

Respuestas fisiológicas a la estimulación dolorosa*

Dr. Augusto Fernández-Guardiola**

Summary

This paper analyzes some pain characteristics, such as habituation difficulties, threshold variability, universality of its receptors, or its transitory and, at the same time necessary, character. The appearance and disappearance of pain, as well as its increment or decrement, gives evidence of control mechanisms such as the ones mentioned by Hernandez-Peón (7) for different sensory modalities, and by Melzack and Wall (11) and Jessell and Iversen (8) for the modulation of the nociceptive information transmission in the spinal cord.

The fact that when dealing with the same intensity and duration of a nociceptive stimulus, the painful sensations and the central responses vary, implies the existence of plastic changes in the synapsis of the long term potentiation types. Using CNS kindling as a model, we made a series of experiments in which we demonstrated in the spinal animal, that the post-tetanic potentiation (PTP) of the ipsilateral responses of the sural nerve, increases in an exponential way, and that this increase persists when PTPs are repeated every 20 minutes. The accumulated increase of the reflex responses is accompanied by a shortening of latency and an increase of the amplitude in Rexed laminae IV, V and VI. The spontaneous activity collected in the ventral root also increased.

In view of the fact that the amygdales kindling can be facilitated by Naloxone, and is accompanied by an increase in the level of enkephalines, the effect of this antagonist of the endogenous opiates was essayed on the long term synaptic facilitation. A significant increase in the late components was constantly observed, different to those directly affected by PTP.

Based in various facilitation and habituation results in the pain responses obtained in our laboratory, we suggest an enlargement in Wall's scheme (14), which suggests enkephalinergic presynaptic inhibition in Rexed laminae VI and VII.

Resumen

En este trabajo se analizan algunas características del dolor, como su dificultad de habituación, la variabilidad de su umbral, la universalidad de sus receptores, o su carácter transitorio y, al mismo tiempo, necesario. La aparición y desaparición del dolor, así como su incremento o decremento, supone la existencia de mecanismos de control del tipo de los propuestos por Hernandez-Peón (7) para diversas modalidades sensoriales, y por Melzack y Wall (11) y Jessell e Iversen (8), para la modulación de la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal.

El hecho de que ante la misma intensidad y duración de un estímulo nociceptivo, la sensación dolorosa y las respuestas centrales varíen, implica la existencia de cambios plásticos en las sinapsis, del tipo de la potenciación de larga duración. To-

mando como modelo el "encendido" (*kindling*) del SNC, hemos realizado una serie de experimentos en los que demostramos en el animal espinal, que la potenciación post-tetánica (PPT) de las respuestas ipsilaterales del nervio sural aumenta en forma exponencial y que este aumento persiste cuando las PPT se llevan a cabo cada 20 minutos. El incremento acumulado de las respuestas reflejas se acompaña de acortamiento de la latencia y aumento de la amplitud en las láminas IV, V y VI de Rexed. También aumentó la actividad espontánea recogida en la raíz ventral.

El dolor constituye una modalidad sensorial *sui generis*. El resto de las vías aferentes puede transmitir información que posee diversos grados de significado. Podemos experimentar sensaciones olfativas que juzgamos agradables o desagradables, y esto parece estar determinado genéticamente. A través de los receptores cutáneos recibimos información atractiva o repulsiva sobre las superficies que tocamos, y determinados sonidos nos gustan y otros nos disgustan. Pero el dolor es siempre una sensación desagradable en mayor o menor grado. El proceso de acostumbamiento o habituación sensorial, es decir, la disminución progresiva de la sensación y de la respuesta producida por un estímulo constante, es un proceso común a todos los sentidos, pero difícilmente alcanzable en el caso del dolor. Solamente nos podemos habituar al dolor leve, soportable (2), pero nunca al dolor intenso.

Otra característica notable de la sensación dolorosa es que sólo se presenta en forma esporádica en nuestros estados conscientes. Pasamos largos periodos sin experimentar dolor y éste aparece bruscamente cuando algo lesiona nuestros tejidos. Es pues, el dolor, una sensación transitoria, molesta, breve o duradera, de anormalidad corporal. Por otra parte, a su definición debemos agregar *necesaria* para el mantenimiento de la salud y la prolongación de la vida. La incapacidad de sentir dolor es un serio trastorno, una catástrofe, y los individuos que padecen insensibilidad congénita al dolor suelen vivir poco tiempo y su existencia está marcada por accidentes, fracturas, quemaduras y deformidades, además de una defectuosa adaptación social.

Ahora bien, normalmente las sensaciones son referidas como estímulos pero esta identificación del estímulo es imposible en el caso de las sensaciones anormales, es decir, del dolor; éstas no pueden expresarse verbalmente si no es con grandes dificultades y utilizando un proceso consciente o inconsciente de *comparación*. Así, un paciente dirá: "siento algo pare-

*En las experiencias fisiológicas que se describen colaboraron: José Ma. Calvo, Miguel Condés y Francisco Pellicer.

**Jefe de la División de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

cido a si me pincharan con alfileres", o bien, "siento como si me tocaran con algo que quema", etc., aunque en ninguno de los dos casos pueda definir exactamente la sensación dolorosa como tacto o calor.

No existe problema para calificar un estímulo nociceptivo como doloroso. No nos asombra que un estímulo que produzca destrucción tisular origine dolor. La duda se plantea cuando un estímulo *no nociceptivo* provoca una sensación dolorosa.

En este caso, siguiendo a Noordenbos (12) debemos considerar que la anomalía está localizada en la región donde se están aplicando los estímulos, o en sus conexiones aferentes con el sistema nervioso, y designaremos con el término de hiperalgésica al área en cuestión.

Este concepto plantea el interesante problema del *umbral* del dolor. Es bien conocido que muchos estímulos naturales, si aumentan paulatinamente de intensidad, llegan a producir, en circunstancias normales, sensación de dolor. Este método, empleando el calor generado por la luz de una potente lámpara eléctrica, fue utilizado por Hardy y col. (6) y Wolff y Goodell (16) para medir el umbral de la sensación de dolor, diferenciándolo de la "respuesta al dolor" (variaciones respiratorias, cardíacas, pupilares, etc.) que constituyen un parámetro distinto. Estos autores consideran *umbral* la intensidad calórica, que al final de 3 segundos exactos de aplicación sobre la piel, se transforma en una sensación aguda y breve de dolor punzante. Encontraron, por desgracia, que este "umbral" variaba bastante en un mismo sujeto según el estado de motivación, atención o aprehensión, y que presentaba un franco efecto placebo al experimentar con fármacos analgésicos. Naturalmente, con los conocimientos actuales sobre las funciones reticulares de convergencia y su efecto sobre la conciencia, estos resultados variables no deben sorprendernos y sí señalarnos algo que muchos investigadores analíticos en el campo de la fisiología del dolor, trataron a la ligera o no trataron en absoluto, es decir, la importancia de los *factores centrales en la modulación del dolor*.

En general, la fisiología sensorial nos enseña que la relación estímulo sensación-percepción es sumamente compleja. El modelo biofísico tradicional ha consistido en localizar un receptor, averiguar para qué tipo de estímulo ambiental o interno tiene un umbral más bajo, seguir las vías centrípetas que desde este receptor llevan información codificada al cerebro, averiguar dónde y cómo se lleva a cabo en el SNC la decodificación de esta información digitalizada y su traducción en sensación y, también, cómo se integran las respuestas adaptativas y reflejas a los estímulos. Algunas modalidades sensoriales, como la visión y la audición, no presentan mayor problema por su alto grado de especificidad. El complejo receptor-vía-áreas de proyección está bastante bien delimitado y, si bien quedan muchísimas preguntas por responder, no hay duda sobre la veracidad de un sistema visual o un sistema auditivo. Con el dolor no sucede lo mismo. Los receptores al dolor son las terminaciones nerviosas libres, pero éstas, además de ser nociceptivas, reciben estímulos táctiles, térmicos y vibratorios que dan lugar a las respectivas

sensaciones. Estos receptores poseen campos distintos, diferentes umbrales y sensibilidades a altas temperaturas y pueden responder o no al tacto. Melzack y Wall (10) propusieron que los receptores al dolor generan patrones temporales característicos de impulsos nerviosos, más bien que impulsos con una modalidad sensorial específica. Estos impulsos viajan por las finas fibras C y A delta.

Estos mismos autores propusieron, en 1965, un esquema general de modulación del dolor en las astas dorsales de la médula, en el cual, a través de una interneurona, las fibras A beta de grueso calibre inhibirían presinápticamente los estímulos nociceptivos acarreados por las fibras C y delta. Estos circuitos estarían, a su vez, modulados por impulsos descendentes del cerebro medio y anterior, en una forma centrífuga semejante a la propuesta por Hernández-Peón (7) para otras modalidades sensoriales, a través de lo que llamó "Control Central de la Transmisión Aferente".

En la descripción original de Melzack y Wall no se especula sobre los neurotransmisores. Posteriormente se han propuesto otros esquemas que sí lo hacen, como el de Jessell e Iversen (8), en el que ya suponen que la sinapsis de las fibras delta y C con la célula espino-talámica tiene como trasmisor a la sustancia P, y que la interneurona inhibidora activada por las fibras beta es de naturaleza encefalinérgica, es decir, de opioides endógenos.

Los opioides endógenos y el dolor

El descubrimiento de estas sustancias y su distribución topográfica en el SNC han revolucionado los esquemas sobre la información nociceptiva. El descubrimiento de que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal provoca analgesia, junto con el hecho de que ahí mismo y en la sustancia gelatinosa de Rolando de las astas posteriores de la médula, existen numerosas células que contienen encefalinas, ha dado origen a numerosas líneas de investigación que tratan de establecer un sistema endorfinérgico de modulación del dolor.

Experimentos sobre facilitación e inhibición de la respuesta al dolor

En los animales de laboratorio podemos medir dos aspectos del dolor. Uno de ellos se refiere a los cambios sinápticos en la vía aferente que tienen lugar cuando se realizan estimulaciones nociceptivas, y otro, a las respuestas eferentes, reflejas simples o conductuales más elaboradas que provocan las mismas estimulaciones. Puede existir una disociación entre la magnitud de la entrada aferente y la respuesta visible al dolor. Es más, ante una misma entrada repetida, la respuesta al dolor va a mostrar variaciones en dirección de la facilitación o la depresión, que, como veremos, dependen de cambios plásticos en los circuitos neuronales espinales o del trigémino.

En nuestro laboratorio se han estudiado las variaciones del umbral al dolor térmico cutáneo en el hombre (4), así como las características de la sensación dolorosa

sa y las respuestas a la estimulación de la pulpa dentaria en el hombre y en los animales (1). En ambos casos, el método empleado consistió en el registro de las respuestas centrales, ya fueran cambios electroencefalográficos o potenciales evocados, y la detección de las variaciones autonómicas, como la frecuencia cardiaca o la respuesta psicogalvánica, y el registro simultáneo de reflejos musculares que constituyen la parte más obvia de la respuesta al dolor. Estos experimentos hicieron posible establecer una relación de estas variables con la sensación subjetiva del dolor y su umbral (Fig. 1).

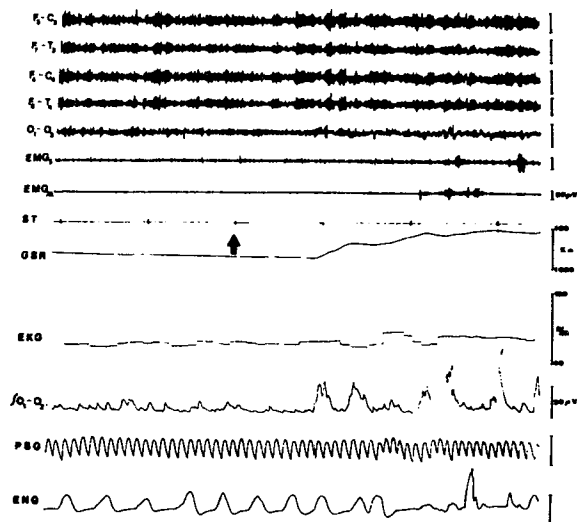


FIGURA 1. Trazo poligráfico durante la determinación del umbral al dolor en el hombre, mediante la aplicación de estímulos eléctricos de intensidad creciente, en la pulpa dental. Los cinco trazos superiores son el registro encefalográfico (EEG) en diferentes derivaciones de la clasificación 10-20 internacional. EMGs, electromiograma del músculo supraciliar; EMGm, electromiograma del músculo masetero; ST, artefacto del estímulo; GSR, respuesta galvánica de la piel; EKG, registro tacográfico del electrocardiograma; $J_{0_1} O_2$, integración de las frecuencias registradas en la derivación $O_1 - O_2$ del EEG; PSG, pletismograma; ENG, electropleumograma. La flecha indica el momento en que se aumenta la intensidad del estímulo. Los cambios que se pueden observar hacia la derecha del trazo en EMGs, EMGm, GSR, EKG y ENG, coinciden con el reporte subjetivo de la sensación dolorosa.

Cambios plásticos. El fenómeno de encendido (Kindling) como explicación de respuesta exagerada al dolor

La activación nociceptiva de la piel o la estimulación eléctrica de las fibras delta y C de pequeño calibre, producen descargas de las células de la capa V de Rexed en la médula espinal, que dan origen a los fascículos espinotalámicos. Además, la activación se propaga más allá del núcleo intermedio y llega a las astas ventrales (capas VI a IX de Rexed) dando origen a una respuesta polisináptica de las mononeuronas.

Con este modelo experimental hemos estado trabajando para dilucidar si existen cambios sinápticos a largo plazo y de larga duración en la médula espinal

tras la estimulación nociceptiva iterativa. Es bien conocido que el fenómeno de la potenciación posttetánica de los reflejos monosinápticos (PPT) (Lloyd, 9), puede producirse también en cadenas polisinápticas, al estimular aferentes cutáneos (15). Nosotros retomamos estos trabajos (3) con el objetivo de comprobar si al estimular aferentes medulares con la técnica empleada en el "encendido" (kindling) se produciría una facilitación o potenciación sináptica duradera,

El encendido de algunas estructuras cerebrales (la amígdala del lóbulo temporal, por ejemplo) da lugar a cambios permanentes en el SNC, que culminan con la aparición de crisis convulsivas generalizadas. Goddard (5) describió este interesante proceso, que consiste en la tetanización breve (1 segundo) con corrientes de muy baja intensidad $\pm 50 \mu A$, una vez cada 24 horas. Este autor observó que las primeras estimulaciones apenas producían respuestas EEG o conductuales, pero que al cabo de varios días (± 15 en la rata), las posdescargas en el EEG que se habían desarrollado paulatinamente, culminaban con actividad tónico-clónica generalizada, con su concomitante conductual.

Goddard llevó a cabo dos análisis de interés. Uno fue sobre el intervalo de las estimulaciones, con lo que encontró que a partir de 10 minutos puede obtenerse el fenómeno de encendido. El otro se refiere a la topografía del proceso en el SNC, y en él describió una serie de áreas o puntos negativos.

Al aplicar este tipo de estimulación tetanizante débil y espaciada (3 segundos cada 20 minutos) a los aferentes medulares que provocan respuestas polisinápticas ipsilaterales, encontramos que éstas aumentaban progresivamente, sobre todo, en sus componentes tardíos (de 6 a 10 msec.). Este aumento en las respuestas ante estimulaciones iguales es de larga duración y, además, la acumulación de la PPT se propaga a segmentos medulares en los que previamente la respuesta era mínima.

Los potenciales de campo registrados en las capas IV y V de Rexed mostraban también un aumento notable, así como un acortamiento de su latencia como consecuencia del encendido de la vía polisináptica.

Partiendo de la hipótesis mencionada, de que células encefalínérgicas inhibieran presinápticamente las fibras de nociceptores, administramos Naloxona después de haber estimulado los aferentes por largo tiempo. El resultado fue una notable y duradera potenciación de la acumulación de la PPT sobre la previamente establecida (Fig. 2).

En otras series de experimentos se ensayó el encendido de reflejos monosinápticos por estimulación eléctrica de los nervios gastrocnemio y tibial o de la raíz posterior seccionada. El resultado fue que también se encontró potenciación acumulada en estas sinapsis, reversible por la atropina en dosis altas (30-50 mg/kg), pero las respuestas monosinápticas no aumentaron posteriormente por la Naloxona.

El análisis unitario de células de las capas IV, V y VI mostró que la Naloxona aplicada por vía sistémica, sin haber realizado tetanizaciones previas en las vías aferentes, incrementaba la frecuencia de descarga de estas células ante choques simples al nervio sural.

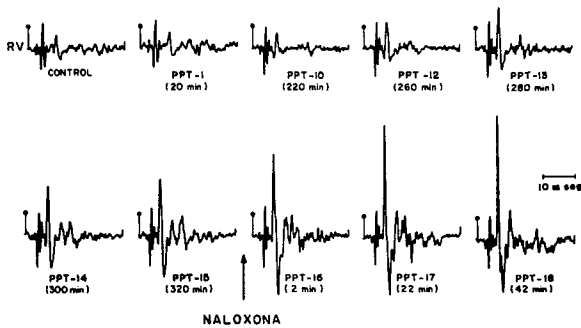


FIGURA 2. Evolución temporal del efecto acumulativo de la potenciación posttetánica repetida (PPT-1, 10, etc.) del nervio peroneo, sobre los reflejos mono y polisinápticos registrados en la raíz ventral (RV) de la médula espinal del gato. Nótese el incremento progresivo de la amplitud de los reflejos provocado por los PPT y la facilitación de este incremento al administrar una dosis de 0.4 mg/kg de Naloxona. Cada situación muestra el promedio de 8 reflejos.

Comentario

Parece fuera de duda que las células de la capa IV reciben principalmente aferentes A beta, mecanorreceptores de bajo umbral de los folículos pilosos y de la piel. Las neuronas de la lámina V responden con descargas prolongadas a los aferentes delta y C, de alto umbral. Wall (14) describió que la estimulación repetida con intervalos de 1 a 2 segundos, es seguida por una facilitación de estas descargas. En nuestros experimentos, con intervalos de 20 minutos, se demuestra que esta facilitación resulta en una potenciación sináptica a largo plazo, semejante a la que tiene lugar en el *kindling*. Es de particular interés el que la facilitación de la lámina V se trasmite a las motoneuronas del asta ventral, con el consiguiente aumento no solamente de la actividad refleja, sino también de la actividad espontánea recogida en la raíz anterior. Este hecho explica la contractura muscular que acompaña al dolor crónico.

Algunas modalidades de dolor clínico sorprenden por la desproporción entre el estímulo y la intensidad de la sensación y la respuesta. Tal sucede en la causalgia, en la que se observa que una laceración de un nervio periférico produce, unos días después del accidente, episodios de dolor sumamente intensos e insoportables.

La Naloxona, un antagonista de los opiáceos y de los opiáceos internos, aumenta la respuesta al dolor y también los reflejos polisinápticos no dolorosos de origen cutáneo. Como el efecto de la Naloxona se vuelve más intenso a medida que se estimulan por más tiempo los aferentes cutáneos, tanto de fibras beta como delta y C, se plantea la interesante hipótesis de

que el SNC presente un fenómeno de dependencia física ante los estímulos repetidos y espaciados, dependencia provocada por la activación intermitente de receptores a opiáceos endógenos, tanto postsinápticos en la lámina V, como presinápticos en el asta ventral. La Naloxona provocaría un síndrome de abstinencia inmediato al competir con la acción de las interneuronas encefalínérgicas, a nivel de las células efectoras.

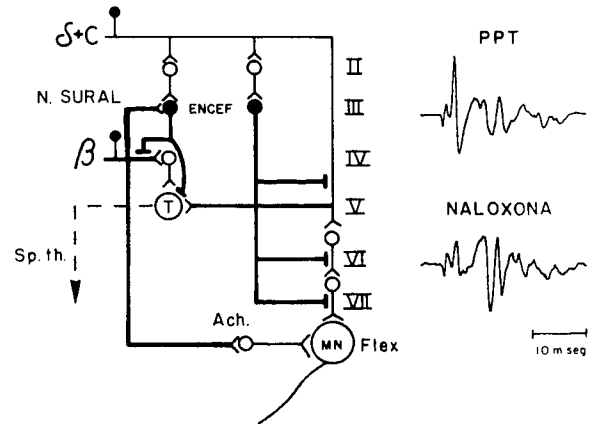


FIGURA 3. La parte izquierda de la figura muestra un esquema hipotético de los aferentes medulares y las conexiones sinápticas para la transmisión de la sensación dolorosa y la integración de las respuestas motoras al dolor. En este esquema se incluyen las neuronas encefalínérgicas (ENCEF) de la lámina III, descritas por Ruda (13), a las que llegan directamente las fibras beta. Se propone que estas neuronas tienen influencias inhibitorias pre y postsinápticas sobre las neuronas trasmisoras (T) del dolor hacia el haz espino talámico (Sp. th.) e influencias presinápticas inhibitorias sobre las células de las láminas VI y VII de Rexed, que transmiten los impulsos provenientes de las fibras delta y C hacia las motoneuronas (MN) flexoras (Flex), para producir el reflejo polisináptico. La parte derecha de la figura ilustra los reflejos promedio (N= 64) obtenidos después de una potenciación posttetánica (PPT) y después de la administración de Naloxona. Nótese que la Naloxona provoca el aumento específico de los componentes polisinápticos (tardíos) del reflejo medular.

En la figura 3 se muestra el dispositivo que proponemos, que es una ampliación del esquema de "compuerta" de Wall. Como puede observarse en los registros de la derecha, la potenciación posttetánica y el efecto potenciador de la Naloxona se ejercen sobre componentes diferentes de la respuesta refleja, por lo que se propone una acción presináptica inhibitoria de las células encefalínérgicas de la lámina III, que se extiende hasta las interneuronas que activan las motoneuronas de las láminas VI y VII. La facilitación y la acumulación de la potenciación posttetánica, resultado de la activación de las fibras 1a y beta, sería el resultado de un mecanismo colinérgico, con poca o ninguna modulación opioide.

1. CONDES-LARA M: Estimulación nociceptiva experimental. Tesis de licenciatura. Facultad de Psicología, UNAM. 144 pp, 1978.

2. CONDES-LARA M, CALVO JM, FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical sti-

- mulation. *Pain*, 11: 185-200, 1981.
3. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, CALVO JM, BARRAGAN LA, ALVARADO R, CONDES-LARA M: Kindling in the spinal cord: Differential effects on mono and polysynaptic reflexes and its modification by atropine and naloxone. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, Suppl. 36: 257-263, 1982.
 4. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, OSTROSKY F, CONDES M, ZAPATA A, SOLIS H, CONTRERAS CM: Umbral al dolor térmico cutáneo en el hombre; modificaciones producidas por la pirazolona. *Medicina Mex*, 1185: 367-374, 1974.
 5. GODDARD GV: Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 214, (3): 1020-1021, 1967.
 6. HARDY JD, WOLFF HG, GOODELL H: The pain threshold in man. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis*, 23: 1-15, 1943.
 7. HERNANDEZ-PEON R: Central mechanism controlling conduction along central sensory pathways. *Acta Neurol Lat Amer*, 1: 256-264, 1955.
 8. JESSELL TM, IVERSEN LL: Opiate analgesic inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature*, 268: 549-551, 1977.
 9. LLOYD DPC: Post-tetanic potentiation of response in monosynaptic pathways of the spinal cord. *J Gen Physiol*, 33: 147-170, 1949.
 10. MELZACK R, WALL PD: On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain*, 85: 331-356, 1962.
 11. MELZACK R, WALL PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150: 971-979, 1965.
 12. NOORDENBOS W: *Pain*. Elsevier Press. Amsterdam, 1959.
 13. RUDA MA: Opiates and pain pathways: Demonstration of enkephalin synapses on dorsal horn projection neurons. *Science*, 215: 1523-1524, 1982.
 14. WALL PD: The role of substantia gelatinosa as a gate control. En: Bonica JJ (Ed) *Pain*. Raven Press, 205-231, Nueva York, 1980.
 15. WILSON VJ: Post-tetanic potentiation of polysynaptic reflexes of the spinal cord. *J Gen Physiol*, 39: 197-206, 1955.
 16. WOLFF HG, GOODELL H: The relation of attitude and suggestion to the perception of and reaction to pain. *Res Publ Ass Nerv Ment Dis*, 23: 434-448, 1943.

Respuestas de la sección

**AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

1. E
2. B
3. C
4. A
5. D
6. A
7. B
8. D
9. D
10. A
11. E
12. D
13. C
14. E