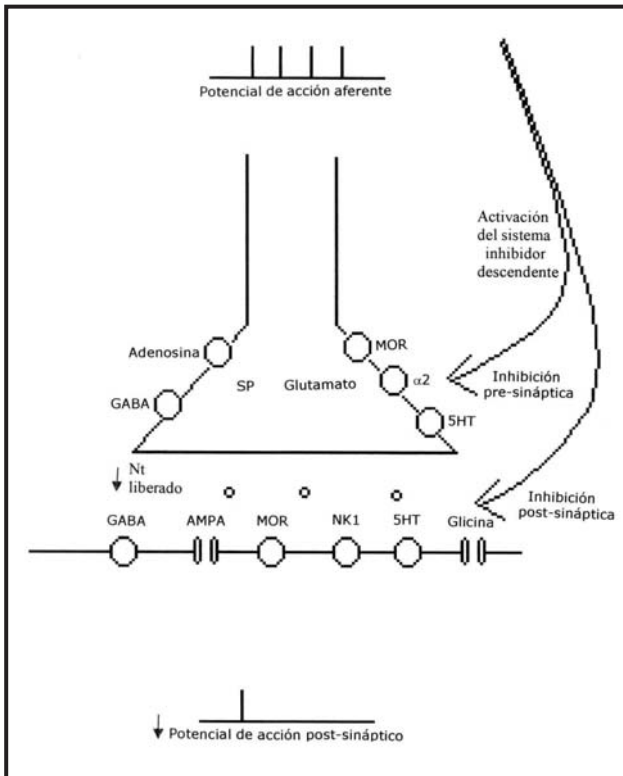


Figura 5 Estado inhibido del APME. Este modelo representa un estado de transmisión disminuido. La activación del sistema inhibidor descendente mediado por GABA, glicina, noradrenalina, encefalina y adenosina, los que interaccionan con sus respectivos receptores a nivel pre y post-sináptico; disminuyen la liberación de Nt excitatorios, la consecuente disminución del potencial de acción post-sináptico y la consecuente disminución de la sensibilidad al dolor.

iberación de Nt excitadores y por ende una menor actividad post-sináptica. Entre estos mecanismos se describe la inhibición pre-sináptica de serotonina y nor-adrenalina, y de actividad pre y post-sináptica mediado por el GABA (ácido gama-amino-butírico), glicina, encefalina y adenosina; cada uno de estos sistemas con sus respectivos receptores específicos.

Este modelo representa una situación en la cual la transmisión en el SSS está inhibida. Bajo esta condición, un estímulo de alta intensidad, aunque active al nociceptor, no ocasionará dolor (Figura 5). Esta hipo-sensibilidad puede tener un enorme valor para la supervivencia, ya que de lo contrario el individuo puede estar incapacitado para huir o pelear en presencia de un dolor intenso debido a una injuria sustancial. En este estado inhibido, hay una desproporción para menos entre los impulsos aferentes al APME y la cantidad de Nt liberado a la hendidura sináptica y la actividad post-sináptica.

3. Estado Sensibilizado:

Ésta es una situación contraria al estado inhibido. En esta

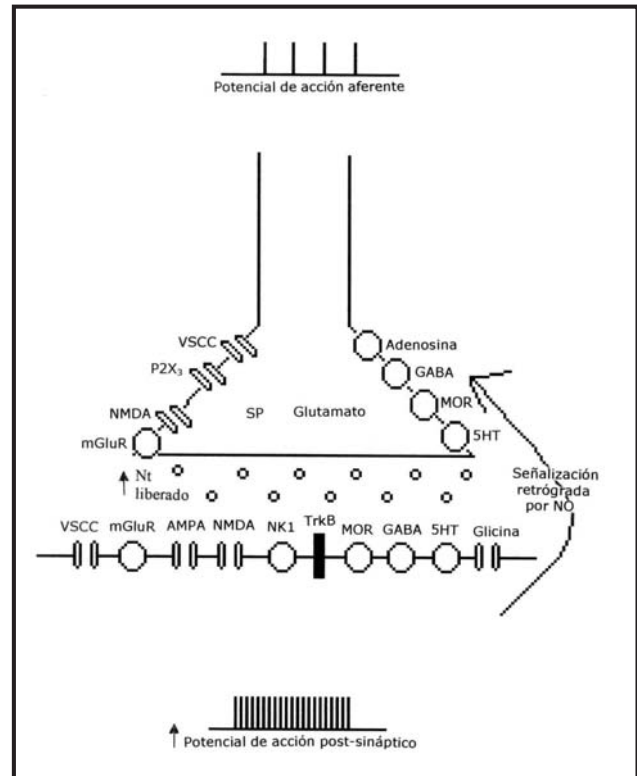


Figura 6 Estado sensibilizado del APME. Este modelo representa un estado de transmisión aumentado debido a dos mecanismos: incremento en la excitación y disminución de la inhibición. En esta situación una actividad estándar del aferente primario ocasionará mucha mayor actividad post-sináptica en comparación con los estados normal e inhibido.

GABA: Ácido gama amino butírico.
 MOR: Receptor opiode.
 5HT: Serotonina.
 NK1: Neurocinina 1.
 AMPA: α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol del ácido propionico.
 VSCC: Canales de Ca sensible al voltaje. P2X3: Receptor purinérgico tipo 2X3. m
 GluR: Receptor metabotrópico del glutamato.
 NO: Óxido nítrico.
 NMDA: N-metil d-aspartato. TrkB: Tirocín cinasa B.

situación hay un incremento en la excitabilidad del APME, y como consecuencia su respuesta a un estímulo sensorial es facilitada o sensibilizada. Si bien un estímulo de baja intensidad activa los aferentes primarios de bajo umbral, esto genera dolor, fenómeno conocido como alodinea, y un estímulo de alta intensidad ocasiona un dolor aumentado en amplitud y duración, fenómeno denominado hiperalgesia. La sensibilización del APME es secundaria al daño tisular periférico, inflamación periférica y daño en el SNP o SNC. Como en el estado inhibido, el estado sensibilizado puede tener también un enorme valor para la supervivencia. La sensibilización central, al incrementar la ganancia de las neuronas del APME, es un disparador de los impulsos aferentes nociceptores los cuales ocurren con un daño

tisular e inflamación periférica. Un estado de excesiva sensibilidad, en el cual estímulos de baja intensidad inician dolor, puede potencialmente ayudar a proteger la zona lesionada de otras lesiones hasta que la recuperación ocurra. Las ventajas para la supervivencia de un sistema de facilitación del dolor son tales que está presente en estadios iniciales de la evolución incluyendo a los invertebrados⁵⁷.

La sensibilización central también ocurre en pacientes con dolor secundario a lesión nerviosa, sin embargo, en esta situación la plasticidad y el dolor que se produce no tiene ventajas en la supervivencia.

En este modelo sensibilizado, una actividad presináptica similar al modelo normal desencadena una mayor actividad post-sináptica, debido a un incremento en la liberación de Nt a nivel pre-sináptico e incremento en la despolarización post-sináptica (Figura 6).

Este estado sensibilizado puede deberse a un incremento en la excitabilidad y/o reducción de la inhibición. Los mecanismos pueden ser múltiples:

a. Incremento en la liberación de Nt desde las terminales aferentes por: I. Disminución de la inhibición vía los receptores pre-sinápticos (adenosina, serotonina, opioides μ , GABA_{A/B}). II. Facilitación pre-sináptica vía retroalimentación positiva de los autoreceptores (NMDA, P2X3, mGluR). III. Mensajes retrógrados como la difusión del NO desde las dendritas post-sinápticas hacia la terminal axónica pre-sináptica que induce un incremento en la liberación de Nt. IV. Aumento de los canales de calcio sensibles al voltaje (CCSV).

b. Incremento en la despolarización post-sináptica mediada por Nt excitadores, el cual remueve el magnesio (Mg) que bloquea el receptor dependiente de voltaje NMDA e incrementa la actividad post-sináptica.

c. Cambios post-transductor en los receptores mediados por la activación de los receptores metabotrópicos (mGluR, NK1), canales iónicos sensibles al voltaje y el receptor ionotrópico NMDA, los que conducen a un incremento en el calcio intracelular, activación de la proteína cinasa C (PKC), estimulación de la fosforilación del receptor NMDA y la ulterior remoción del Mg que bloquea el canal. Esto facilita el intercambio iónico, lo cual finalmente modifica el potencial de membrana en reposo. La activación de la tirocina cinasa, por ejemplo la tirocina cinasa B (TrkB) y la src, fosforila el receptor NMDA e incrementa el tiempo de apertura del canal.

d. Por último, puede haber incremento en la eficacia post-sináptica por incremento en la expresión de receptores excitatorios secundario a la sobre-regulación genética. Este modelo debe ser diferenciado de aquél en el que las propiedades transductoras del terminal periférico de alto

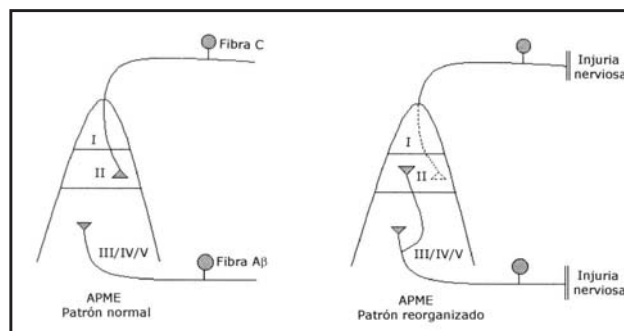


Figura 7
Estado reorganizado. Hay una reorganización estructural del APME. A la izquierda: Un esquema de las terminales centrales de las neuronas aferentes primarias C y A. A la derecha: Después de la injuria nerviosa las terminales centrales de las fibras C se degeneran y dejan desocupados sus sitios sinápticos, permitiendo que las fibras A crezcan y formen nuevas sinapsis en la lámina II, lo cual crea una conexión funcional inadecuada y un proceso central anormal de la información sensitiva. En este ejemplo una estimulación de bajo umbral ocasionará dolor (alodínea).

APME: Asta Posterior de la Médula Espinal.

umbral de las aferencias primarias son cambiadas hacia una disminución de sus umbrales, fenómeno denominado sensibilización periférica, lo cual contribuye a alterar la limitada sensibilidad del tejido dañado.

Como se ha visto, la transición desde un estado normal a un estado inhibido o sensibilizado es secundario a la capacidad del sistema nervioso por una plasticidad funcional, y en esta forma el sistema nervioso determina que sensación será producida ante un determinado estímulo.

4. Estado Reorganizado:

En este estado hay una reorganización estructural de los circuitos sinápticos del sistema (Figura 7). Una injuria nerviosa puede ocasionar la denervación de la terminal central en el APME y la consecuente vacancia de sus antiguos sitios sinápticos. Aparentemente éste es un estímulo para que nuevos brotes sinápticos ocupen estos sitios libres y de esta manera se modifica profundamente el contacto estructural. Tales cambios ocurren después de lesiones del sistema nervioso, tanto periférico como central, y forma parte de un grupo de anomalías sensoriales que incluyen el dolor neuropático. A diferencia del estado inhibido y sensibilizado, los cuales tienden a ser transitorios, la reorganización estructural y sus secuelas funcionales pueden persistir después que la lesión inicial haya curado, representando un cambio persistente en el procesamiento sensorial en el APME. Estos cambios son siempre una mala adaptación y expresión de los cambios fisiopatológicos en el sistema nervioso.

La razón para el análisis del APME en el contexto de su habilidad para operar en diferentes modos o estados, es que el tratar un desorden sensorial basándose en una simple asociación de síntomas es insuficiente. Los mecanismos subyacentes deben ser el blanco del

tratamiento. Una efectiva terapia del dolor requiere más que el manejo de síntomas. El tratamiento óptimo sería el restablecimiento de un estado de sensibilidad normal, lo que es mejor que dar analgesia ya que elimina la reactividad dolorosa.

3. Vías Espinales Ascendentes

Las más importantes son la vía espino talámica, la vía espino bulbar o espino reticular, la vía espino mesencefálica y la vía espino hipotalámica; las que se concentran en el cordón anterolateral. En las vías ascendentes indirectas tenemos: la vía polisináptica de la columna dorsal, la vía espino cérvico talámica y la vía espino para braquial.

La Vía Espino Talámica:

La vía espino talámica, y la vía trigémino talámica, son clásicamente las más relacionadas con la sensación de dolor y temperatura. En el humano son las vías más importantes y constituyen alrededor del 90% de todas las vías ascendentes. En estudios de autopsia en humanos cordotomizados⁵⁸ revela que las células que las origina proceden en el 50% de la lámina I, el 25% de las láminas IV-V y el 25% restante de las láminas VII-VIII; siendo del 85% al 95% de ellas contralaterales y del 10% al 15% ipsilaterales, constituyendo las proyecciones contralaterales del orden de las 10.000 células.

Como se aprecia, la población neuronal que origina la vía espino talámica recibe aferencias de una constelación de fibras aferentes primarias⁵⁹.

1. Neuronas que Constituyen la Vía Espino Talámica:

a) Neuronas de la Lámina I:

Contienen tres clases de neuronas que contribuyen con sus axones a esta vía⁶⁰. Las neuronas predominantes son las NE, con campos receptivos cutáneos pequeños, responden a estímulos mecánicos nocivos, termales nocivos o ambos, tienen aspecto fusiformes, con arborizaciones dentríticas en un plano vertical y con axones no mielinizados. El segundo grupo son las neuronas nociceptivas polimodales (NP) que responden al calor, pellizco o frío nocivo; la mayoría de las aferencias son fibras C y son neuronas multipolares. Tanto las neuronas NE como las NP pueden también responder a estímulos nocivos de músculos, articulaciones y vísceras. Además, la lámina I contiene las neuronas termo específicas (TE), excitables por el frío inocuo e inhibidas por el calentamiento de la piel y son neuronas piramidales.

Por lo tanto las neuronas de la lámina I, que contribuyen con esta vía, y que forman la tercera parte de todas las células de la lámina I, están relacionadas con el estímulo del dolor y la temperatura. El rol fundamental de la lámina

I puede ser el de distribuir las modalidades selectivas de la actividad aferente relacionada al estado fisiológico y el mantenimiento de los tejidos corporales.

b) Neuronas de las Láminas IV y V:

Contienen dos tipos principales de neuronas que forman el TET: las neuronas de bajo umbral (BU) que responden sólo al estímulo cutáneo mecánico inocuo⁶¹; y las neuronas de RDA, que responden tanto al estímulo nocivo como al inocuo, tienen campos receptivos amplios⁶². Algunas reciben aferencias sólo A β y A δ , otros un fuerte contingente de fibras C. Las neuronas de la lámina V frecuentemente reciben aferencias convergentes de los tejidos profundos y viscerales⁶³. Estas células pueden servir como un integrador acumulativo del espectro de las aferencias somáticas.

c) Neuronas de las Láminas VII y VIII:

Contienen neuronas complejas que responden a estímulos nocivos e inocuos de regiones somáticas extensas o bilaterales. Tienen campos inhibitorios grandes, reciben aferencias propioceptivas y viscerosceptivas y pueden responder de manera diferente a los diferentes tipos de estimulación⁶⁴. Estas neuronas pueden integrar las aferencias somáticas y motoras con la actividad de las interneuronas espinales.

d) Neuronas de la Lámina X:

Son las neuronas que están próximas al canal del epéndimo y reciben aferencias viscerales de pequeño diámetro. La correspondencia entre la localización de la lámina y el tipo de neurona no es absoluta.

2. Organización de los Axones que Ascenden por la Vía Espino Talámica:

Desde hace casi un siglo con estudios de tinción de plata en fibras degeneradas de material de autopsia en humanos y primates con hemisecciones medulares, se demostró que la mayoría de los axones cruzan la línea media por la comisura ventral o dorsal hacia la sustancia blanca de la hemimédula opuesta, para ascender concentrados en dos localizaciones: en la parte lateral del cordón anterolateral (la vía espino talámica lateral "clásica") y la parte ventral del cordón anterolateral (la vía espino talámica ventral "clásica"). Recientes estudios confirman que los axones de la vía espino talámica lateral se originan predominantemente de las neuronas de la lámina I y que los axones de la vía espino talámica ventral se originan predominantemente de las neuronas de las láminas V y VII⁶⁵. Hay, sin embargo, una considerable dispersión y variabilidad individual del patrón general. En su trayecto ascendente las nuevas fibras se van incorporando centralmente de forma ordenada, así, en la médula cervical alta, las fibras sacro-coccígeas ocupan la porción externa y las cervicales la interna. Al nivel de la

unión bulbo-medular las dos vías espino talámicas se unen en el cordón anterolateral de la médula. Los axones de la vía trigémino talámica se unen a la parte interna de la vía espino talámica.

3. Sitios de Proyección de la Vía Espino Talámica:

Basados en estudios en humanos cordotomizados y en monos, esta vía termina en seis diferentes regiones o núcleos del tálamo: ventral posterior, porción posterior del ventral medial, ventral lateral, central lateral, parafascicular y porción ventral caudal del medial dorsal⁶⁶.

La Vía Espino-Reticular (espino bulbar):

La vía nociceptiva espino reticular es importante para la integración de la actividad nociceptiva con los procesos homeostáticos que son controlados por el tronco cerebral. Adicionalmente, la información nociceptiva ejerce una influencia moduladora en la integración de la experiencia sensorial del dolor en la actividad funcional del cerebro anterior.

1. Neuronas que lo Constituyen:

Su identificación es difícil porque los axones se entremezclan con los de la vía espino talámica, las neuronas que constituyen la vía espino reticular y la vía espino mesencefálica son las mismas que forman la vía espino talámica, se encuentran en las láminas I, V y VII en monos, gatos y ratas⁶⁷. Adicionalmente, se han descrito las mismas categorías de respuestas fisiológicas encontradas en las neuronas de la vía espino talámica, con excepción de que se encuentran pocas neuronas termo-receptivas⁶⁸; estas similitudes pueden sugerir, al menos en parte, que la vía espino talámica, espino reticular y espino mesencefálica pueden originarse de la misma población neuronal. Mientras que las proyecciones al tálamo de la vía espino talámica es contralateral, a nivel de la vía espino reticular y espino mesencefálica son bilaterales.

2. Sitios de Proyección de la Vía Espino Reticular (espino bulbar)⁶⁹:

Hay cuatro áreas mayores del tronco cerebral:

- Regiones con grupos neuronales catecolaminérgicos (región ventrolateral del bulbo, el núcleo del tracto solitario, el locus coeruleus y la región dorsolateral de la protuberancia).
- El núcleo parabraquial.
- La sustancia gris periacueductal (SGPA).
- La formación reticular (FR) del tronco cerebral. Proyecciones de la lámina I terminan mayormente en las

tres primeras regiones, y de las láminas V y VII mayormente en la última.

a. Los Grupos Neuronales Catecolaminérgicos.

Están relacionados con las funciones cardiorrespiratorias y homeostáticas. De ellas, las proyecciones bulbo espinales conducen impulsos simpáticos y además contribuyen con impulsos descendentes anti-nociceptivos. Las terminaciones de la lámina I son especialmente densas en la parte caudal de la región ventrolateral del bulbo, de la cual las proyecciones hipotalámicas son las responsables de la liberación de la ACTH y la vasopresina con relación a un estímulo nocivo⁷⁰. Las terminaciones de la lámina I en la región dorsolateral de la protuberancia son importantes, ya que de esta región procede la mayor parte de la modulación descendente noradrenérgica que termina en el APME⁷¹. Neuronas bulbo espinales encefalinérgicas de esta región también reciben impulsos espinales directos⁷². Las proyecciones de la lámina I al locus coeruleus activa sus funciones en la vigilancia y en la atención⁶⁹.

b. El Núcleo Parabraquial.

Interviene en las funciones cardiorrespiratorias y homeostáticas por sus proyecciones a la FR. Además, se proyecta a la región hipotalámica anterior y lateral, al núcleo amigdalino y a la porción ventrobasal del tálamo, que sirve como relevo a la corteza insular para la actividad sensorial visceral general y especial⁷³; esta vía está relacionada con el CGRP. Las neuronas nociceptivas del núcleo parabraquial pueden también ser activadas antidrómicamente desde la amígdala o el hipotálamo⁷⁴.

c. La SGPA.

Es el lugar de mayor integración para el control homeostático, y tiene tanto proyecciones ascendentes y descendentes. Las aferencias espinales vienen preferentemente de la lámina I. La estimulación de la región ventrolateral puede ocasionar una conducta aversiva, cambios cardiovasculares y modulación antinociceptiva⁷⁵; esto último con proyecciones al rafe magno, la FR ventromedial y la región dorsolateral de la protuberancia y ventrolateral del bulbo⁷⁶. Las mismas porciones de la SGPA que reciben impulsos espinales también tienen proyecciones hipotalámicas y talámicas, estas últimas al núcleo reticular, el parafascicular y al núcleo centromedial. Por lo tanto los impulsos espinales a la SGPA pueden también influenciar la modulación del tronco cerebral al procesamiento del cerebro anterior. La vía espino-bulbo-SGPA-diencefalo puede proporcionar una vía alternativa indirecta para la actividad nociceptiva del tálamo.

d. La FR.

En la FR hay neuronas nociceptivas que se proyectan a la médula espinal y puede modular la actividad sensorial y

motora. Otras neuronas se proyectan al tálamo por la vía "espino-retículo-talámica" que por mucho tiempo se ha hipotetizado como una vía multisináptica relacionada con los aspectos motivacionales del dolor⁷⁷. La distribución de las neuronas del tronco cerebral que se proyectan al tálamo presentan una pequeña sobreposición con la distribución de los impulsos espinales al tronco cerebral⁷⁸, lo que sugiere que las proyecciones espinales, a la SGPA y al núcleo parabraquial son las mayores rutas para el acceso ascendente indirecto al tálamo vía el tronco cerebral. La vía espino reticular tiene la función primaria de iniciar el reflejo del despertar (estado de alerta), así como los reflejos motores, somáticos y autonómicos; además de los aspectos motivacionales, volitivos o afectivos del dolor. La estimulación de la vía espino mesencefálica provoca dolor difuso o sensación de miedo. La bilateralidad de estas vías ascendentes explica en parte la recidiva del dolor luego de una cordotomía.

Estas vías pueden organizarse funcionalmente en dos sistemas diferentes, el neoespinalotálamico y el paleoespinalotálamico. El primero más reciente filogenéticamente que aparece en los primates, es la vía directa espinalotálamica y está constituida en exclusiva por la parte lateral del haz espino talámico, asciende directamente hasta el núcleo ventral posterior (NVP), donde recambia con la neurona de tercer orden para establecer la conexión talamocortical. Es, por lo tanto, una vía de transmisión oligosináptica, rápida y específica; está implicado mayormente en los procesos senso discriminativos del dolor, es decir, nos ayuda a determinar la localización e intensidad del estímulo doloroso. El tracto más antiguo, el paleoespinalotálamico, está formado por la parte medial del haz espinalotálamico y los haces espino-reticular y espino-mesencefálico. Termina en estructuras más difusas y de la línea media, en concreto con la FR de la médula espinal, bulbo, protuberancia y mesencéfalo, SGPA y núcleos talámicos mediales e intralaminares, para proyectarse al hipotálamo y el sistema límbico. Se trata de una vía más difusa e indirecta de la transmisión nociceptiva, ya que es polisináptica y lenta. Conduce la información sobre el dolor quemante, persistente y poco localizado, constituye el componente afectivo-aversivo del dolor y sus proyecciones pueden alterar las funciones respiratoria, circulatoria y endocrina.

Otras Vías Indirectas:

Tenemos la vía polisináptica de la columna dorsal y la vía espino cérvico talámica. La primera se origina de neuronas de segundo orden del APME, principalmente de las láminas IV-V donde se localizan las interneuronas GABAérgicas; sus axones ascienden a través de la región de la base de la columna dorsal y los fascículos delgado y cuneiforme del cordón posterior, llegando a las porciones del tronco cerebral y el tálamo relacionado a las actividades motoras⁷⁹. Esta

vía está probablemente relacionada con las interneuronas inhibitorias que reducen la actividad de las neuronas mecano-receptoras del APME. La vía espino cérvico talámica tiene un origen similar al anterior, se proyecta por el cordón dorsolateral al núcleo cervical lateral C1-C2, y de allí al núcleo ventral posterior del tálamo a través del lemnisco medio. Esta vía es prominente en carnívoros como el gato, pero reducido en los primates.

Estas dos vías se activan por estimulación de los mecano-receptores de bajo umbral, pero se han registrado neuronas nociceptivas por ambas vías. Hay evidencia que esta vía polisináptica de la columna dorsal es una importante proyección para la actividad nociceptiva visceral sacra en la rata y en el mono⁸⁰.

4. Tálamo Óptico.

El tálamo es la segunda estación de relevo en las vías ascendentes clásicas de la sensibilidad dolorosa y no dolorosa. Se distinguen los siguientes núcleos:

Núcleo Ventral Posterior (NVP)

Es el núcleo de relevo principal del SSS hacia la corteza sómato sensorial (S1), el cual contiene una representación sómato tópica de las superficie mecano receptiva cutánea. La vía trigémino talámica proveniente de la cara llega a la parte medial del NVP, el denominado núcleo ventro pósteromedial (NVPM); mientras que la vía espino talámica, proveniente del miembro superior y el inferior, terminan sucesivamente más lateralmente, en la parte medial y lateral del NVP, el denominado núcleo ventro pósterolateral (NVPL). Las neuronas nociceptivas están dispersas entre las neuronas no nociceptivas, representando las neuronas nociceptivas el 10% de todas⁸¹. Los estímulos nocivos viscerales pueden activar algunas de estas neuronas. La mayoría de las neuronas nociceptivas son del tipo de RDA que responden a estímulos mecánicos de bajo umbral y tienen una máxima descarga a estímulos nocivos⁸² y pueden ser activadas antidrómicamente desde las áreas 3b y 1 en la corteza sómato sensorial primaria.

En pacientes con síndromes dolorosos por deafferentación, las neuronas de este núcleo desarrollan una actividad espontánea explosiva que puede estar en relación con su cuadro clínico⁸³; por contraste, la estimulación eléctrica por electrodos implantados puede aliviar el cuadro doloroso⁸⁴. La inyección de lidocaína en el NVPM del mono altera su conducta discriminativa entre un estímulo nocivo de uno inocuo⁸⁵.

Las proyecciones hacia la corteza sensitivo-motora recorren el brazo posterior de la cápsula interna en las que se conserva también una somatotopía.

Región Posterior

Antiguamente consideraba como una región indiferenciada,

contiene la porción posterior del núcleo ventral medial (NVM) que es el relevo tálamo cortical del SSS de la lámina I, la mayoría de sus neuronas son de tipo NE y TE, constituyendo un relevo específico del dolor y la temperatura^{44,86}. La micro estimulación eléctrica del NVM en humanos produce dolores bien localizados, sensación de frío e incluso dolor visceral⁸⁷ y su lesión por cirugía o infarto puede ocasionar analgesia o termo anestesia; sin embargo cerca de la mitad de los pacientes puede desarrollar un síndrome con dolor disestésico, tipo quemazón referido a tejidos profundos en la región analgesiada⁸⁸.

Núcleos Intralaminares

Se registra neuronas nociceptivas en la mayoría de las áreas del tálamo medial, en la parte posterior del núcleo central lateral (NCL) y el núcleo parafascicular⁸⁹. Algunos núcleos tienen poblaciones celulares con funciones diferentes, como el caso del NCL en la que muchas neuronas están relacionadas con los movimientos de los ojos⁹⁰. Muchos estudios reportan neuronas nociceptivas en los núcleos intralaminares y otros núcleos mediales del tálamo en la rata y en el gato.

Estos núcleos mediales e intralaminares constituyen la zona de proyección del resto de las vías ascendentes nociceptivas, de manera directa o indirecta, esta última a través de la FR. Las proyecciones de estos núcleos son muy amplias y difusas, y alcanzan a toda la corteza, el sistema límbico y los ganglios basales. A cambio, reciben gran cantidad de aferencias desde toda la corteza cerebral, en especial de la región frontal.

Núcleo Medial Dorsal (NMD)

La aferencia a la región ventro caudal del NMD desde la lámina I y su proyección hacia la región anterior del cíngulo (área 24) revelan su importancia en el procesamiento del dolor⁹¹: Estudios en monos revelan la presencia de neuronas NE con campos receptivos amplios y a veces bilaterales. La actividad de sus neuronas pueden ser inhibidas por estímulos termales inocuos (temperatura fría y tibia), lo que es consistente con la observación clínica de la analgesia inducida por el frío⁸⁸.

El núcleo talámico medial submedio también recibe aferencias del la lámina I, pero se proyecta a la corteza orbitaria ventro lateral en lugar de la región anterior del cíngulo⁸⁸.

Sustrato Neuroquímico

Hay evidencia que el glutamato, entre otros Nt excitadores, son liberados por las terminales espinales ascendentes, los que actúan sobre receptores NMDA y no NMDA; de manera similar, las neuronas talámicas reciben una masiva proyección excitadora cortical las que actúan sobre receptores NMDA, no NMDA y receptores metabotrópicos de glutamato⁹². Las neuronas tálamo corticales liberan

glutamato, los que actúan sobre receptores AMPA⁹³. El GABA es el principal Nt inhibitor, hay una invasión recíproca y topográfica por las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular talámico (NRT)⁹⁴, la liberación de GABA en sus terminales es inhibido por receptores metabotrópicos de glutamato⁹⁵. El núcleo submedio recibe una densa proyección inhibitoria GABAérgica desde el NRT y además, el GABA también inhibe las neuronas nociceptivas del núcleo parafascicular⁹⁶. Se ha propuesto que el dolor por deafferentación puede ser mediado por una disminución de la inhibición GABAérgica a nivel del tálamo.

El tálamo también recibe impulsos serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos del tronco cerebral, y sus correspondientes receptores están presentes en los diferentes núcleos talámicos⁹⁴, que aunque tienen una importante función moduladora, su función en la nocicepción es desconocida.

Otros neuropéptidos han sido encontrados en los aferentes talámicos y sus neuronas como: taquicinina, colecistocinina y encefalina⁹⁷. En general se acepta que la analgesia opioide se realiza a nivel espinal y en el tronco cerebral, la existencia de receptores opioides y terminales encefalinérgicas en el tálamo evidencian que el sistema opioide también contribuye a la analgesia a este nivel.

Tálamo y Dolor

Fue Head y Holmes en 1911⁹⁸ quienes describieron el papel crítico del tálamo en la sensación dolorosa al describir el síndrome doloroso talámico de Dejerine-Roussy, conocido actualmente como dolor central. Este síndrome causa en el paciente un dolor persistente descrito como un dolor quemante en un área del cuerpo (cara, brazo o un hemicuerpo) asociado a una paradójica pérdida de la sensibilidad cutánea a la estimulación dolorosa y acompañado casi siempre de termoanestesia y alodinea. De lo descrito se desprende que el estímulo doloroso activa múltiples vías y por lo tanto, múltiples regiones del cerebro anterior son integrados a la experiencia pasada y el contexto actual lo que resulta en una experiencia multidimensional compleja. Aunque hay algunas vías y regiones que tienen una predominante contribución en uno u otro aspecto de la experiencia dolorosa, ésta es una constelación de actividades de todas las áreas que forman la base de la experiencia conciente.

5. Corteza Cerebral.

En humanos los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y con tomografía por emisión de fotones simples (SPET), unidos a la obtención de imágenes con resonancia magnética (RM), han servido para estudiar el flujo sanguíneo regional (FSR) de diversas áreas corticales. Se supone que el FSR aumenta al aumentar la actividad sináptica. La estimulación dolorosa en el antebrazo de

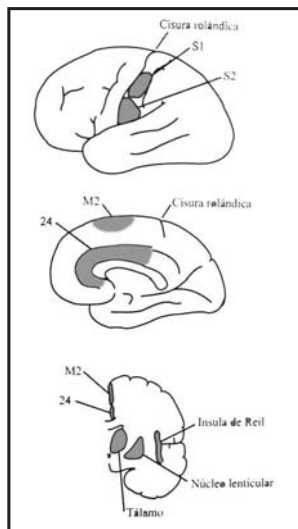


Figura 8
Regiones del cerebro humano donde aumenta el flujo sanguíneo (en rojo) cuando se aplica un estimulador periférico que produce dolor. De arriba hacia abajo: vista lateral, vista Inter. hemisférica y corte transversal

voluntarios sanos activó diversas regiones del cerebro anterior (Figura 8). A nivel cortical activa cuatro áreas principales: el área S1, el área S2, la ínsula y la región anterior del cíngulo⁹⁹. De manera contralateral estimuló el área cortical somatosensorial primaria (S1), que ocupa la circunvolución parietal ascendente y que se corresponde con las áreas 3,1 y 2 de Brodmann, encargada del aspecto sensorial discriminativo y el área 24 (región anterior de la circunvolución del cíngulo), encargada del aspecto afectivo-aversivo del dolor, además de los núcleos talámicos. La corteza S1 muestra una selecta somatotopía, con una representación homuncular semejante al área motora. La mayor parte tiene representación contralateral, pueden referirse a veces a estructuras homolaterales como la región oral, o bilaterales, como el área faringolaríngea. De manera bilateral activó el tálamo, el área somato sensorial secundaria (S2) y la ínsula; estas últimas difíciles de diferenciar por el PET. El área S2 ocupa el labio superior de la prolongación posterior de la cisura de Silvio, justo en la base del área S1 a nivel del opérculo silviano (área opercular lateral) y que corresponde a la parte inferior del área 40 de Brodmann. Además, también se activaron el núcleo lenticular y la corteza motora secundaria o suplementaria (M2), que corresponde al área 6 de Brodmann situado en la cara medial del lóbulo frontal. Todo esto es muy interesante por estar estas estructuras relacionadas con la planificación de los movimientos; es decir, que sin proponérselo, los sujetos sometidos al estudio pusieron en marcha los mecanismos necesarios para separar eventualmente el antebrazo del estímulo doloroso. Adicionalmente el PET revela la activación de la SGPA, el hipotálamo, la amígdala y el cerebelo. Por lo tanto no hay una "área del dolor", esta compleja sensación parece producirse cuando muchas regiones corticales y subcorticales se activan simultáneamente.

Clínicamente, lesiones en la corteza insular parietal o

subyacente a la cápsula interna se asocian a hipoalgesia, termoanestesia, síndrome doloroso central y asimbolia al dolor¹⁰⁰. Esta localización profunda del cortex puede no ser afectada en las lesiones superficiales y por lo tanto hacemos creer que la corteza tiene un menor papel en la sensación dolorosa. La región posterior de la ínsula puede proveer una vía a la información sómato sensorial cortical para alcanzar la amígdala y el hipocampo¹⁰¹.

La activación de la región anterior del cíngulo (área 24) está asociada con la sensación de dolor tipo quemazón y dolor tipo frialdad, sus lesiones tienen efectos variables en el dolor.

Las divergencias de las vías tálamo corticales pueden estar relacionadas con diferentes roles funcionales de las diferentes regiones corticales en la experiencia dolorosa. Por ejemplo, la activación del área S1, puede estar relacionada al aspecto discriminativo y motor de la sensación dolorosa; la activación de la corteza insular y opercular, puede estar relacionada para discriminar la calidad sensorial del dolor y sus funciones homeostáticas; y la activación de la región anterior del cíngulo puede estar relacionada con los aspectos motivacionales del dolor. Sin embargo, estas áreas están relacionadas con zonas subcorticales, como la amígdala, el hipotálamo y la SGPA que también están comprometidas en la experiencia dolorosa, y sus interrelaciones pueden ser cruciales para el procesamiento del dolor en el cerebro anterior.

La importancia de estas interrelaciones se enfatizan en el síndrome talámico (dolor central). La lesión interrumpe las críticas vías ascendentes nociceptivas espino talámica desde la lámina I, a través del NVM hacia la ínsula. Tal lesión puede producir analgesia, pero después de un tiempo variable, la mitad de los pacientes desarrollan un dolor continuo en la región desaferentada. Esto puede resultar por un desequilibrio entre las regiones del cerebro anterior, comprometidas en la sensación dolorosa, secundaria a la interrupción de sus interacciones córtico subcorticales. Una de estas interacciones es el efecto de la integración de la termo sensibilidad (y termo regulación) en el dolor, esto es, la inhibición del dolor inducido por el frío; la pérdida de esta integración puede ser una de las causas del síndrome talámico⁸⁸.

III. MODULACIÓN

La relación entre un estímulo nocivo y la manifestación del dolor depende de muchos factores como la excitación, la atención y la expectativa. Estos factores psicológicos a su turno son influenciados por señales que establecen el significado del estímulo y ayuda a determinar una apropiada respuesta al estímulo nocivo. Por ejemplo, injurias traumáticas durante competiciones atléticas o durante una guerra son frecuentemente reportadas como poco dolorosas, sin embargo, en otras circunstancias estas mismas lesiones son extremadamente dolorosas. Esta divergencia puede

ser secundaria a la acción en el SNC de un sistema que module los mensajes nociceptivos.

A diferencia del sistema de transmisión nociceptiva, de características centrípeta y ascendente, este sistema inhibitor endógeno es de características eminentemente descendente y centrífugo. La analgesia no es sólo la interrupción de la transmisión nociceptiva. Ésta es una función coordinada y altamente compleja que regula, controla y limita la transmisión nociceptiva para prevenir el caos y la inestabilidad que puede producirse si sólo existiera mecanismos excitatorios. Como principio básico cibernético es válido, y desde el punto de vista neurofisiológico también, desde el momento que existen entre 100 a 1000 veces más neuronas inhibitoras que facilitadoras funcionando en el SNC.

1. Centros Moduladores del Tronco Cerebral

Head y Holmes en 1911⁹⁸ postularon la existencia de influencias moduladoras en el dolor, proponiendo un control córtico-talámico inhibitor. Hagbarth y Kerr¹⁰² en 1954 proporcionaron la primera evidencia directa de un control supraespinal y Carpenter¹⁰³ en 1965 demostró un control descendente de las vías nociceptivas clásicas. Melzack y Wall¹⁰⁴ en 1965 articularon la existencia de un sistema modulador específico del dolor con la "teoría de la puerta de entrada" del dolor. En 1967 Wall¹⁰⁵ demostró que estructuras del tronco cerebral inhiben tónicamente las neuronas nociceptivas en la médula espinal. Mediante estudios de estimulación eléctrica a nivel de la SGPA de la rata, Reynold en 1969¹⁰⁶ produjo la liberación de compuestos con propiedades semejantes al opio, que llamó opioides endógenos (OE). En 1977 Richardson provocó la liberación de OE en humanos, al estimular la SGPA y la sustancia gris periventricular (SGPV). El tipo de analgesia conseguido era de gran precisión y especificidad, ya que no alteraba otras formas de comportamiento, ni reducía la actividad o la atención de la persona. La duración de la analgesia se prolongaba durante mucho más tiempo que el de la misma estimulación y era inhibido por la naloxona (un antagonista opioide).

El sustrato morfológico de este sistema se encuentra en las estructuras mediales del tronco cerebral, desde el diencéfalo medial hasta la región rostral y ventromedial del bulbo (Figura 9). En el diencéfalo medial tenemos la SGPV que se prolonga al mesencéfalo como la SGPA, la cual se encuentra rodeando el acueducto de Silvio. A nivel ponto mesencefálico tenemos el área dorsolateral del tegmento ponto-mesencefálico (ADLTPM) y en el bulbo tenemos la región rostral ventromedial del bulbo (RRVMB). La SGPV y la SGPA integra impulsos de diverso origen, como el hipotálamo, áreas cerebrales implicadas en funciones sensoriales (regiones parietales), emocionales-motivacionales (corteza insular, amígdala) y de atención (regiones prefrontales). El ADLTPM constituye un área

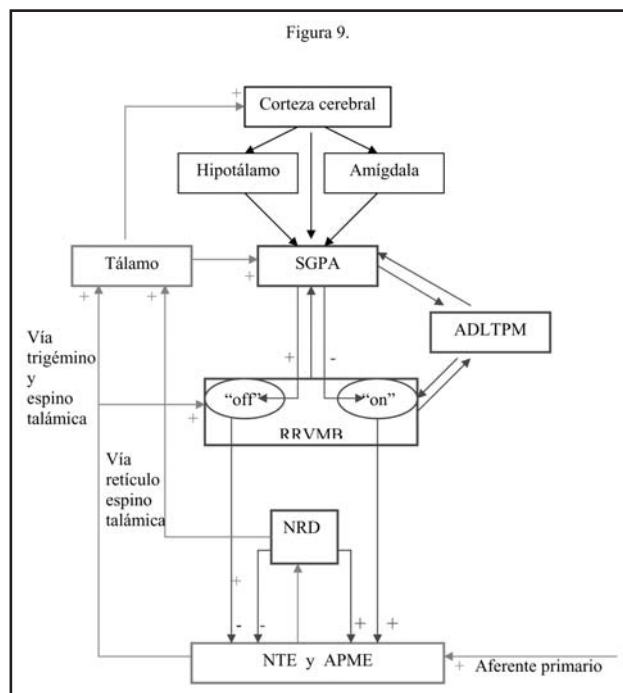


Figura 9
Organización general del sistema de modulación del dolor. En azul el sistema modulador (anti-nociceptivo), en rojo el sistema de transmisión nociceptiva.

SGPA: Sustancia gris periacueductal

RRVMB: Región rostral ventromedial del bulbo

ADLTPM: Área dorso lateral del tegmento ponto-mesencefálico

NRD: Núcleo reticular dorsal del bulbo

NTE: Núcleo trigeminal espinal

APME: Asta posterior de la médula espinal.

crítica del control modulador noradrenérgico del dolor en íntima relación con la SGPA y la RRVMB¹⁰⁷. La SGPA se proyecta a la RRVMB y de éste al núcleo espinal del trigémino del tronco cerebral y al APME. Tanto la SGPA como el RRVMB reciben además colaterales de las vías nociceptivas ascendentes que discurren por el cordón anterior lateral de la médula.

Sustancia Gris Peri Acueductal (SGPA)

La SGPA (Figura 9) es heterogénea desde el punto de vista cito-arquitectónico y químico. Tiene subdivisiones, las cuales difieren en sus contribuciones a la analgesia y al control autonómico¹⁰⁸. Por ejemplo, de la región ventrolateral desciende una vía que llega a la RRVMB, en cambio de la región dorso lateral se proyecta al ADLTPM (con sus núcleos adrenérgicos) y a la región ventro lateral de la médula¹⁰⁹ (para el control autonómico). Además la SGPA se proyecta a la región medial del tálamo y la corteza orbitaria frontal para un probable control ascendente de la nocicepción¹¹⁰.

Región Rostral Ventromedial del Bulbo (RRVMB).

Esta región (Figura 9) incluye el núcleo magno del rafe (NMR), la FR adyacente y el núcleo reticular gigantocelular. La estimulación eléctrica de RRVMB produce analgesia e inhibe la respuesta de las neuronas nociceptivas del APME a los estímulos nocivos¹¹¹.

La SGPA es la mayor fuente de impulsos para la región RRVMB, aunque la SGPA contiene un gran número de neuronas que contienen encefalina, SP y GABA, pocas de estas neuronas se proyectan a la región RRVMB, esta recibe fundamentalmente impulsos serotoninérgicos¹¹² y en menor grado neurotensínicos¹¹³.

La RRVMB también recibe proyecciones de la región preóptica medial del hipotálamo¹¹⁴ y vías directas e indirectas desde las neuronas nociceptivas del APME. Las vías indirectas es a través de la SGPA y del núcleo reticular gigantocelular, este último núcleo recibe grandes proyecciones desde las neuronas nociceptivas espino reticulares. Otras aferencias son las noradrenérgicas de grupos celulares A5 y A7 del ADLTPM¹¹⁵.

La conexión SGPA-RRVMB es crítico para la modulación del dolor. Si bien existen conexiones directas desde la SGPA hacia las neuronas nociceptivas del APME, éstas son mínimas y el mayor relevo, aunque no de manera exclusiva, es a través de la región RRVMB, por lo que las lesiones anatómicas, la inactivación reversible con lidocaína o la microinyección de antagonistas de los receptores de aa excitadores en la RRVMB abole la analgesia producida por la estimulación de la SGPA¹¹⁶.

La RRVMB tiene campos receptivos de todo el cuerpo y es la mayor fuente de axones que se proyecta al APME, la estimulación eléctrica de esta región inhibe selectivamente las neuronas nociceptivas del APME. Los axones descendentes terminan principalmente en las neuronas de la lámina I, II y V¹¹⁷. Como se mencionó, estas láminas son las regiones donde terminan las aferentes primarias nociceptivas. La mayoría de las neuronas de la lámina II son interneuronas excitadoras que relevan los impulsos desde los aferentes primarios a la capa de neuronas marginales¹¹⁸. Otras interneuronas de las láminas I y II contienen Nt inhibidores (GABA y encefalina)¹¹⁹ y probablemente son una fuente de Nt inhibidores en las terminales de las neuronas de proyección ascendentes.

Área Dorso Lateral del Tegmento Ponto-Mesencefálico (ADLTPM)

Esta región (Figura 9) juega un rol crítico en las acciones moduladoras del dolor de la SGPA y de la RRVMB. Esta área incluye el núcleo cuneiforme, el núcleo subcoerulear y el parabraquial. El núcleo cuneiforme es adyacente a la región ventrolateral de la SGPA y comparte con éste muchas de sus características anatómicas y fisiológicas, incluyendo aferencias desde la lámina I del APME y sus proyecciones hacia la RRVMB. Los núcleos subcoerulear y parabraquial

también se proyectan a la RRVMB, el APME o ambos¹²⁰. Es conocido que las neuronas noradrenérgicas del tronco cerebral contribuyen significativamente a modular el dolor y el ADLTPM contiene todas las neuronas noradrenérgicas que se proyectan a la RRVMB y el APME. El locus ceruleus y los grupos A5 y A7 son las mayores fuentes de proyecciones noradrenérgicas al APME¹²⁰, la estimulación eléctrica de las tres áreas inhibe las neuronas nociceptivas del APME¹²¹, además, la estimulación eléctrica del ADLTPM alivia el dolor en pacientes con dolor crónico¹²². Las lesiones del locus coeruleus ocasiona dos fenómenos, exacerba la alodinea asociada a inflamación aguda, lo cual sugiere que se activa un control inhibitorio en esas condiciones¹²³, e incrementa la hiperalgesia de la abstinencia opioide¹²⁴. En general, el control inhibitorio noradrenérgico a nivel espinal es mediado por los receptores α_2 ¹²⁵. Esta observación es avalada por los reportes clínicos de la analgesia producida por inyección intratecal de los agonistas adrenérgico α_2 ¹²⁶. Las neuronas noradrenérgicas del ADLTPM proporcionan un relevo indirecto para las acciones de la RRVMB sobre la transmisión nociceptiva en el APME. La estimulación eléctrica de la RRVMB evoca la liberación de NA en el líquido céfalo raquídeo (LCR), además la inhibición de las neuronas nociceptivas del APME por activación de la RRVMB es parcialmente bloqueada por antagonistas de la NA. La región A7 es un relevo crítico para la acción noradrenérgica espinal de la RRVMB, debido a que no sólo se proyecta a esta región¹²⁷, sino que además recibe de ella proyecciones que contienen SP. La microinyección de SP en la región A7 produce un efecto antinociceptivo espinal que es bloqueado por la inyección intratecal de antagonistas α -adrenérgicos¹²⁸.

Fisiología de la Modulación del Dolor

La RRVMB se comporta como la vía final común que canaliza las influencias endógenas que van a modular, tanto inhibitoria como facilitadoramente, la transmisión nociceptiva a nivel espinal y trigeminal. No es pues un mero centro de inhibición; ella adquiere un protagonismo especial, se han encontrado hasta tres clases de neuronas: las neuronas "on", las neuronas "off" y las neuronas "neutras"¹¹¹. Las neuronas "on" son excitadas por el estímulo nocivo y tienen una acción permisiva e incluso facilitadora de la transmisión nociceptiva, las neuronas "off" son inhibidas por el estímulo nocivo y tienen una acción neta inhibitoria sobre dicha transmisión. De no silenciarse este sistema, no podría ocurrir dicha transmisión. Las neuronas "neutras" muestran una respuesta variable o no responden a los estímulos nocivos. Una significativa proporción de las tres clases de neuronas se proyectan a las láminas I, II y V del APME¹²⁹. Tanto las neuronas "on" como las neuronas "off" son excitadas por estimulación eléctrica de la SGPA, la morfina tiene una acción dual, excita las neuronas "off" e inhibe las neuronas "on". Las neuronas "on" también pueden ser inhibidas a través de la acción de la morfina en la SGPA¹¹¹.

A la inversa, hay incremento en la actividad de las neuronas "on" durante la abstinencia opioide.

Las células "off" tienen abundantes ramificaciones dentro de la región, siendo las conexiones de carácter excitadoras para otras células "off" e inhibitorias para las células "on". Las células "on" tienen una influencia "neta" facilitadora de la transmisión nociceptiva. "Neta" no quiere decir que sea excitadora de la neurona espinotalámica, sino que el resultado final es facilitador; pero este resultado puede conseguirse inhibiendo una interneurona espinal que también sea de carácter inhibitorio. Las células "on" son inhibidas directamente por células de naturaleza opioide presentes en el tronco cerebral, lo que resulta en una desinhibición de las "off". La administración de morfina (tanto parenteral como por microinyección en la región periacueductal) hace que todo el sistema aumente su actividad hasta hacerse continua. Algunas células "on" son de naturaleza GABA, de tal manera que al activarse las células "on" provocan la inhibición de las "off". Estas tres clases de neuronas también se han encontrado en la SGPA y el ADLTPM por lo que se sugiere que existe un mecanismo neural común para la anti-nocicepción opioide en estas regiones. Además, cada tipo de neurona tiene colaterales que se contacta con neuronas de su mismo tipo. Esta organización sugiere que las neuronas de cada clase fisiológica funcionan como una unidad que se ejerce globalmente, más que un control topográfico discreto sobre la transmisión del dolor.

2. Neuroquímica de los Centros Moduladores del Tronco Cerebral

Receptores Opioides

Con la clonación de los tres receptores opioides conocidos (μ , δ , κ) y la generación de anticuerpos específicos, es posible localizar su distribución en el SNC: áreas neocorticales, corteza insular anterior, amígdala, hipotálamo, SGPA, ADLTPM y RRVM^{130,131}. De todos, los agonistas de los receptores son los analgésicos más efectivos. En ratones carentes (knockout) de receptores μ , la morfina es totalmente inefectiva, a pesar de la existencia de cierta afinidad entre los receptores μ y δ ; además, es intrigante que en estos ratones la analgesia de los agonistas δ esté marcadamente disminuida¹³², es como si los agonistas δ de alguna manera pudieran activar péptidos opioides μ . A nivel espinal, los ligandos para cada uno de los tres receptores producen analgesia, in vitro tanto los agonistas μ y δ bloquean la liberación de aa excitatorios desde las aferentes primarias a nivel del APME¹³³. A nivel supraespinal, el efecto de cada ligando es dependiente de la localización. Por ejemplo, el agonista κ produce analgesia al inyectarlo en el III ventrículo¹³⁴, pero es anti-nociceptivo si se inyecta en la RRVM¹³⁵. El agonista δ produce analgesia tiene un modesto efecto analgésico al inyectarlo en la SGPA y la RRVM¹³⁶.

Péptidos Opioides Endógenos

Se conocen hasta cinco familias (tabla 5): las encefalinas (leucina-encefalina y metionina-encefalina), la β -endorfina, la dinorfina, la endomorfina (endomorfina I y endomorfina II) y la nociceptina/nocistatina¹³⁷. Neuronas que contienen β -endorfina en la región ventro medial del hipotálamo se proyectan a la SGPA y han sido implicadas en la producción de analgesia inducida por el estrés¹³⁸. La distribución de las neuronas que contienen leucina-encefalina y metionina-encefalina están sobrepuestos, y aunque están distribuidos en todas los circuitos del SNC relacionados con la modulación del dolor, también participan en otras funciones¹³⁹. No está claro qué opioide endógeno actúa sobre determinado receptor; hay varias poblaciones diferentes de neuronas que sintetizan péptidos opioides. Estudios anatómicos revelan que las encefalinas son liberadas en la proximidad de los receptores μ y δ , en efecto, las encefalinas tienen algo de mayor afinidad por los receptores δ que los μ , y muy poca afinidad por el receptor κ ¹³⁹. En cambio hay acuerdo en que la dinorfina son los ligandos endógenos de los receptores κ . La β -endorfina, al igual que las encefalinas,

Tabla 5
Péptidos opioides endógenos y receptores opioides

Precursor	Familia	Afinidad por receptores	
Preproencefalina	Leucina-encefalina	μ y δ	
	Metionina-encefalina		
Pro-opiomelanocortina	β -endorfina	μ y δ	
Pre-pro-dinorfina	Dinorfina	κ	
?	Endomorfina I	μ	
	Endomorfina II		
?	Nociceptina u orfanina FQ	ORL ₁	
	Nocistatina		?

tienen afinidad por los receptores μ y δ , pero muy poca por el κ . La endomorfina tiene unas cien veces mayor afinidad por el receptor μ que por los receptores κ y δ , y tiene sitios analgésicos similares al de la morfina^{140,141}.

La β -endorfina se encuentra en gran concentración en la parte intermedia y en la adenohipófisis, en el hipotálamo, SGPV, SGPA, núcleo amigdalino, sistema límbico, locus coeruleus y los núcleos mesencefálicos y del IX y X. En situaciones de dolor agudo y crónico se secreta, de la adenohipófisis, β -endorfina y ACTH, mientras que el ACTH participa en la respuesta metabólica y somática frente al dolor, la β -endorfina hipotalámica se encarga de la respuesta vegetativa al dolor y la β -endorfina del sistema límbico se encarga de la conducta y el estado de ánimo frente al dolor. Lo que en parte explica la falta de respuesta o de conciencia a los estímulos dolorosos en momentos de estrés agudo o de urgencia.

Las encefalinas se distribuyen ampliamente en el SNC y SNP: neurohipófisis, núcleo amigdalino, hipotálamo, SGPV, SGPA, cuerpo estriado, protuberancia y núcleos: reticulares laterales, ambiguo, tracto solitario, trigeminal espinal, del VII y XII, y capas I, II, V, VII del APME. La β -endorfina es 100 veces más potente que la encefalina.

La nociceptina u orfanina FQ (OFQ) es el ligando endógeno para el receptor ORL₁, el cual tiene acciones celulares similares a la de los otros receptores opioides clásicos¹⁴². A nivel espinal, el receptor ORL₁ tiene acciones anti-nociceptivas; sin embargo, a nivel supra espinal los efectos conductuales son inconsistentes. Por ejemplo Heinricher y Col¹⁴³ demuestra que la nociceptina inhibe las tres clases de neuronas de la RRVMB, de esta manera depende de qué sistema neuronal sea inhibida, para que se obtenga la respuesta. Por ejemplo, puede esperarse un bloqueo de la acción anti-nociceptiva si se inhibe el sistema de neuronas "off", como puede ser el bloqueo de la analgesia inducida por el estrés¹⁴⁴; o lo inverso, una reducción del estado hiperalgésico secundario a una inhibición de la actividad del sistema "on" en la RRVMB. La ruptura de la proteína precursora pro-nociceptina puede generar otro péptido, la nocistatina, la cual bloquea la alodinea y la hiperalgnesia provocada por la aplicación de nociceptina intratecal¹⁴⁵. La nocistatina se une a un receptor diferente al del ORL₁, por lo que su mecanismo de acción aún no se ha dilucidado. La aplicación de nocistatina intratecal, por sí misma, no tiene efecto, lo que indica que por sí mismo no es un analgésico; más bien, neutraliza los estados dolorosos exacerbados. Éste es probablemente el primer ejemplo en vertebrados en el que péptidos con acciones opuestas derivan del mismo precursor proteico.

Acción de los Opioides

Los circuitos locales están más estudiados en la RRVMB, en el que el opioide inhibe el sistema de neuronas "on" y excita el sistema de neuronas "off", lo que claramente explica su acción analgésica (Figura 10). Hay por lo menos dos acciones directas de los ligandos opioides sobre las neuronas: una hiperpolarización secundaria al incremento de la conductancia al K⁺ y una reducción de la liberación del Nt secundario a la inhibición de la conductancia al calcio dependiente del voltaje. De tal manera que para que un opioide excite a una neurona "off", debe de hacerlo de manera indirecta, inhibiendo una interneurona inhibidora GABA, la que a su turno al dejar de ejercer su acción inhibidora "tónica" sobre la neurona "off", termina activándola¹⁰⁷. De tal manera que la aplicación de un agonista opioide μ como el DANGO, conjuntamente con un antagonista del receptor GABA_A como la bicuculina, tienen acciones anti-nociceptivas al aplicarse a la SGPA o a la RRVMB¹⁴⁶.

Hay evidencia de que la encefalina, que interactúa preferentemente con los receptores μ y δ , actúa a nivel de los circuitos locales de la RRVMB, más específicamente en las neuronas "on"; en cambio, los agonistas κ tienen una acción anti-nociceptiva en esta región, al inhibir directamente las neuronas "off".

Colecistocinina (CCK)

Los agonistas de la CCK actúan en el SNC a través del receptor CCK_B con acciones celulares opuestas a las típicamente producidas por los opioides: disminución de la conductancia al K⁺ e incremento de la liberación de GABA¹⁴⁷. Hay coexistencia en la inmuno-reactividad a la CCK y la encefalina en terminales nerviosos en la SGPA y la RRVMB, la inyección de agonistas de la CCK_B en la RRVMB bloquea el efecto anti nociceptivo de los opioides aplicados tanto a nivel sistémico como a nivel de la SGPA¹⁴⁸. De manera inversa, los antagonistas de la CCK_B potencian los efectos analgésicos del inhibidor de la encefalinasa sistémica¹⁴⁹ y el DAMGO en la SGPA. Esto indica que la liberación endógena de la CCK actúa como un antagonista funcional para la acción anti nociceptiva mediada por los opioides endógenos en los receptores μ de la RRVMB.

Serotonina

Las neuronas serotoninérgicas comprende el 20% del total de neuronas de la RRVMB y la vasta mayoría de ellas pertenecen al sistema de neuronas neutras¹⁵⁰, pueden recibir aferencias de los sistemas "on" y "off" y las condiciones en las que actúan son inciertas. Sin embargo, hay una extensa literatura que avala el rol de la modulación descendente serotoninérgica en la transmisión del dolor. La estimulación eléctrica de la RRVMB provoca incremento en la concentración de serotonina en el LCR y analgesia, la cual se reduce con antagonistas de la serotonina¹⁵¹. La aplicación de serotonina al APME inhibe la transmisión nociceptiva¹⁵² y la analgesia producida por morfina intracerebral puede ser parcialmente bloqueada por metisergida intratecal, un antagonista no selectivo de la serotonina¹⁵³.

Debido que la RRVMB es la única fuente de serotonina para el APME y debido a que estas neuronas serotoninérgicas tienen una descarga tónica lenta, Mason y Gao¹⁵⁴ han propuesto que las neuronas serotoninérgicas de la RRVMB liberan tónicamente serotonina en el APME, el cual modula la acción de otros sistemas descendentes. Por ejemplo, la actividad de las neuronas serotoninérgicas de la RRVMB es determinada por el estado conductual del animal (nivel de excitación, estado de sueño)¹⁵⁵, por lo que Mason propone que esta actividad tónica modula el efecto de los sistemas "on" y "off" a nivel del APME.

Acción Colinérgica Nicotínica

Los receptores nicotínicos de la acetilcolina (RnACh) en la RRVMB también contribuyen a modular el dolor. La inyección de agonistas nicotínicos en la RRVMB causa analgesia¹⁵⁶, debido que los RnACh son predominantes en las neuronas serotoninérgicas¹⁵⁷ y que la inyección en la RRVMB de neurotoxinas selectiva anti serotonina reduce marcadamente el efecto antinociceptivo de los

agonistas nicotínicos sistémicos¹⁵⁸, es que afirma que las acciones moduladoras del dolor de los agonistas nicotínicos depende de las neuronas serotoninérgicas de la RRVMB.

3. Asta posterior de la médula espinal (APME)

En las láminas superficiales del APME hay interneuronas que son activadas por las vías descendentes de la SGPA y RRVMB, algunas de estas interneuronas contienen Nt inhibitorios como el GABA, la glicina y la encefalina¹⁵⁹, lo que sugiere que la liberación de estos Nt desde las interneuronas del APME contribuyen al control descendente del dolor, hay estudios que demuestran que la "inhibición" de la serotonina desde la RRVMB en el

APME es mediada por interneuronas GABA¹⁵¹. La vasta mayoría de las terminales opioides en el APME derivan de interneuronas locales, neuronas y terminales encefalinérgicas. Están presentes en la superficie del APME, lo que avala la utilización espinal de opioides para el control del dolor. La aplicación intratecal de naloxona o enzimas que degradan la encefalina desencadenan conductas antinociceptivas.

Recapitulando, desde la SGPA y la SGPA se generan impulsos descendentes hacia la RRVMB en los que se liberan endorfinas y encefalinas. De la RRVMB se generan impulsos excitatorios que descienden por el cordón dorsolateral de la médula espinal y terminan en la lámina II del APME, donde se libera serotonina. La serotonina proveniente de la neuronas "off" de la RRVMB, no contacta directamente con la neurona NE y de RDA de proyección ascendente, sino que lo hace a través de una interneurona inhibidora, que libera encefalina (Figura 10), la que finalmente contacta con la neurona de proyección, inhibiendo la transmisión nociceptiva por un mecanismo fundamentalmente de tipo "pre sináptico", es decir, inhibiendo a la primera neurona de transmisión del dolor a nivel del botón pre sináptico. Los receptores opioides también son encontrados a nivel postsináptico, a nivel de la misma neurona de proyección nociceptiva, sin embargo las de localización presináptica constituyen el 75% de los receptores opioides y su ubicación es estratégica para controlar la transmisión nociceptiva; como ya se explicó, al activarse hiperpolariza (inhibe) las fibras C, por apertura de los canales de k, impidiendo la liberación de los Nt de la vía nociceptiva; la activación de los receptores postsinápticos inhiben la respuesta de las neuronas espinales.

En la lámina II se distinguen dos tipos de interneuronas (Figura 3 y 11): células limitantes de Cajal (CLC) (stalk cell) y las células centrales de Cajal (CCC) (islet cell). Ambos tipos de interneuronas poseen intrincadas arborizaciones dendríticas, que realizan contactos limitados a la propia lámina o a láminas vecinas en muy pocos niveles a través del tracto de Lissauer, también establecen conexiones con la lámina II contralateral a través de la comisura posterior. Las CLC reciben abundantes aferencias tanto nociceptivas como no nociceptivas, además de terminaciones descendentes provenientes del sistema inhibitor del dolor y su axón se proyecta a las neuronas de la lámina I. Debido a que la mayoría de estas interneuronas tienen actividad excitadora, se deduce que parte de la información que llega desde el exterior a la lámina I lo hace a través de las CLC, que actúan como filtro modulador según el nivel de actividad en que se encuentra. Las CCC tienen prolongaciones axonales y dendríticas que no suelen salir de la lámina II, reciben aferencias primarias principalmente no nociceptivas y de sistemas diferentes, y se contactan con dendritas de las

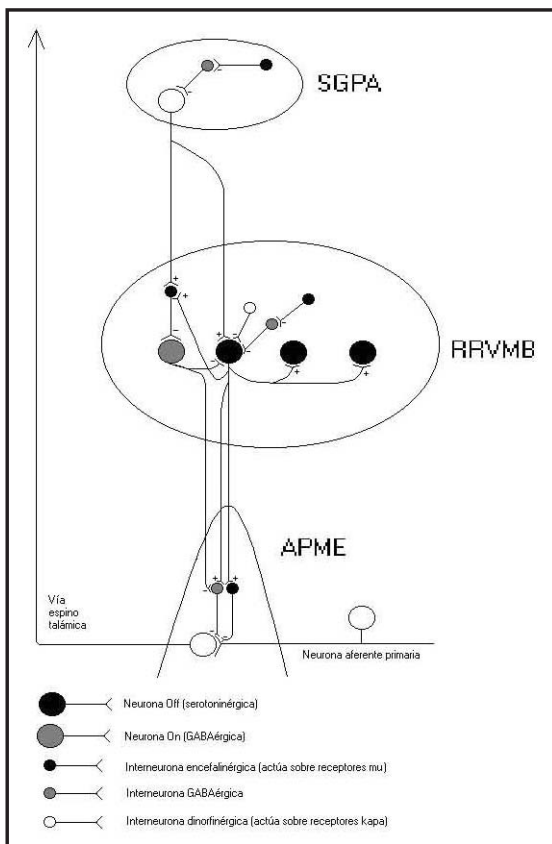


Figura 10
Esquema de algunos circuitos neuronales implicados en la modulación. Las neuronas de la SGPA son de carácter excitador y se proyecta a la RRVMB, donde excita directamente a las neuronas Off, o inhibe a las neuronas On, a través de una interneurona inhibidora. Las neuronas Off estimulan otras neuronas Off, e inhibe a las neuronas On, a través de una interneurona inhibidora. Las neuronas On tienen acciones opuestas. Finalmente las neuronas Off y On se proyectan al APME, mientras que las Off tienen un efecto neto inhibitor de la transmisión nociceptiva, las On tienen un efecto fascilitador.
SGPA: Sustancia gris periacueductal.
RRVMB: Región rostral ventromedial del bulbo
APME: Asta posterior de la médula espinal.

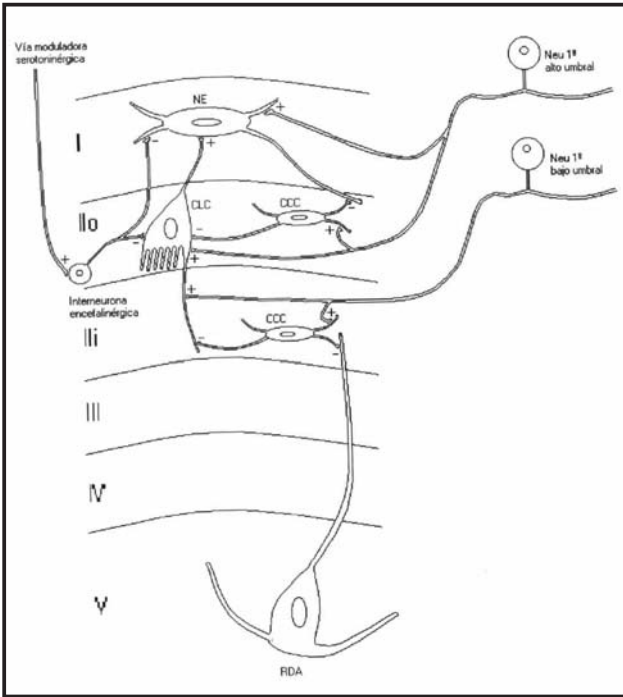


Figura 11
 En la lámina II se distinguen las interneuronas las CLC de carácter excitador y la CCC de carácter inhibitor. Estas interneuronas reciben diferente tipo de aferencias, las cuales son procesadas y filtradas antes de ejercer su función reguladora sobre las neuronas de proyección espino talámica.
 NE: Neurona nociceptiva específica.
 RDA: Neurona de rango dinámico amplio.
 CCC: Célula central de Cajal.
 CLC: Célula limitante de Cajal.

neuronas espinotalámicas NE y de RDA que recorren la lámina II y de las CLC; la naturaleza de su actividad es preferentemente inhibitoria. En resumen: las interneuronas excitadoras hacen sinapsis con las neuronas nociceptivas y con las neuronas implicadas en los reflejos espinales de retirada; por el contrario, las interneuronas inhibitorias están relacionadas con el bloqueo de la nocicepción. Actualmente se considera que sólo algunas fibras ascendentes tienen su origen en neuronas de la lámina II.

Desde el punto de vista estrictamente anatómico, el APME no es sólo un nivel de recambio de las vías nociceptivas ascendentes, la citoarquitectura de la lámina II evidencia la existencia de sistemas locales segmentarios e intersegmentarios que modulan las aferencias nociceptivas. Precisamente a este nivel se ubicó anatómicamente el primer modelo de control del dolor, en concreto: la compuerta de control medular de Melzack y Wall¹⁰⁴ (Figura 12). Se describe que las fibras aferentes también pueden modular la vía nociceptiva, se trata de fibras A α y A β que estimulan las interneuronas

encefalinérgicas del APME, bloqueando a la primera neurona de la vía del dolor, de tal manera que la estimulación de los receptores cutáneos no dolorosos tipo A α y A β ocasiona la inhibición de la transmisión nociceptiva, es decir, que existe otro mecanismo independiente de modulación del dolor. La teoría en sí explicó muchos fenómenos clínicos y terapéuticos, como la utilización del TENS y la acupuntura en el alivio del dolor, y es válida en el sentido que existe una modulación de entrada. Actualmente se sabe que la modulación de entrada se realiza principalmente a través de las fibras A δ , es decir, de las mismas fibras del dolor. Por ejemplo, en el herpes zoster hay compromiso de las fibras A δ e integridad de las fibras C, el dolor se produce por la alteración de este mecanismo inhibitorio "natural", sin embargo, los TENS pueden ser efectivos al estimular una vía inhibitoria alterna.

El APME recibe además aferencias neurotensínicas y noradrenérgicas, esta última proveniente del ADLTPM y que actúa a nivel de los receptores adrenérgicos α -2, similar al receptor opioide μ con respecto a su localización y su modo de acción. Es importante mencionar que la noradrenalina y la serotonina son Nt implicados en el control del humor, la ansiedad y el estrés, y que los antidepresivos tricíclicos actúan sobre estos dos Nt, los fármacos agonistas del receptor α -2 adrenérgico como la clonidina, se usan en el tratamiento del dolor neuropático. En general las proyecciones serotoninérgicas llegan sobre todo a las láminas I, II y V, y las proyecciones noradrenérgicas a las láminas I, II, IV-VI y X. Los péptidos opioides son eslabones importantes en la cadena, pero no los únicos.

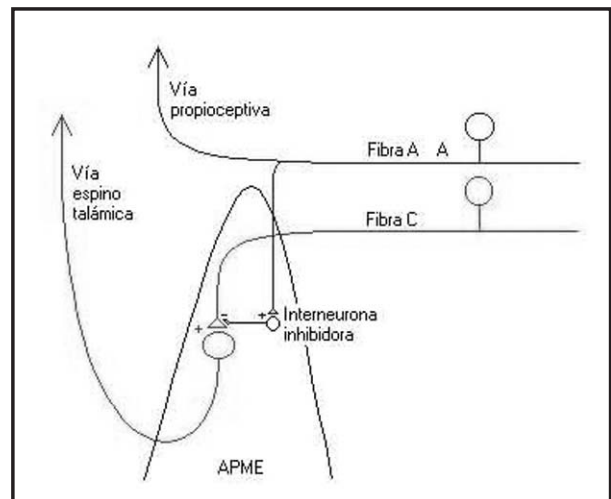


Figura 12
 Las fibras aferentes A α y A β pueden modular la vía nociceptiva a través de conexiones con interneuronas inhibitorias encefalinérgicas.
 APME: Asta posterior de la médula espinal.

En el APME se ha observado que en situaciones de hiperalgesia mediados por la estimulación de los receptores NMDA aumenta los genes que transcriben los Nt del SNC, como la dinorfina y la encefalina. El seguimiento del ARNm para la pre-pro-dinorfina muestra que comienza a incrementarse a las 4 horas de iniciado el proceso doloroso y que el péptido dinorfina aumenta a los dos días de iniciada la respuesta neuronal.

Después del descubrimiento del sistema modulador SGPA-RRVMB-APME, Basbaum y Fields¹⁶⁰ propusieron que el estímulo nocivo activaba un control descendente inhibitor. Consistente con esta idea, un estímulo nocivo en una parte del cuerpo inhibe las neuronas nociceptivas del APME en segmentos espinales inervados en partes distantes del cuerpo. Por ejemplo, las neuronas de proyección espino-talámicas excitadas por estímulos nocivos en un pie puede ser inhibido por estímulos nocivos en la cara o en el otro pie¹⁶¹. Además, aunque la naloxona no induce dolor en ausencia de lesión, cuando se administra en situaciones de injuria, el dolor puede ser exacerbado. Esto sugiere que existe un control inhibitor mediado por opioides endógenos que son activados por señales nociceptivas, y verdaderamente el estímulo nociceptivo ocasiona la liberación de encefalinas a nivel espinal y supra-espinal¹⁶². Como la RRVMB tiene campos receptivos de todo el cuerpo, un estímulo nocivo activa sistemas que producen analgesia; la acupuntura y otras terapias dolorosas tradicionales basadas en la contra-irritación puede operar a través de este mecanismo. Le Bars y Col^{163,164} han propuesto una base teórica para entender el control inhibitorio activado por el estímulo nocivo: el denominado "control inhibitor nocivo difuso" (CIND), de acuerdo a la hipótesis CIND, el estímulo nocivo activa una inhibición "circundante" que aguza el contraste entre la zona estimulada y el área adyacente. Este contraste avivado puede tener un efecto neto de incremento en la intensidad de percepción del dolor, sin embargo, por fuera de la zona estimulada debe haber un efecto neto analgésico que es utilizado para explicar varios mecanismos de contra-irritación para aliviar el dolor, incluido la acupuntura.

La vía SGPA-RRVMB-APME ha sido propuesto como un bucle eferente en un circuito de retroalimentación negativo; fue sorprendente cuando Bouhassira y Col reportaron que lesiones en el NMR no tenían efectos en el CIND¹⁶⁵, ellos mismos identificaron un grupo de neuronas a nivel caudal del bulbo, el núcleo reticular dorsal (NRD), que recibe aferencias desde las neuronas de la lámina I del APME y de retorno envía impulsos inhibitorios a esas mismas neuronas, en un circuito espino-bulbo-espinal. Este mismo núcleo trasmite mensajes nociceptivos a varios núcleos talámicos como parte de la vía espino-retículo-talámica¹⁶⁶. Además del control descendente inhibitor, el NRD también es una fuente de control

facilitador descendente, con lo que se incrementa la excitabilidad de las neuronas de la lámina I. De acuerdo al examen utilizado, se puede manifestar un control inhibitor o facilitador, justo como el caso de las neuronas de la RRVMB que pueden incrementar o disminuir la actividad y la excitabilidad de las neuronas del APME y, por lo tanto, influenciar en el procesamiento nociceptivo, en el NRD parece haber una sutil interacción de control facilitador e inhibitor el cual está concurrentemente ejercido sobre las neuronas nociceptivas del APME.

Esto ayuda a explicar la paradoja del estímulo nocivo, la cual activa el sistema "on" facilitador del dolor, frecuentemente inhibiendo la respuesta neural y conductual a la estimulación nociva¹⁶⁷. El estímulo nocivo activa en el SNC múltiples circuitos neuronales, algunos de los cuales tienen efectos anti-nociceptivos y otros pro-nociceptivos. Si la respuesta al estímulo nocivo es incrementada o suprimida dependerá de la localización del estímulo, la duración, el ambiente en el cual el estímulo es aplicado y el estado conductual del sujeto. ¿Qué tipo de señales son necesarias para que estos circuitos neurales causen analgesia o hiperestesia? Por ejemplo, se ha demostrado que los impulsos facilitadores, desde la RRVMB hacia el APME es el principal responsable de la hiperalgesia secundaria a la inmunización activa por citocinas. La inyección intraperitoneal de lipopolisacáridos en roedores, que induce interleucina-1 (IL-1), ocasiona un síndrome que incluye fiebre, hipersomnia, inactividad, disminución de la alimentación y de la ingesta de agua e hiperalgesia cutánea¹⁶⁸. Este tipo de hiperalgesia depende de los aferentes vagales, el que activa el NMR vía el núcleo del fascículo solitario.

Por otra parte, la aplicación de choques eléctricos de breve duración ocasionan analgesia, la cual es revertida por naloxona o por lesiones de la RRVMB¹⁶⁹.

4. A Nivel Periférico

Como se mencionó en "propiedades del nociceptor", la supra-regulación y la infra-regulación son dos procesos que se dan de manera simultánea a nivel periférico, son mecanismos de regulación que modulan la intensidad del mensaje que llega al SNC. Probablemente, si sólo actuara uno de los dos sistemas, ocasionaría la persistencia creciente del dolor o la ausencia del dolor respectivamente.

El SN no es un sistema que simplemente libera un potencial y conduce un impulso nervioso a manera de un "cable de electricidad", sino que es un sistema metabólico muy dinámico capaz de biosintetizar una serie de sustancias y, desde este punto de vista, está relacionado por un lado con sustancias que pertenecen al sistema inmune, y de otro lado es una fuente de

síntesis y liberación de neuropéptidos. Por lo tanto, el SNP es un sistema metabólico muy complejo y dinámico que se autorregula.

El elemento central en la infra-regulación es un incremento en las concentraciones del GMPc, a expensas de la activación del ON, la cual a su vez se activa por la presencia de la ON sintetasas. Esta enzima es el blanco de los opioides.

Una parte crucial de la modulación a nivel periférico es la estratégica localización del tejido linfoide asociado a los nervios, células inmunes que se congregan alrededor de terminaciones nerviosas¹⁷⁰. En este nivel el sistema inmune puede mediar acciones pro-nociceptivas como anti-nociceptivas; en relación a esto último, los macrófagos y los linfocitos, después de ser estimulados por CRH e IL-1 producen y liberan opioides como la β -endorfina y la met-enkefalina que estimulan receptores opioides periféricos a nivel del nociceptor, produciendo anti-nocicepción¹⁷¹.

El proceso inflamatorio, frecuente en estados dolorosos, facilita el acceso de los opioides liberados por células del sistema inmune a los receptores. Los mecanismos son: Disrupción del perineuro, crecimiento de las terminaciones nerviosas periféricas, activación de los receptores opioides, el pH bajo que incrementa la interacción del receptor opioide con la proteína G, aumento de la concentración de AMPc y aumento del transporte axonal periférico de los receptores opioides.

De tal manera que una de las funciones del sistema inmune respecto del dolor a nivel periférico es mediar la anti-nocicepción, por lo que se infiere que la inmunosupresión ocasionará una disminución del umbral doloroso y, por ende, hiperalgesia¹⁷¹.

IV. PERCEPCIÓN

La experiencia del dolor sólo puede ser definida en términos de conciencia humana y, como toda experiencia sensorial, no hay forma de cuantificarla. Dolor no es igual que nocicepción; nocicepción es la respuesta a la estimulación de los nociceptores, si bien la nocicepción puede darnos una experiencia dolorosa, la nocicepción también puede ocurrir en ausencia de dolor y el dolor puede estar presente en ausencia de nocicepción. Esto explica la existencia de términos como dolor no nociceptivo (Ej. dolor neuropático y psicógeno) y el dolor nociceptivo (Ej. dolor inflamatorio)¹⁷². El espectro de la experiencia dolorosa varía desde el dolor relacionado con un daño tisular y el dolor generado sin un impulso físico periférico. El cerebro actúa como un sistema de realidad virtual, que puede o no ser controlado por: la interacción con el medio ambiente interno o externo del cuerpo. Para entender esta interacción se requiere métodos no invasivos con los cuales medir la respuesta cerebral

humana. La técnica de electrofisiología de superficie puede ser de utilidad para entender los eventos cerebrales iniciales (los primeros 800 milisegundos) de cómo el cerebro procesa los impulsos nociceptivos y elabora la experiencia del dolor¹⁷³.

Al poner a animales en situaciones amenazantes como ante la proximidad de un depredador, algunos de éstos se petrifican y no responden a estímulos nocivos. Esta respuesta es parte del repertorio conductual al "miedo" que presumiblemente ayuda a la supervivencia, al aumentar las posibilidades de que el animal escape a la detección, una respuesta similar puede ser también aprendida. La analgesia que acompaña a estas situaciones de miedo es bloqueado por lesiones de la amígdala, de la RRVMB¹⁷⁴, así también como por la aplicación de naloxona sistémica o en la SGPA¹⁷⁵.

En relación a la analgesia asociada con el miedo condicionado, es posible condicionar un efecto anti-analgésico. Cuando al animal se expone a una descarga eléctrica inevitable y en esta circunstancia recibe una señal de luz al término de la descarga, la luz se convierte en un "signo de seguridad". Cuando al animal se le retorna al contexto en el cual van a recibir la descarga eléctrica, la luz previene la expresión de esta conducta de miedo condicionada, incluyendo la analgesia¹⁷⁶. La señal de seguridad tiene un potente y generalizado efecto anti-opioide que bloquea el efecto analgésico de la morfina sistémica o espinal. Este efecto anti-analgésico es bloqueado por lesiones en el núcleo del rafe dorsal del mesencéfalo y en la RRVMB. Además, la inyección espinal intratecal de antagonistas de la CCK restaura la potencia de la morfina espinal, lo que indica que el efecto anti-opioide es mediado por la liberación de CCK a nivel de la médula espinal. Estos experimentos en condiciones de analgesia y anti-analgesia son eslabones específicos valiosos en la acción anti-nociceptiva, las condiciones ambientales biológicamente relevantes y circuitos neurales específicos y sistemas de transmisión.

Expectación, Atención y Aprendizaje

La expectación y la atención son factores que pueden alterar la percepción de la intensidad del dolor. Miron y Col¹⁷⁷ entrenaron a humanos a hacer una discriminación visual o una discriminación nociva térmica: antes de cada prueba el participante recibía una señal indicativa específica de que prueba tenía que hacer. Al final del estudio, los participantes consistentemente valoraron el estímulo nocivo térmico como menos intenso cuando recibieron una señal previa "incorrecta". En monos, este mismo experimento reveló que la respuesta de las neuronas nociceptivas del APME al mismo estímulo nocivo térmico fue mayor durante la ejecución de la tarea de discriminación termal nociva que en la ejecución de la tarea visual discriminativa¹⁷⁸. Estudios como éste revelan

la existencia de un "componente generador central" a la respuesta de la neurona del APME a un estímulo termal nocivo y que este generador central incrementa la sumación a la percepción de la intensidad del dolor. Duncan y Col¹⁷⁹ demostraron en un experimento en monos, que, con el aprendizaje, una señal contextual neutra adquiere el poder de incrementar o disminuir la actividad de las neuronas nociceptoras del APME en ausencia de estímulo nocivo. Estudios como éste incrementan la posibilidad de que el dolor puede ser producido por un manejo de origen central de las neuronas nociceptivas del APME, sin la activación de los nociceptores aferentes primarios.

Otro fenómeno interesante en la práctica médica es la analgesia por placebo. Los estudios sugieren que este tipo de analgesia es mediada por la acción de circuitos mediados por opioides¹⁸⁰. Más recientemente se ha demostrado que la analgesia por placebo no sólo se reduce por la aplicación de naloxona, sino que además puede incrementarse por la utilización de antagonistas de la CCK¹⁸¹.

Correspondencia

Dr. Daniel Arbaiza Aldazábal
Médico Neuro-oncólogo
Jefe del Servicio de Neuro-Oncología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520
Lima-34-Perú
Teléfono: 0051-1- 99382095
Fax: 0051-1- 4481214
E-mail: darbaiza@inen.sld.pe

Referencias Bibliográficas

- Ceraso OL. Capítulo 1. Enfoque general del paciente con dolor. En: Los analgésicos antitérmicos. López Libreros Editores. Buenos Aires. 1994. Páginas: 1- 30.
- Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. 1906. Scribner, New York.
- Cassem NH. "Dolor" en: Tópicos actuales en medicina de Scientific American. 1989 Vol. I pp. 1-21. Ed. Científica Médica Latinoamericana, México.
- Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. J Neurophysiology 1969; 32: 1025-1043.
- Tillman DB, Treede RD, Meyer RA y Col. Response of C fibre nociceptors in the anesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans. J Physiology 1995; 485: 767-774.
- Schmidt R, Schmelz M, Ringkamp M, y Col. Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. J Neurophysiology. 1997; 78, 2641-2648.
- Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M and Campbell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception. En: Textbook of pain. Wall PD and Melzack R Ed. Churchill Livingstone. 1999. Pages: 11-57.
- Ringkamp M, Peng YB, Campbell JN y Col. Intradermal capsaicin produces a vigorous discharge in mechanically-insensitive A-fiber nociceptors of the monkey. Society for Neuroscience. 1997, Abstracts 23: 1258.
- Schmidt RF, Schaible H-G, Messlinger K, et al. Silent and active nociceptors: structure, functions and clinical implications. In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS (Eds). Proceedings of the 7th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management, Vol. 2. Seattle: IASP Press, 1994, pp 213-250.
- Schmidt R, Schmelz, Forster C, et al. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. J Neuroscienc 1995; 15: 333-341.
- Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ. Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin. J Comparative Neurology 1981; 198: 137-154.
- Gibbins IL, Wattchow D, Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive axons in human skin. Brain Research 1987; 414: 143-148.
- Holland NR, Crawford TO, Hauer P y Col. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. Ann Neurol 1998; 44: 47-59.
- Carlton SM y Coggeshall RE. Nociceptive integration: does it have a peripheral component? Pain Forum 1998; 7: 71-78.
- Mizumura K, Sato J, Kumazawa T. Strong heat stimulation sensitizes the heat response as well as the bradykinin response of visceral polymodal receptors. J Neurophysiology 1992; 68: 1209-1215.
- Steen KH, Reech PW. Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. Neuroscience Letters 1993; 154: 113-116.
- Steen KH, Reech PW, Anton F, et al. Protons selectively induce long lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro. J Neuroscience 1992; 12: 86-95.
- Simone DA, Alreja M, LaMotte RH. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ("Alloknesis") produced by intracutaneous injection of histamine. Somatosensory and Motor Research 1991; 8: 271-279.
- Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. J Neuroscience 1997; 17: 8003-8008.
- Schaible HG, Schmidt RF. Excitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E2. J Physiology (London) 1988; 403: 91-104.
- Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Proceedings: potentiation by prostaglandins of the nociceptive activity of bradykinin in the dog knee joint. Brit J Pharmacology 1974; 50: 461P.
- Chen CC, Sivilotti LG, Colquhoun D, et al. A P2X purinoreceptor expressed by a subset of sensory neurons. Nature 1995; 377: 428-431.
- Lawand NB, Willis WD, Westlund KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. European J Pharmacology 1997; 324: 169-177.
- Vyklický L, Knotková H. Can sensory neurons in culture serve as a model of nociception? Physiological Research 1996; 45: 1-9.
- McMahon S, Koltzenburg M. The changing role of primary afferent neurons in pain. Pain 1990; 43: 269-272.
- Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. General Pharmacology 1998; 30: 5-11.
- Sluka KA, Willis WD, Westlund KN. The role of dorsal root reflexes in neurogenic inflammation. Pain Forum 1995; 4: 141-149.
- Rees H, Sluka KA, Westlund KN, et al. The role of glutamate and GABA receptors in the generation of dorsal root reflexes by acute arthritis in the anaesthetized rat. J Physiology (London) 1995; 484: 437-446.
- Cervero F, Laird JMA. Mechanisms of allodynia: interactions between sensitive mechanoreceptors and nociceptors. Neuroreport 1996; 7: 526-528.
- Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. Neuroscience 1988; 24: 739-768.
- Moskowitz MA, Buzzi MG, Sakas DE, et al. Pain mechanisms underlying vascular headaches. Revue Neurologique (Paris) 1989; 145: 181-193.
- Maggi CA, Patacchini R, Rovero P, et al. Tachikinin receptors and tachikinin receptor antagonists. J Autonomic Pharmacology 1993; 13: 23-93.
- Cervero F, Jänig W. Visceral nociceptors: a new world order. Trends in Neurosciences 1992; 15: 374-378.
- Häbler H-J, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibers by mechanical and inflammation of the urinary bladder in the cat. J Physiology (London) 1990; 425: 545-562.
- Su X, Sengupta JN, Gebhart GF. Effects of opioids on mechanosensitive pelvic nerve afferent fibers innervating the urinary bladder of the rat. J Neurophysiology 1977; 77: 1566-1580.
- Berkley KL. Functional differences between afferent fibers in the hypogastric and pelvic nerves innervating female reproductive organs in the rat. J Neurophysiology 1993; 69: 533-544.
- Kumazawa T, Mizumura K, Koda H, et al. EP receptor subtypes implicated in the PGE2 induced sensitization of polymodal receptors in response to bradykinin and heat. J Neurophysiology 1996; 75: 2361-2368.
- Mizumura K, Sato J, Kumazawa T. Comparison of the effects of prostaglandins E2 and I2 on testicular nociceptor activities studied in vitro. Naunyn-Schmiedeberg Archives Pharmacology 1991; 344: 368-376.
- Sindoy M, Goutelle A. Surgical posterior rhizotomies for the treatment of pain. En: Krayenbuht L, ed. Advances in technical standard in neurosurgery. Berlin: Springer Verlag, 1983: 147-185.
- González-Darder JM, Yáñez-Gonzales AM y Camba Rodriguez HA. Anatomía y fisiología del dolor. Capítulo 6. En: Medicina del dolor. Torres LM Editor. Ed. Masson SA 1997. Pag 53-65.
- Flórez J y Reig E. Capítulo 1. El dolor: vías y mecanismos de transmisión y de control. En: Terapéutica farmacológica del dolor. EUNSA Ed. Pamplona. 1993. Páginas: 19-39.
- Chung K, Kevetter GA, Willis WD, et al. An estimate of the ratio of the own spinal to long tract neurons in the sacral spinal cord of the rat. Neuroscience Letters 1984; 44: 173-177.

43. Doubell T, Mannion R, Woolf C. The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. Chapter 6. In: Wall P, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, 1999; pp: 165-181.
44. Graig AD, Bushnell MC, Zhang ET, et al. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994; 372: 770-773.
45. Dubner R, Kenshalo DR Jr, Maixner W, et al. The correlation of monkey medullary dorsal horn neural activity and the perceived intensity of noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology* 1989; 62: 450-457.
46. deCharms RC, Merzenich MM. Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature* 1996; 381: 610-613.
47. Steers WD: Physiology of the urinary bladder. En: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan E. Edited. *Campbell's Urology*. Vol. 1. Philadelphia, WB Saunders. 1992, pp: 142-176.
48. Yoshimura M, Nishi S. Blind patch-clamp recordings from substantia gelatinosa neurons in adult rat spinal cord slices: pharmacological properties of synaptic currents. *Neuroscience* 1993; 53: 519-526.
49. Kato H, Liu Y, Kogure K, et al. Induction of 27-kDa heat shock protein following cerebral ischemia in rat model of ischemic tolerance. *Brain Research* 1994; 634: 235-244.
50. Gu JG, MacDermott AB. Activation of ATP P2X receptors elicits glutamate release from sensory neuron synapses. *Nature* 1997; 389: 749-753.
51. Gerber G, Randic M. Excitatory amino acid mediated components of synaptically evoked input from dorsal roots to deep dorsal horn neurons in the rat spinal cord slice. *Neuroscience Letters* 1989; 106: 211-219.
52. Thompson SWN, King AE, Woolf CJ. Activity-dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro: summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a D-APV sensitive windup. *European Journal of Neuroscience* 1990; 2: 638-649.
53. Allen BJ, Rogers SD, Ghilardi JR, et al. Noxious cutaneous thermal stimuli induce a graded release of endogenous substance P in the spinal cord: imaging peptide action in vivo. *J Neuroscience* 1997; 17: 5921-5927.
54. Mantyh PW, Rogers SD, Honore P et al. Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science* 1997; 278: 275-279.
55. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-136.
56. Woolf CJ, King AE. Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neuroscience* 1990; 10: 2717-2726.
57. Woolf CJ, Walters ET. Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitizations in mammals and aplysia. *Trends in Neurosciences* 1991; 14 (2): 74-78.
58. Kuru M. The sensory paths in the spinal cord and brain stem of man. *Sogensya*, 1949, Tokyo.
59. Craig AD. Pain, temperature, and the sense of the body. In: Franzen O, Johansson R, Terenius L (eds) *Somesthesia and the neurobiology of the somatosensory cortex*. Birkhauser Verlag, Basel, 1996, pp 27-39.
60. Han Z-S, Zhang ET, Craig AD. Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct. *Nature Neuroscience* 1998; 1: 218-225.
61. Willis WD, Trevino DL, Coulter JD, et al. Responses of primate spinothalamic tract neurons to natural stimulation of hind limb. *J Neurophysiology* 1974; 37: 358-372.
62. Maixner W, Dubner R, Kenshalo DR, et al. Responses of monkey medullary dorsal horn neurons during the detection of noxious heat stimuli. *J Neurophysiology* 1989; 62: 437-449.
63. Ness TJ, Gebhart GF. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 1990; 41: 167-234.
64. Menetrey D, de Pommery J, Roudier F. Properties of deep spinothalamic tract cells in the rat, with special reference to ventromedial zone of lumbar dorsal horn. *J Neurophysiology* 1984; 52: 612-624.
65. Apkarian AV, Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: II. The cell of origin of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comparative Neurology* 1989; 288: 474-492.
66. Apkarian AV, Hodge CJ. Primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J Comparative Neurology* 1989; 288: 493-511.
67. Yezierski RP, Mendez CM. Spinal distribution and collateral projections of rat spinoencephalic tract cells. *Neuroscience* 1991; 44: 113-130.
68. Light AR, Sedivec MJ, Casale EJ, et al. Physiological and morphological characteristics of spinal neurons projecting to the parabrachial region of the cat. *Somatosensory and Motor Research* 1993; 10: 309-325.
69. Westlund KN, Craig AD. Association of spinal lamina I projections with brainstem catecholamine neurons in the monkey. *Experimental Brain research* 1996; 110: 151-162.
70. Day TA, Sibbald JR. Noxious somatic stimuli excite neurosecretory vasopressin cell via A1 cell group. *American J Physiology* 1990; 258: R1516-R1520.
71. Young RF, Tronnier V, Rinaldi PC. Chronic stimulation of the Kolliker-Fuse nucleus region for relief of intractable pain in humans. *J Neurosurgery* 1992; 76: 979-985.
72. Hermanson O, Blomqvist A. Enkephalinergetic and catecholaminergic neurons constitute separate populations in the rat Kolliker-Fuse/A7 region. *Neuroscience Letters* 1995; 190: 57-60.
73. Bernard JF, Alden M, Besson JM. The organization of the afferent projections from the pontine parabrachial area to the amygdaloid complex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat. *J Comparative Neurology* 1993; 329: 201-229.
74. Bernard JF, Besson JM. The spino (trigemino) pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiology* 1990; 63: 473-490.
75. Depaulis A, Kealy KA, Bandler R. Longitudinal neuronal organization of defensive reactions in the midbrain periaqueductal gray region of the rat. *Experimental Brain Research* 1992; 90: 307-318.
76. Cameron AA, Khan IA, Westlund KN, et al. The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. II. Descending projections. *J of Comparative Neurology* 1995; 351: 585-601.
77. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociceptions and pain. En: Bonica JJ (ed). *The management of pain*. 1990 Lea, Fibiger, Philadelphia, pp 28-95.
78. Blomqvist A, Berkley KJ. A re-examination of spino-reticulo-diencephalic pathway in the cat. *Brain Research* 1992; 579: 17-31.
79. Berkley KJ, Budell RJ, Blomqvist A, et al. Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. *Brain Research Bulletin* 1986; 11: 195-225.
80. Al-Chaer ED, Feng Y, Willis WD. A role for the dorsal column in nociceptive visceral input into the thalamus of primates. *J Neurophysiology* 1998; 79: 3143-3150.
81. Willis WD. Nociceptive functions of thalamic neurons. En: Steriade M, Jones EG, McCormick DA (ed) *Thalamus, Vol II, Experimental and clinic aspects*. 1997 Elsevier, Amsterdam, pp: 373-424.
82. Craig AD, Dostrovsky. *Medulla to thalamus*. Chapter 7. En: Wall P, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, 1999; pp: 183-214.
83. Lenz FA, Dougherty PM. Pain processing in the human thalamus. En: Steriade M, Jones EG, McCormick DA (ed) *Thalamus, Vol II, Experimental and clinic aspects*. 1997 Elsevier, Amsterdam, pp: 617-652.
84. Kuper RC, Gybels JM. Electrical stimulation of the ventroposterolateral thalamic nucleus (VPL) reduces mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters* 1993; 150: 95-98.
85. Duncan GH, Bushnell MC, Oliveras J-L, et al. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. III. Effects of reversible inactivation by lidocaine on thermal and mechanical discrimination. *J Neurophysiology* 1993; 70: 2086-2096.
86. Lenz FA, Dougherty PM. Neurons in the human thalamic somatosensory nucleus (ventralis caudalis) respond to innocuous cool and mechanical stimuli. *J Neurophysiology* 1998; 79: 2227-2230.
87. Lenz FA, Gracely RH, Romanoski AJ, et al. Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. *Nature Medicine* 1. 1995; 1: 910-913.
88. Craig AD. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum* 1998; 7: 1-14.
89. Bushnell MC, Duncan GH. Sensory and affective aspect of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues. *Experimental Brain Research* 1989; 78: 415-418.
90. Jones EG. Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1990; 54-55: 1-20.
91. Craig AD, Zhang E-T. Anterior cingulate projection from MDvc (a lamina I spinothalamic target in the medial thalamus of the monkey). *Society for Neuroscience Abstracts* 1996; 22: 111.
92. Eaton SA, Salt TE. The role of excitatory amino acid receptors in thalamic nociception. En: Besson J-M, Guilbaud G, Ollat H (eds) *Pain in forebrain areas*. John Libbey Eurotext, Paris, 1995 pp 131-141.
93. Piro S, Jay TM, Glowinski J, et al. Anatomical and electrophysiological evidence for an excitatory amino acid pathway from the thalamic mediodorsal nucleus to the prefrontal cortex in the rat. *European J Neuroscience* 1994; 6: 1225-1234.
94. Steriade M, Jones EG, McCormick DA. *Thalamus*. Elsevier Science, Oxford 1997.
95. Salt TE, Eaton SA. Distinct presynaptic metabotropic receptors for L-AP4 and CCG1 on GABAergic terminals: pharmacological evidence using novel -methyl derivative mGluR antagonists, MAP4 and MCCG, in the rat thalamus in vivo. *Neuroscience* 1995; 65: 5-13.
96. Reyes-Vázquez C, Dafny N. Microiontophoretically applied THP effects upon nociceptive responses of neurons in medial thalamus. *Applied Neurophysiology* 1993; 46: 254-260.
97. Nishiyama K, Kwak S, Murayama S, et al. Substance P is a possible neurotransmitter in the rat spinothalamic tract. *Neuroscience Research* 1995; 21: 261-266.
98. Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911; 34: 102-254.
99. Craig AD, Reiman EM, Evans A, et al. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996; 384: 258-260.
100. Greenspan JD, Winfield JA. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* 1992; 29-39.
101. Frierman DP, Murray EA, O'Neill JB, et al. Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticollimbic pathway for touch. *J Comparative Neurology* 1986; 252: 323-347.
102. Hagbarth KE, Kerr DIB. Central influences on spinal afferent conduction. *J Neurophysiology* 1954; 17: 295-307.
103. Carpenter D, Engberg I, Lundberg A. Differential supraspinal control of inhibitory and excitatory actions from the FRA to ascending spinal pathway. *Acta Physiologica Scandinavica* 1965; 63: 103-110.

104. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms. A new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
105. Wall PD. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J Physiology* 1967; 188: 403-423.
106. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia by focal brain stimulation. *Science* 1969; 164: 444-445.
107. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. Chapter 11. En: Wall P, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, 1999; pp: 309-329.
108. Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: Modules for emotional expression? *Trends in Neuroscience* 1994; 17: 379-389.
109. Cameron AA, Kahn IA, Wetlund KN, Willis WD. The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. II Descending projections. *J Comparative Neurology* 1995; 351: 585-601.
110. Coffield JA, Bowen KK, Miletic V. Retrograde tracing of projections between the nucleus submedialis, the ventrolateral orbital cortex, and the midbrain in the rat. *J Comparative Neurology* 1992; 321: 488-499.
111. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annual Review of Neuroscience* 1991; 14: 219-245.
112. Beitz AJ. The sites of origin of brainstem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. *J Neuroscience* 1982; 2: 829-842.
113. Urban MO, Smith DJ. Localization of the antinociceptive and antianalgesic effects of neurotensin within the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience Letters* 1994; 174: 21-25.
114. Shipley MT, Murphy AZ, Rizvi TA, et al. In: Holstege R, Bandler R, Saper CB (eds) *Progress in brain research* 1996, Vol 107. Elsevier, New York, pp: 355-377.
115. Clark FM, Proudfit HK. Projections of neurons in the ventromedial medulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *Brain Research* 1991; 540: 105-115.
116. Urban MO, Smith DJ. Nuclei within the rostral ventromedial medulla mediating morphine antinociception from the periaqueductal gray. *Brain Research* 1994; 652: 9-16.
117. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Annals of Neurology* 1978; 4: 451-462.
118. Bennet GJ, Hayashi H, Abdelmounene M, et al. Physiological properties of stalked cells of the substantia gelatinosa intracellularly stained with horseradish peroxidase. *Brain Research* 1979; 164: 285-289.
119. Todd AJ, Spike RC, Johnston HM. Immunohistochemical evidence that Met-enkephalin and GABA coexist in some neurons in rat dorsal horn. *Brain Research* 1992; 584: 149-156.
120. Kwiat GC, Basbaum AI. The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosensory and Motor Research* 1992; 9: 157-173.
121. Haws CM, Williamson AM, Fields HL. Putative nociceptive modulatory neurons in the dorsolateral pontomesencephalic reticular formation. *Brain Research* 1989; 483: 272-282.
122. Young RF, Tronnier V, Rinaldi PC. Chronic stimulation of the Kolliker-Fuse nucleus regions for relief of intractable pain in humans. *J Neurosurgery* 1992; 76: 979-985.
123. Tsuruoka M, Willis WD. Descending modulation from the region of locus coeruleus on nociceptive sensitivity in rat model of inflammatory hyperalgesia. *Brain Research* 1996; 743: 86-92.
124. Rohde DS, Basbaum AI. Activation of coeruleospinal noradrenergic inhibitory controls during withdrawal from morphine in the rat. *J Neuroscience* 1998; 18: 4393-4402.
125. Peng YB, Lin Q, Willis WD. Involvement of alpha-2 adrenoceptors in the periaqueductal gray-induced inhibition of dorsal horn activity in rats. *J Pharmacology Experimental Therapeutics* 1996; 278: 125-135.
126. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology* 1997; 87: 785-794.
127. Drollet G, Van Bockstaele EJ, Aston-Jones G. Robust enkephalin innervation of the locus coeruleus from the rostral medulla. *J Neuroscience* 1992; 12: 3162-3174.
128. Yeomans DC, Clark FM, Paice JA, et al. Antinociception induced by electrical stimulation of spinally projecting noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group of the rat. *Pain* 1992; 48: 449-461.
129. Fields HL, Malick A, Bursstein R. Dorsal horn projection targets of on and off cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiology* 1995; 74: 1742-1759.
130. Burkey AR, Carstens E, Wengner JJ, et al. An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception. *J Neuroscience* 1996; 16: 6612-6623.
131. Mansour A, Fox CA, Watson SJ. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends of Neuroscience* 1995; 18: 22-29.
132. Sora I, Takahashi N, Funada M, et al. Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997; 94: 1544-1549.
133. Glaum SR, Miller RJ, Hammond DL. Inhibitory actions of 1, 2 and m-opioid receptor agonists on excitatory transmission in Lamina II neurons of adult rat spinal cord. *J Neuroscience* 1994; 14: 4965-4971.
134. Gogas KR, Presley RW, Levine JD, et al. The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: correlation of nociceptive behavior and c-fos expression. *Neuroscience* 1991; 42: 617-628.
135. Pan ZZ, Tershner SA, Fields HL. Cellular mechanism for anti-analgesic action of agonists of the k-opioid receptor. *Nature* 1997; 389: 382-385.
136. Thorat SN, Hammond DL. Role of medullary delta-1 or delta-2 opioid receptors in antinociception: studies with subtype selective antagonists. *J of Pharmacology and experimental Therapeutics* 1997; 283: 1185-1192.
137. Zadina JE, Hackler L, Ge L, et al. A potent and selective endogenous agonist for the -opioid receptor. *Nature* 1997; 389: 499-501.
138. Bach FW, Yaksh TL. Release of beta-endorphin immunoreactivity from brain by activation of a hypothalamic N-methyl-D-aspartate receptor. *Neuroscience* 1995; 65: 775-783.
139. Akil H, Meng F, Devine DP, et al. Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: implications for treatment of opiate addiction. *Seminars in Neuroscience* 1997; 9: 70-83.
140. Chapman V, Diaz A, Dickenson AH. Distinct inhibitory effects of spinal endomorphin-1 and endomorphin-2 on evoked dorsal horn neuronal responses in the rat. *British J of Pharmacology* 1997; 122: 1537-1539.
141. Goldberg IE, Rossi GC, Letchworth SR, et al. Pharmacological characterization of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mouse brain. *J of Pharmacology and experimental Therapeutics* 1998; 286: 1007-1013.
142. Vaughn CW, Ingram SL, Christie MJ. Actions of the ORL receptor ligand nociceptin on membrane properties of rat periaqueductal gray neurons in vitro. *J Neuroscience* 1997; 17: 996-1003.
143. Heinricher MM, McGaraughy S, Grandy DK. Circuitry underlying antinociceptive actions of orphanin FQ in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiology* 1997; 78: 3351-3358.
144. Mogil JS, Grisel JE, Reinscheid R, et al. Orphanin FQ is a functional anti-opioid peptide. *Neuroscience* 1996; 75: 333-337.
145. Martin WJ, Malmberg AB, Basbaum AI. Nocistatin spells relief. *Current Biology* 1998; 8: R525-527.
146. Heinricher MM, Morgan MM, Tortorici V, et al. Disinhibition of off-cell and antinociception produced by an opioid action within the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 1994; 63: 279-288.
147. Miller KK, Hoffer A, Svoboda KR, et al. Cholecystokinin increases GABA release by inhibiting a resting K⁺ conductance in hippocampal interneurons. *J Neuroscience* 1997; 17: 4994-5003.
148. Mitchell JM, Lowe D, Fields HL. The contribution of the rostral ventromedial medulla to the antinociceptive effect of systemic morphine in restrained and unrestrained rats. *Neuroscience* 1998; 87: 123-133.
149. Valverde O, Maldonado R, Fournie-Zaluski MC, et al. Cholecystokinin B antagonists strongly potentiate antinociception mediated by endogenous enkephalins. *J Pharmacology and experimental Therapeutics* 1994; 270: 77-88.
150. Potrebic S, Fields HL, Mason P. Serotonin immunocytochemistry is contained in one physiological cell class in rat rostral ventromedial medulla. *J Neuroscience* 1994; 14: 1655-1665.
151. Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. Spinal 5-HT₃ receptor-mediated antinociception: possible release of GABA. *J Neuroscience* 1991; 11: 1881-1888.
152. Solomon RE, Gebhart GF. Mechanisms of effects of intrathecal serotonin on nociception and blood pressure in rats. *J Pharmacology and experimental Therapeutics* 1988; 245: 905-912.
153. Yaksh TL. Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effect of morphine in the periaqueductal grey. *Brain Research* 1979; 160: 180-185.
154. Mason P, Gao K. Raphe magnus serotonergic neurons tonically modulate nociceptive transmission. *Pain Forum* 1998 (in press).
155. Fornal C, Auerbach S, Jacobs BL. Activity of serotonin-containing neurons in nucleus raphe magnus in freely moving cats. *Experimental Neurology* 1985; 88: 590-608.
156. Iwamoto ET. Characterization of the antinociception induced by nicotine in the pedunculopontine tegmental nucleus and the nucleus raphe magnus. *J Pharmacology and experimental Therapeutics* 1991; 257: 120-133.
157. Bitner RS, Nikkel AL, Curzon P, et al. Role of the nucleus raphe magnus in antinociception produced by ABT-594: immediate early gene responses possibly linked to neuronal nicotinic acetylcholine receptors on serotonergic neurons. *J Neuroscience* 1998; 18: 5426-5432.
158. Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Science* 1997; 279: 77-81.
159. Ruda MA, Bennett GJ, Dubner R. Neurochemistry and neural circuitry in the dorsal horn. *Progress in Brain Research* 1986; 66: 219-268.
160. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review Neuroscience* 1984; 7: 309-338.
161. Gerhart KD, Yezierski RP, Giesler GJ. Inhibitory receptive fields of primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiology* 1981; 46: 1309-1325.
162. Yaksh TL, Elde RP. Factors governing release of methionine-enkephalin-like immunoreactivity from mesencephalon and spinal cord of cat in vivo. *J Neurophysiology* 1981; 46: 1056-1075.
163. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory control (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979; 6: 283-304.
164. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory control (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurons, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979; 6: 305-327.
165. Bouthassira D, Bing Z, Le Bars D. Studies of brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls in the rat: the rostral ventromedial medulla. *J Physiology* 1993; 463: 667-687.

166. Villaneuva L. Organization of diencephalic from the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: a retrograde and anterograde tracer study in the rat. *J Comparative Neurology* 1998; 390: 133-160.
167. Morgan MM, Heinricher MM, Fields HL. Inhibition and facilitation of different nocifensor reflexes by spatially remote noxious thermal stimuli. *J Neurophysiology* 1994; 72: 1152-1160.
168. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995; 63: 289-302.
169. Watkins LR, Wiertelak EP, McGorry M, et al. Neurocircuitry of conditioned inhibition of analgesia: effects of amygdala, dorsal raphe, ventral medullary, and spinal cord lesions on antianalgesia in the rat. *Behavioral Neuroscience* 1998; 112: 360-378.
170. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New Engl. J. Med* 1995; 332: 1351-1362.
171. Stein C. The Control Of Pain In Peripheral Tissue By Opioids. *New Engl. J. Med.* 1995; 332: 1685-1690.
172. Jones AKP. Pain, its perception, and pain imaging. *IASP newsletter* 1997 May-June: 3-5.
173. Chen, ACN. Human brain measures of clinical pain: a review I. Topographic mappings. *Pain* 1993; 54: 115-132.
174. Helmstetter FJ, Tershner SA. Lesions on the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla disrupt antinociceptive but not cardiovascular aversive conditional responses. *J Neuroscience* 1994; 14: 7099-7108.
175. Helmstetter FJ, Landeira-Fernandez J. Conditional hypoalgesia is attenuated by naltrexone applied to the periaqueductal gray. *Brain Research* 1990; 537: 88-92.
176. Watkins LR, Cobelli DA, Mayer DJ. Classical conditioning of front paw and hind paw footshock induced analgesia (FSI): naloxone reversibility and descending pathways. *Brain Research* 1982; 243: 119-132.
177. Miron D, Duncan GH, Bushnell MC. Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain* 1989; 39: 345-352.
178. Hayes RL, Price DD, Ruda MA, Dubner R. Neuronal activity in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. II. Behavioral modulation of responses to thermal and mechanical stimuli. *J Neurophysiology* 1981; 46: 428-443.
179. Duncan GH, Bushnell MC, Bates R, et al. Task-related responses of monkey medullary dorsal horn neurons. *J Neurophysiology* 1987; 57: 289-310.
180. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 1978 ii: 654-657.
181. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* 1996; 535-543.