

## Dolor y neurociencia

MANUEL VELASCO-SUÁREZ\*

*Un médico piensa con los conceptos a su alcance en su época y esa es la razón por la cual las teorías médicas han sido mágicas o religiosas, filosóficas o científicas.*

*Un médico ortodoxo de hoy, bien fundamentado con la ciencia actual, no podría "lanzar" las teorías de hoy, cual si fueran inmutables, sin exponerse a la condenación de nuestros herederos médicos después de algunos años... (Sigerist).*

Los conocimientos anatómicos y fisiológicos del sistema nervioso central y periférico, nos han permitido conocer las vías de entrada de los estímulos nociceptivos y las vías de salida de centros nerviosos donde parece "estructurarse" la sensación dolorosa. Sin embargo, podríamos pensar con Bergson, que si el cerebro es el recipiente contenedor de la mente, esta misma y el dolor parecen rebasar el vaso, como las olas del mar, en las tormentas, se derraman a veces más lejos de las playas...

Como neurocirujanos, pronto hemos aprendido que los modos simplistas de explicar los "caminos" del dolor y los procedimientos para su alivio, están muy lejos de la íntima realidad de esta pena, que sigue sufriendo la humanidad y que frecuentemente se convierte en materia filosófica.

El estudio científico del dolor ha ocupado la atención de anatomistas, fisiólogos, bioquímicos, anestesiólogos y neurocirujanos. Pero ante todo, ha consi-

tituido un problema diario para los médicos generales y con frecuencia ha tenido que ver con la filosofía y la política.

No es extraño por lo tanto, que aún haya puntos oscuros y confusión provocada por los distintos grupos de trabajo y los términos utilizados por cada uno de ellos.

Los biomédicos hablan de receptores y vías de conducción del dolor, de impulsos nerviosos, de tejido dañado, de cambios bioquímicos y factores congénitos. Entre los psicólogos y filósofos se habla de sufrimiento, incomodidad y culpa. Y por fin, dentro de la sociedad el dolor exige estrategias políticas encontradas con el hambre, la miseria y mil factores objetivos de patología social y salud pública, que son capaces de mover la subjetividad compensatoria del pueblo.

Ultimamente hasta las escuelas existencialistas hablan de tal o cual suprema mistificación positivista del dolor... como propiedad antropológica de la conciencia.

¿Querría esto decir que cogito, ergo sum, en el caso del dolor sería: "me duele, luego tengo con-

\* Académico numerario. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

ciencia de que existo" (?), con supremacía de la emoción sobre el pensamiento?

Quizá nada despierte tanta atención para la conciencia como el dolor, que es en realidad una sensación de características específicas, debida a un estímulo con algunos caracteres de intensidad en un (órgano) receptor apropiado. Sin embargo, para ser lo que es el dolor, requiere de su organización con la experiencia, pues se trata de una sensación con "significación" y "reacción" propias.

El médico y el investigador frecuentemente se expresan en un doble lenguaje cuando se refieren a "heridas dolorosas", y "reacción al estímulo doloroso" para poder relacionar la queja de los enfermos con la posible disfunción corporal y el significado "social" del dolor.

En efecto, el médico siente que su función primaria es aliviar el dolor y se sirve de él como síntoma fundamental para el diagnóstico y para buscar otros signos, que a través del dolor, le permitan tratar al enfermo y contrarrestar la enfermedad.

Es frecuente encontrar a pacientes físicamente saludables y que se quejan de dolor y hasta se comportan como "personas adoloridas". Su manejo apropiado frecuentemente podría ser más psicológico que físico y surgen aspectos del dolor donde parecería que poco cuenta la vía anatómica; y sin embargo, su organicidad no es desechable, porque podrían encontrar su explicación en la bioquímica y su elucidación en vías aminoérgicas y/o péptidérgicas, por ejemplo.

La importancia concedida a la intensidad del dolor está en relación con la modalidad y suficiencia del estímulo.

En la neurología clásica aprendemos que: "las terminaciones nerviosas para el dolor no responden selectivamente, sino a cualquier tipo de estímulo, que puede ser mecánico, químico o térmico, siempre que sea suficientemente intenso (Best & Taylor).

Al hablar de "terminaciones dolorosas", se está haciendo implicación de "receptores" por los que entra la estimulación nociceptiva y su conducción por el axón y fibras A-delta, épsilon y la supremacía de las C como las más rápidas en la conducción táctil, térmica y sobre todo dolorosa, que han hecho revisar los conceptos sherringtonianos de niveles en la estimulación y del condicionamiento reflejo (pavloviano) pseudoafectivo, con la evaluación analgésica de las drogas.

El indicador más significativo del dolor es la vocalización y ante la ausencia del informe verbal humano, los biólogos han catalogado el grito-queja como la respuesta "evocada" más importante de la percepción (estimulación). La vocalización —grito-alarido-chillido-queja—, como respuesta a una nocicepción eléctrica en animales intactos, continúa como una postdescarga después de que cesa la estimulación. Hay un reflejo medular por el estímulo, pero la postdescarga depende de la integridad del tálamo y desaparece como resultado de descerebración.

La evidencia de que la vocalización pseudoafectiva es un componente de la respuesta a la nocicepción, implicando la función talámica, es base para considerarla como el indicador más específico del dolor central. Las frecuentes actitudes aprehensivas y hasta agresivas con repetida vocalización, también la identifican con la reacción psíquica.

En un contexto más complejo, dividimos al dolor en agudo y crónico, en local o regional, en difuso o topográficamente sin localización y en periférico o central.

El uso de drogas para aliviar el dolor es tan antiguo como él mismo, y ya hace más de un siglo que usamos un potente analgésico no narcótico como la aspirina, sin saber a ciencia cierta cómo actúa (¿metabolitos de las prostaglandinas?).

El efecto antinociceptivo logrado por la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductual, hizo evidente la liberación de sustancias neuroendógenas de acción muy parecida a la morfina (endorfinas o encefalinas).

Los resultados antiálgicos del estímulo eléctrico en el cerebro medio, como la acción antinociceptiva de esas sustancias (polipéptidos) que fue posible "antagonizar" por medio de la naloxona, están permitiéndonos buscar nuevas hipótesis en la complejidad del dolor, sus mecanismos y posibles tratamientos.

La conmoción científica ocasionada por la amenazante revisión que ha provocado la neuroquímica, necesariamente está transformando el campo neurológico de muchos padecimientos, aun de los otrora exclusivos de la cirugía o de la psiquiatría. Estamos viviendo la alteración de muchos de los conceptos clásicos, entrando a la estructura casi molecular del dolor. Un nuevo entendimiento de las señales de "comunicación neuronal" con neurotransmisores, supone la presencia de receptores específicos para las endorfinas analgésicas.

Estos péptidos cerebrales actúan, unos como moduladores y otros como verdaderos transmisores neurohormonales, dentro del mismo pericario celular y especialmente en las terminaciones sinápticas. Estas sustancias pueden ser acumuladas y liberadas cuando son activadas por el dolor en campos muy específicos de las membranas pre y postsinápticas.

La neurociencia ha resistido la tentación de usar la terminología de los opiáceos exógenos, pero ha tenido que ceder ante la identificación de estos estereoisómeros neurógenos con los alcaloides del opio y el descubrimiento de la naloxona como su antagonista.

Los extractos de cerebro contienen estos pentapéptidos y también la glándula pituitaria, que puede convertir una beta-lipoproteína en una hormona de actividad morfínica, con intensa acción neuroléptica y antiálgica.

La teoría tradicional del dolor mantiene que los corpúsculos de Meissner serían para el tacto, los de Ruffini para el calor, los de Krause para el frío, y como hemos visto, las terminaciones nerviosas libres,

como receptores generan impulsos de dolor, que son conducidos por fibras A-delta y C a la sustancia gelatinosa y por el tracto espinotalámico, de la médula hasta un centro del dolor en el tálamo.

Melzack ha propuesto una teoría para explicar los mecanismos del dolor, en la que un sistema de *gate control* o de compuertas, modula la entrada sensorial desde la piel, antes de que se provoque la percepción dolorosa y su consecuente respuesta. Las fibras de conducción rápida y lenta en los nervios periféricos se activarían en mecanismo opuestos, junto con influencias centrales neurodescendentes, determinando la cantidad del impulso de entrada transmitido desde las fibras periféricas y las células de transmisión en el cuerno dorsal de la médula.

A estos conceptos biológicos debemos relacionar la dimensión física perceptual del estímulo con la eventual experiencia psicológica. Así la teoría de las compuertas supone un registro de selección somestésica, que considera dos problemas esenciales:

- 1) Cómo se codifica la información de las unidades fibroreceptoras cuando se aplica un estímulo doloroso;
- 2) Cómo las células centrales seleccionan o abstraen de esta información los elementos para proveer de cualidades sensitivas a la experiencia.

1. Los receptores somestésicos tienen propiedades fisiológicas especializadas para la transducción de estímulos cuyo rango particular depende de impulsos nerviosos, más que de modalidades específicas de información. Estos patrones serían determinados por los efectos del estímulo físico dentro de los límites del umbral receptor y el rango de la respuesta se encontraría en proporción con la propiedad fisiológica del "estímulo-respuesta" y su curva de adaptación.

2. Ciertos aspectos de los patrones de impulso temporal espacial producidos por la estimulación de la piel, pueden ser filtrados, presinápticamente, como función propia de las arborizaciones terminales, lo que querría decir que estas no necesariamente transmitirían fielmente todos y cada uno de los impulsos que les llegan del axón correspondiente. Un impulso continuado en alta frecuencia podría tener la oportunidad de penetrar en todo lo largo de su recorrido, hasta alcanzar su efecto una vez que llega a su terminal; en contraste, un impulso que se disloca y reduce, podría ser más fácilmente bloqueado en fibras de su vecindad antes de su terminación.

3. Las neuronas centrales pueden detectar algunas características del estímulo involucradas en los patrones del impulso por sus propiedades de umbral de excitación, sumación temporal y adaptación. Recuérdese que algunas de ellas pueden aumentar la descarga de estímulos térmicos, a veces convirtiéndola en nocicepción dolorosa.

4. Las células centrales pueden también detectar el estímulo, de acuerdo con los patrones del impulso llegado de los receptores cutáneos, como resultado de sus múltiples sistemas de conexión aferente (en

la sustancia gelatinosa) con actividad inhibitoria o efectos excitatorios; aferencias largas y cortas pueden penetrar en diferentes porciones del cuerno dorsal de la médula, con variables efectos en la polarización axonal (mediada por células de la sustancia gelatinosa), ya en vías centrales espinotalámicas especializadas, que desempeñarían su papel de información en el lemnisco medio por fibras A, vía tálamo.

Las sustancia gelatinosa funcionaría como un sistema de control de compuertas que modula la transmisión venida de fibras periféricas a las células T en la central de transmisión. Los patrones de aferencia en el sistema dorsal actuarían, por lo menos en parte, como una central que controla el disparo selectivo en el proceso cerebral que determina las propiedades moduladoras del sistema (*gate control*).

Las células T activarían los mecanismos neurales que comprenden la acción responsable del sistema para percibir y responder.

Esta teoría de interacción de sistemas neuronales, ahora podría complementarse con el descubrimiento de los péptidos endógenos, su acción como bloqueadores de la percepción dolorosa y su posible liberación por la estimulación eléctrica, transcutánea, de troncos nerviosos periféricos (ciático), espinal, de cordones posteriores o anteriores y del tálamo o centro cerebral.

Después de aceptar que hay un sistema receptor para la transducción del estímulo nociceptivo, que los mecanismos integrativos ocurren en el cuerno dorsal de la médula espinal, en la que muchas fibras ascendentes participan en la conducción y respuesta del estímulo doloroso, se está de acuerdo en que las fibras del tracto espinotalámico lateral, terminan en varios otros núcleos además del ventro-pósterolateral del tálamo y que muchas vías tálamo-corticales son divergentes y parecen llegar indistintamente a áreas primarias y secundarias de la corteza sensorial (S1 y S2); que el sistema límbico juega un papel muy significativo en la regulación de las reacciones al estímulo noxioso y que hay regiones corticales (orbitales y S2) que son notablemente más ricas en células que responden a estos estímulos.

Hay consenso general acerca de que la estimulación eléctrica del sistema nervioso humano es un medio neuroterapéutico aceptable para tratar una gran variedad de síndromes dolorosos, aun los más graves. Sin embargo, el criterio para la selección de los enfermos no sólo debe tomar en cuenta los factores físicos espaciales y temporales, sino los psicológicos y de personalidad. Tal vez sobre estas bases encuentren su explicación más racional los resultados mejores de la acupuntura.

La interacción informativa primaria a nivel de la sustancia gelatinosa puede ocurrir también entre el lemnisco medio y las proyecciones anterolaterales y los sistemas descendentes pueden modificar el proceso de información conducido por vías ascendentes.

Sin soslayar la importancia del sistema nervioso

autónomo y el endocrino en el dolor, aún quedaba floja la explicación de los efectos de la neuroestimulación eléctrica, la acupuntura y la farmacodinamia de drogas analgésicas, que empieza a encontrar apoyos en la bioquímica de los receptores, neurotransmisores y bloqueadores sinápticos.

Así como gracias al conocimiento de las vías catecolamínicas, han sido mejor conocidos y ampliados los circuitos y áreas cerebrales por cuya estimulación se producen respuestas gratas y sensaciones de placer y por excitación de sistemas dopaminérgicos se incrementa la agresividad y el descenso del ácido gamma-aminobutírico (GABA) favorece la epilepsia, estamos ya frente a otra posibilidad, en el entendimiento de los mecanismos intrínsecos del dolor, complementándolos en la perspectiva bioquímica del sistema nervioso.

### Péptidos cerebrales

Hughes, en Escocia (1975), aisló por primera vez del cerebro de un mamífero (puerco) una sustancia parecida a la morfina, que denominó encefalina. La identificó como mezcla de dos pentapéptidos, distinguidos por su radical terminal aminoácido carboxílico, que en uno es metionina y en el otro leucina.

Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - OH

Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu - OH

Identificados los morfomiméticos endógenos, se mapeó su localización; luego fue necesario conocer su bioquímica y su farmacología, la tendencia de sus propiedades narcoticoagónicas, su papel analgésico, y las posibilidades de dependencia. Están en "ebullición" el conocimiento del proceso de su biosíntesis y metabolismo, así como los efectos de su administración.

Además del interés por conocer la estructura molecular de estas sustancias cerebro-químicas, se está buscando el camino y la forma de utilizar sus señales de comunicación interneuronal.

¿Son realmente transmisores presinápticos?

¿Son liberados por activación eléctrica o viceversa?

¿Pueden potenciar o antagonizar los efectos de un estímulo sobre las fibras nerviosas?

¿Resolverán los aspectos pendientes y problemas del dolor?

¿Explicarán la forma en que obra la milenaria acupuntura china, reactualizada ahora con visos científicos?

Aparentemente localizado en las láminas 1 y 2 de la sustancia gelatinosa en la médula espinal, este péptido está contenido en las terminales nerviosas y su transporte axoplásmico puede ser bloqueado por la acción de la colchicina, que interrumpe su transmisión del cuerpo celular a las terminales axónicas.

Su concentración en el pericarion hace posible ver estas neuronas endorfinicas en la sustancia gelatinosa, con la ayuda del inmunoensayo, la histoquímica, la microscopía de fluorescencia y la electrónica.

Cuando los nervios sensitivos degeneran, por la

sección de sus raíces dorsales, los receptores opiáceos desaparecen.

Si las aferencias sensitivas liberan neurotransmisores excitatorios causales de dolor, encuentra base la hipótesis acerca de que la endorfina actuaría aliviando el dolor, bloqueando la liberación de dichos neurotransmisores vía inhibición presináptica.

La sensación dolorosa sería conducida al través de fibras aferentes amielínicas (?) en la médula espinal, que contienen la sustancia P, un decapeptido neurotransmisor, dependiente del ión calcio, en respuesta a la despolarización causada por el ión potasio y su inhibición sería realizada por opiáceos endógenos.

En el cerebro las beta-endorfinas son abundantes en los núcleos del rafe, por cuyo estímulo ha sido posible producir analgesia y en el locus coeruleus donde, a diferencia de la médula espinal, la encefalina no parece estar contenida en pequeñas neuronas sino en largas vías, ligadas a los núcleos parabraquiales del tallo cerebral.

Las estructuras más relacionadas con estos opiáceos parecen ser la amígdala, el hipotálamo y especialmente el *globus pallidus*, cuya sobreactividad puede producir también rigidez y temblor parkinsoniforme, lo que supone su interacción química con el núcleo caudado. El estímulo eléctrico en la sustancia gris periacueductual incrementa la producción de metionino-encefalina, induciendo analgesia. En el núcleo dorsomediano de tálamo, no tiene efectos analgésicos y sí favorece la producción de mioclonias intermitentes y convulsiones. ¿Querria esto decirnos que en ambos fenómenos están mediando los receptores opiáceos localizados en diferentes regiones cerebrales y que deben abrirnos nuevas perspectivas entre el dolor y la epilepsia, el sueño y la vigilia...?

La localización cerebral, revelada por métodos histoquímicos, no es fija, ya que esta íntimamente relacionada con los procesos de aprendizaje y conocimiento del espacio intra y extracorpóreo. Así, la localización de la percepción dolorosa debe alterarse con el enriquecimiento individual de la experiencia sensorial. La "imagen del dolor" no es estática y está en función de los atributos plásticos del cerebro, mientras sea capaz de aprender a reaccionar frente a condiciones patológicas. El campo entero de la percepción del estímulo doloroso es intracorporal. Sin embargo, el dolor ha tenido un gran significado en la evolución y para la sobrevivencia como factor de alarma ante el peligro de daño y destrucción, por causas extracorpóreas. La analgesia normal representa la "asimbolia para el dolor" y puede ser "indiferencia congénita" o hiposensibilidad, que ocurre en 3 por ciento de la población, sin localización anatómica.

El cerebro, como gran central de la conciencia, ahora más complicada que ayer, vuelve a plantearnos el problema del *sensorium communis* de Aristóteles y Platón, exigiendo la reinterpretación de antiguas ideas, en términos de nuevos conocimientos como frutos de la neurociencia.