

Introducción

Hoy en día el dolor representa el principal enemigo a combatir por parte de la ciencia y la medicina; a diferencia de otras épocas en las que impedir la muerte a toda costa se consideraba más importante, el concepto de vida digna y de muerte digna que manejamos actualmente enfoca nuestros esfuerzos principalmente contra el dolor y la discapacidad. Sin embargo, aún así, frecuentemente sigue siendo frustrante el resultado de nuestros esfuerzos terapéuticos; esto posiblemente derivado de la imposibilidad de separar los diferentes fenómenos constitutivos del dolor que incluyen alteraciones orgánicas, ambientales y psicológicas. El dolor es un síntoma y a veces una enfermedad de origen multifactorial, a este síntoma que hasta ahora es por definición puramente subjetivo, la ciencia está tratando de volverlo un signo, es decir de hacerlo objetivo, con este fin se trabaja incesantemente en la búsqueda de nuevos y mejores métodos diagnósticos que nos permitan acceder a la información en el sistema nervioso que media la información dolorosa, tener esa información nos permitiría “ver” en realidad el dolor en su verdadera magnitud. Lamentablemente, aunque la tecnología nos presenta ahora halagadoras posibilidades en este sentido, estamos todavía distantes en la práctica clínica diaria de lograr este objetivo. En este capítulo nos limitaremos a presentar al lector una visión global de los métodos disponibles para el diagnóstico del dolor neuropático el cual se produce por daño del sistema nervioso en cualquier parte de la vía (nervio periférico, ganglio de la raíz dorsal o raíz dorsal o directamente el sistema nervioso central) (Figura 1.) Estos síndromes comprenden una combinación compleja de síntomas negativos o déficit sensitivos, tales como pérdida total o parcial de la sensación, y síntomas positivos como disestesias, parestesias y dolor.

Presentaremos los métodos en neurofisiología que nos proporcionan una visión indirecta de la actividad eléctrica neuronal y muscular y concluiremos con los estudios imagenológicos y funcionales que muestran las lesiones estructurales permitiéndonos además determinar su significancia en el dolor que el paciente siente.

El dolor es una experiencia personal que se ve afectada por los mecanismos neuropsicológicos de cada paciente. Hoy día es posible analizar, cualificar y cuantificar la actividad multifocal de la conciencia humana cerebral durante el dolor o ante situaciones fuertes que evoquen dolor, lo que se ha hecho básicamente es tratar de correlacionar los cambios en la actividad cerebral o de la neurona periférica con el reporte de las experiencias personales, midiendo de esta forma los procesos

sinápticos que se presentan cuando se experimenta dolor. De todas formas aún no se ha entendido completamente cuáles son los cambios neurofisiológicos o cómo son generados, pero estos estudios que hasta el momento se han desarrollado son un gran paso para entendimientos futuros sobre el tema.

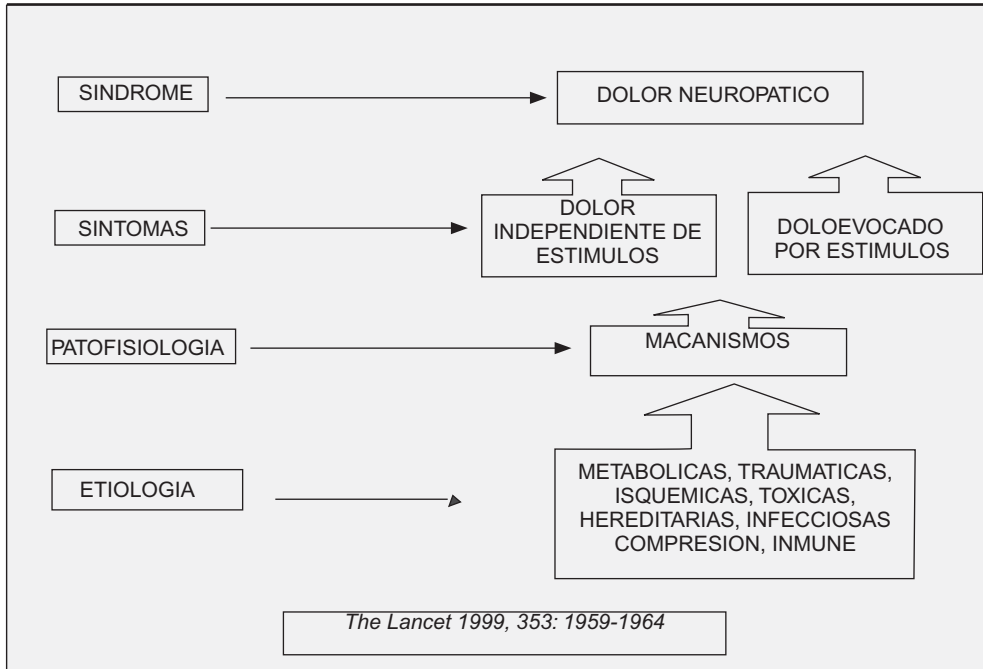


Figura 1. Etiología, mecanismos y síntomas de dolor neuropático neuropático

Fisiopatología

Como es sabido el dolor neuropático es causado en algunas ocasiones por compresión o lesión establecida de uno o varios de estos componentes de la unidad motora, en particular de la fibra nerviosa. El dolor puede presentarse (independientemente de cual sea la causa de la lesión) cuando se han perdido fibras aferentes (sensitivas) que debían llevar información hacia el asta posterior; al perder estas aferencias se inicia un proceso de reorganización en la estructura de las neuronas sensitivas en el cordón espinal, tálamo y corteza cerebral, todos estos cambios generados además por la acción de múltiples factores como influencias externas o variables inmunes, endocrinas y autonómicas, (neuromatrix) (Figura 2).

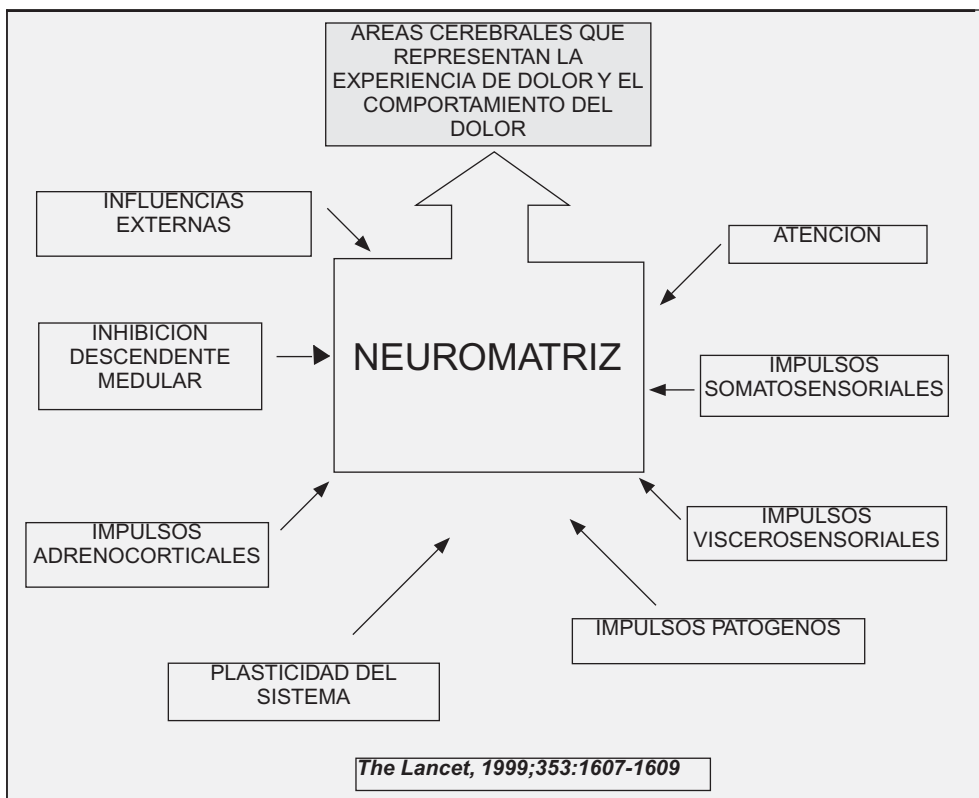


Figura 2.

Esta reorganización que puede llevar a un desequilibrio entre los circuitos inhibitorios y excitatorios de esa porción medular puede establecer conexiones entre neuronas que normalmente no debían enviar información de dolor hacia el resto del sistema nervioso central. En este caso, neuronas que debían conducir información táctil, térmica o propioceptiva comienzan a conducir información de dolor (alodinia) o a mezclar esta información de manera caótica desembocando de todos modos en percepción de fenómenos desagradables no propiamente dolorosos (disestesias y parestesias). Las manifestaciones clínicas correspondientes a esta alteración medular son denominadas **dolor por deaferentación**. Por otro lado, las lesiones sobre raíces nerviosas y nervios periféricos pueden producir conexiones neuronales (axonales) anormales directamente en el sitio de la lesión, el daño en la mielina puede generar conexiones latero laterales entre axones que normalmente no intercambian información, estas conexiones que pueden ser transitorias o permanentes se denominan **efapsis**. También, cuando los axones son seccionados inician un proceso de regeneración activa que en el caso de equivocarse la vía de regeneración conlleva a lo que se denomina **reinervación aberrante**, es decir que el axón termina conectado a un sitio diferente al que originalmente le correspondía resultando en que la información sea mal interpretada (tacto como dolor, un espasmo muscular reflejo anormal, una respuesta autonómica inadecuada

o persistente). Si los axones no encuentran vía de tejido conectivo para regenerar porque ésta ha sido destruida entonces crecen enrollándose sobre sí mismos y mezclándose sin sentido formando en el muñón del nervio lesionado los **neuromas** dentro de los cuales también se pueden establecer conexiones anormales que generen dolor neuropático. Dentro de este contexto fisiopatológico podremos analizar de manera muy concreta cuál puede ser la utilidad, en dolor neuropático, de un estudio diagnóstico dado.

Electromiografía y velocidades de conducción nerviosa

La electromiografía y las velocidades de conducción nerviosa son dos métodos diagnósticos distintos que se combinan para obtener información sobre el estado de cada uno de los componentes de la **unidad motora**; se define como unidad motora a la unidad funcional más pequeña capaz de actuar individualmente en el sistema nervioso periférico y está constituida por una neurona motora alfa (asta anterior), su axón y todas las fibras musculares extrafusales inervadas por este axón. Existen tres tipos de unidades motoras de acuerdo con su velocidad de contracción y a su fatigabilidad. Son estos diferentes componentes de la unidad motora los que pueden ser evaluados con los métodos diagnósticos neurofisiológicos a saber: la electromiografía evalúa la actividad eléctrica de un músculo dado y las velocidades de conducción evalúan exactamente eso, la velocidad de conducción del conjunto de axones que componen un nervio dado y la amplitud del potencial que son capaces de producir dichos axones.

La electromiografía colocando electrodos sobre la piel en lo que se denomina electromiografía de superficie el cual no es doloroso, sin embargo se prefiere en general la electromiografía con el electrodos de aguja que se insertan dentro del músculo porque registran con mayor fidelidad la actividad eléctrica muscular. Se evalúan tres situaciones generales: La actividad del músculo en reposo, la cual normalmente consiste solo en una mínima actividad al insertar la aguja (actividad de inserción), es decir que lo esperado es que el músculo en reposo se encuentre en silencio. Cuando el músculo presenta actividad en reposo se puede deber principalmente a inflamación (miositis) o a denervación por pérdida del comando neuronal sobre el músculo y la activación consecuyente caótica y espontánea de la fibra muscular (como se ve, por ejemplo, en las fasciculaciones características de las lesiones del sistema nervioso periférico) información que como es obvio nos documenta daño axonal y nos permite delimitar el miotoma afectado en los casos de dolor neuropático.

La actividad del músculo durante la contracción mínima, la cual se registra pidiéndole al paciente que contraiga levemente el músculo, en este momento se observa la morfología de los potenciales de acción obtenidos teniendo en cuenta la cantidad de fases (normalmente son bi o trifásicos), la duración y la amplitud. Con estos datos se puede determinar fundamentalmente si hay reinervación lo que en el caso del dolor neuropático es importante pues nos permite evaluar el estado evolutivo de una lesión dada.

La actividad del músculo durante una contracción máxima que se obtiene

pidiéndole al paciente que contraiga con máxima fuerza el músculo examinado. Esto fundamentalmente busca observar la sumatoria del mayor número posible de potenciales de acción de unidad motora. Se pueden encontrar tres tipos de patrones de reclutamiento; el patrón de reclutamiento lleno y de adecuada amplitud lo que es normal, el patrón de reclutamiento disperso y de gran amplitud que indica pocos potenciales (perdida de unidades motoras es decir de somas neuronales o axones) pero de mayor tamaño (reinervación con unidades que tienen mayor número de fibras musculares a su cargo) que se denomina patrón neuropático, y el patrón de reclutamiento lleno pero de baja amplitud (que indica que aunque hay un número adecuado de unidades motoras la fibra muscular está lesionada) que se denomina patrón miopático.

Las velocidades de conducción nerviosa pueden ser motoras o sensitivas, las motoras se realizan colocando electrodos sobre la piel que recubre alguno de los músculos inervados por un nervio y realizando estímulos eléctricos sobre la piel que recubre el trayecto de los nervios en sí mismos, en general se utilizan dos sitios de estimulación, uno proximal y uno distal de manera que se puede medir la distancia que hay entre el sitio de estimulación proximal y el sitio de estimulación distal. La estimulación produce contracción del músculo inervado, el tiempo que transcurre entre un estímulo sobre el nervio y la consecuente contracción muscular depende por supuesto de la velocidad de conducción del nervio y se denomina **latencia**. Como es lógico la latencia proximal es más prolongada que la distal, así que restando el tiempo de latencia distal del tiempo de latencia proximal se obtiene el tiempo que se demora un impulso entre el sitio de estimulación proximal hasta el sitio de estimulación distal. En otras palabras, usando la distancia que hay entre el sitio de estimulación proximal y el distal, y sabiendo el tiempo que se demora un estímulo en recorrer esa distancia entonces se tiene la velocidad de conducción del nervio en cuestión, la cual puede ser comparada con las tablas preestablecidas que predicen la velocidad esperada para ese nervio, si la velocidad es menor de lo esperado entonces esta lentificación de la conducción indica un daño mielínico. Por otro lado, también podemos evaluar la amplitud del potencial registrado sobre el músculo (potencial de acción motor compuesto) el cual en caso de estar disminuido indica daño axonal.

Las velocidades de conducción sensitivas se realizan de manera similar pero el registro del potencial sensitivo debe realizarse sobre la piel que recubre el nervio mismo y no sobre el músculo como en las velocidades motoras.

Con todos estos datos podemos saber entonces qué nervios están afectados (mononeuropatía, mononeuropatía múltiple o polineuropatía), sabemos si el daño es axonal o mielínico, y sabemos si el compromiso es motor y/o sensitivo. En el caso de que se encuentren signos de denervación en la electromiografía pero que las velocidades de conducción se encuentren normales seguramente estamos ante un daño proximal (somático o radicular). Esta información es muy útil para determinar si el dolor neuropático se correlaciona con un daño nervioso o radicular, y si existe un proceso de reinervación; lamentablemente, en algunas ocasiones puede presentarse dolor neuropático asociado a daño sutil de las fibras no mielinizadas de un nervio el cual no puede ser adecuadamente documentado por estos exámenes. En estos casos la microneurografía puede aportarnos

información adicional.

La microneurografía

En el caso del dolor neuropático se hace mención especial de la microneurografía, un estudio encaminado a determinar la actividad de las fibras delgadas no mielinizadas (como las fibras C que transportan la información de dolor crónico) y de las fibras autonómicas. Este método se aplica aún principalmente en investigación, sin embargo es el mayor acercamiento que tenemos hacia la fisiopatología del dolor neuropático. Se utiliza un microelectrodo de aguja con un diámetro aproximado de 200 micrometrías el cual se inserta entre las fibras de un nervio y se manipula con el objetivo de obtener registros de unidades sensitivas aisladas. Esto ha permitido determinar el umbral, la actividad refleja y la respuesta a estímulos de una fibra C. Este método permite detectar, por ejemplo, la actividad evocada en las fibras C por el movimiento de la muñeca en un paciente con síndrome de túnel del carpo (por ejemplo durante la maniobra de Phalen), actividad que se correlaciona en los estudios con la sensación dolorosa que refiere el paciente. Igualmente es posible detectar la hiperexcitabilidad y la actividad espontánea o exagerada ante estímulos táctiles en pacientes con alodinia (como algunos pacientes con neuropatía diabética dolorosa). De la misma manera documentar la disminución en el umbral de despolarización que indica sensibilización de las fibras C. Lo más impactante de estos hallazgos como se ha dicho previamente, es la correlación que existe entre los síntomas dolorosos referidos por el paciente y los hallazgos neurofisiológicos, lo que nos sugiere que en realidad estamos ante un método capaz de objetivar la sensación dolorosa.

Los potenciales evocados

Los potenciales evocados son un grupo de pruebas bastante usados en la clínica para determinar objetivamente el daño en las vías nerviosas largas o para determinar el grado de madurez en las mismas (debido a que el proceso de mielinización de estas vías se extiende bastante después del nacimiento). El método es fácil de entender pues, como su nombre lo dice, consiste fundamentalmente en realizar un estímulo en el sitio de origen de la vía y registrarlo al final de la misma después de que ha recorrido múltiples circuitos y estructuras neuronales donde se analiza información. Los potenciales pueden ser evocados con estímulos sensoriales (aférentes) como en el caso de los potenciales visuales, auditivos y somatosensoriales, los cuales se registran todos sobre áreas del cuero cabelludo que recubren o están cerca de las áreas de la corteza a donde debe llegar un estímulo dado para ser analizado (por ejemplo la región occipital es el sitio de registro de los potenciales evocados visuales). También pueden evocarse potenciales motores (eferentes) al realizar un estímulo magnético sobre la corteza cerebral (el cual puede ser transcraneal pues los campos magnéticos atraviesan las estructuras óseas) y registrando la contracción muscular al final de la vía motora en el sitio correspondiente al área del homúnculo motor que se estimula. En el caso del

dolor neuropático es usual que deba documentarse lesión de la vía aferente del trigémino, de la vía aferente sensitiva de los cordones posteriores, y de la vía eferente motora piramidal. Describiremos de manera general los métodos que podemos utilizar.

Los potenciales evocados somatosensoriales se implementan realizando un estímulo eléctrico sobre un nervio periférico, generalmente un nervio mixto (con fibras sensitivas y fibras motoras) como el nervio tibial posterior y registrando la respuesta obtenida sobre el cuero cabelludo que corresponde con áreas de la corteza asociadas con la discriminación sensitiva. El método globalmente estimula primordialmente un gran número de fibras gruesas lo que hace que la respuesta obtenida indique fundamentalmente el estado de los cordones posteriores (tacto y propiocepción); como se estimula un nervio periférico es posible también hacer un registro preliminar sobre la piel que recubre estructuras del sistema nervioso periférico como son los plejos nerviosos y las raíces, sin que esto signifique que se deje de registrar la respuesta final en la corteza. Midiendo la latencia de la respuesta obtenida en la periferia y la latencia obtenida la corteza se puede determinar si una prolongación anormal se debe a alteración periférica y/o central, lo que es de gran ayuda en el caso del dolor neuropático. Sin embargo, este método no permite evaluar las fibras delgadas que llevan información sobre dolor y temperatura, razón por la cual, se han diseñado técnicas realizando estímulos térmicos y no eléctricos. Esto suele ser dispendioso por la baja amplitud de la respuesta obtenida pero es un acercamiento diagnóstico al estado de las fibras delgadas. Otras formas de optimizar el diagnóstico topográfico con potenciales evocados somatosensoriales pueden ser la **estimulación de un nervio cutáneo** como el nervio fémorocutáneo o el nervio antebraquial cutáneo los cuales pueden ser estudiados mejor por potenciales evocados que por medición de velocidades de conducción. **La estimulación por dermatomas**, que busca diagnosticar lesiones radiculares específicas y que está bien validada para las raíces L5 y S1 e igualmente se han usado para el diagnóstico de afecciones del nervio trigémino. **La estimulación de puntos motores**, que se realiza con electrodos de aguja insertados en los puntos motores de músculos proximales y busca también determinar lesiones radiculares que no se hacen evidentes debido a que la estimulación distal tiene rangos de normalidad muy amplios. **La estimulación paraespinal** a niveles secuenciales ascendentes permite determinar con aceptable precisión el nivel de una lesión medular. En conclusión, como se puede notar dependiendo de la técnica los potenciales evocados somatosensoriales pueden ayudar en el diagnóstico de lesiones de nervios específicos, en plejopatías, en radiculopatías, en lesiones medulares, en lesiones talámicas y en lesiones hemisféricas que comprometen el lóbulo parietal.

Los potenciales evocados motores se realizan colocando un estímulo electromagnético transcraneal sobre el homúnculo motor lo que permite obtener y registrar actividad motora en un músculo determinado. Su utilidad clara es el estudio de posibles lesiones de la vía piramidal como puede ocurrir en compresiones medulares anteriores sobre todo en espondilosis cervical.

Soporte fisiológico de la imagen del dolor

Las imágenes que se producen al visualizar el dolor son el resultado de respuestas fisiológicas de la actividad sináptica de poblaciones neuronales determinadas. La estrecha relación entre la liberación del neurotransmisor sináptico, su captación y la utilización de la glucosa son las bases fisiológicas de los estudios de imagen de la actividad metabólica, así como los cambios en el flujo sanguíneo cerebral como ocurre en los estudios de la tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT). También se ha determinado que algunos sensores y cámaras ópticas pueden detectar cambios en la reflectancia de diferentes ondas de luz como resultado de respuesta de algunas poblaciones neuronales a diferentes estímulos o condiciones fisiológicas, estas señales se detectan a través de la imagen óptica intrínseca acerca de la cual profundizaremos más adelante. Cuando una población de neuronas activas usan oxígeno, la oxihemoglobina es convertida localmente en deoxihemoglobina, esto ocurre en un lapso de dos segundos aproximadamente, durante el cual ocurre una respuesta microvascular importante, con aumento de los niveles de oxihemoglobina y rápido incremento de la relación oxihemoglobina/deoxihemoglobina, estas dos formas de hemoglobina son diferentes en las señales de la resonancia magnética, detectándose una diferencia importante en las dos señales; esta señal es la base de la imagen de la resonancia magnética funcional en el cerebro (Figura 4).

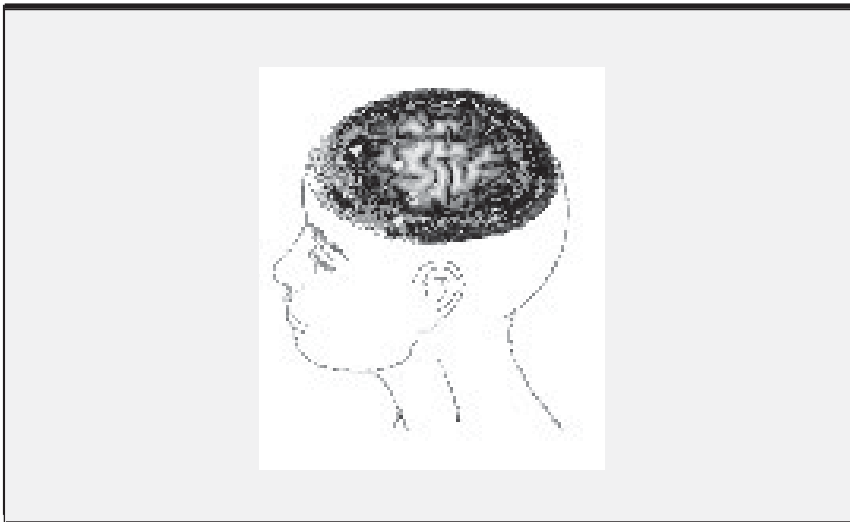


Figura 4. Imagen de Resonancia Magnética Funcional en paciente con dolor neuropático en mano derecha que evidencia un aumento en la señal en área premotora (flechas blancas)

Estos estudios de todas maneras aún no son capaces de explicar cómo cada una de estas poblaciones neuronales contribuyen a una o más respuestas nociceptivas y cómo se produce su interacción para producir finalmente dolor; para esto se requiere un método que permita un análisis conjunto del comportamiento conciente

y la actividad de múltiples poblaciones de neuronas. Es casi imposible relacionar eventos comportamentales con cambios en el flujo sanguíneo cerebral, en algunos casos, el evento comportamental de interés puede ser una respuesta autonómica como un incremento en la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca o la actividad seudomotora; en otros se experimenta reflejos somáticos, movimientos voluntarios o procesos cognitivos, esto se puede explicar por una o varias estructuras o vías que se activan por estímulos nociceptivos. La imagen funcional cerebral también permite el análisis simultáneo de los efectos de procesos cognitivos, tales como un efecto placebo, drogas, hipnosis, contra-estimulación o lesiones focales sobre actividad evocada nociceptivamente y dolor.

A continuación vamos a revisar los métodos que están descritos en la literatura y que de alguna manera han ayudado a entender y manejar mejor el dolor neuropático. La mayoría de los estudios se refieren a la habilidad de crear una imagen del proceso neurofisiológico central del dolor usualmente con una duración muy corta de segundos, pero suficiente para localizar áreas específicas activas durante el evento. Existen algunos eventos que duran solo algunos milisegundos, insuficientes para ser registrados, pero con la magneto-encefalografía hoy día es posible localizarlos de forma precisa en algún área cerebral.

Tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón unico (SPECT)

El PET y el SPECT son capaces de medir varios índices fisiológicos y neuroquímicos de la función cerebral. Son técnicas de medicina nuclear disponibles desde hace aproximadamente 20 años. En 1985 se introdujo una nueva molécula HMPAO (hexametilpropelin-amino-oxima) que es una amina lipofílica capaz de fijarse al cerebro al transformarse en otras sustancias no lipofílicas que además puede ser marcada con tecnecio, lo cual es una gran ventaja pues su distribución en el tejido sanguíneo cerebral es igual al flujo sanguíneo en las diferentes regiones del cerebro; en años posteriores se han desarrollado otras moléculas que también se pueden marcar con tecnecio, la más conocida es el Tc99m ECD (etil cisteinato dímero).

Solo hasta los 90 estas técnicas mostraron una nueva perspectiva en el estudio del dolor, aumentando los conocimientos que ya se tenían de los mecanismos electrofisiológicos y moleculares de la transducción de estímulos nocivos en la actividad neuronal y la modulación de esta actividad por factores exógenos y endógenos. Estas señales nociceptivas periféricas se transforman en un patrón de actividad nerviosa central que va más allá de la experiencia consciente de dolor en los humanos. Estas técnicas han ofrecido la oportunidad de ver cómo trabaja el cerebro humano, y complementan técnicas como el electroencefalograma que solo puede detectar cambios en la actividad eléctrica de la superficie craneal.

Los estudios de PET usualmente comparan directamente la condición de actividad con la condición basal, en el caso del dolor comparan condiciones dolorosas con condiciones no dolorosas, observando una actividad cerebral aislada con dolor; sin embargo, se ha visto que variaciones en las condiciones basales

pueden llevar a malas interpretaciones del estudio, la activación del estudio solo soporta de manera indirecta la participación de un área en el proceso, pero hay que tener en cuenta que esta área no necesariamente está relacionada con el estímulo doloroso. También hay que tener en cuenta que estos estudios presentan falsos negativos y llevan a malas interpretaciones, este problema se puede deber al desconocimiento exacto de los mecanismos específicos que relacionan el flujo sanguíneo cerebral y la actividad neuronal, una relativamente pobre resolución espaciotemporal y otras dificultades técnicas del procedimiento. Por último por las limitaciones del método en detectar pequeños cambios en la actividad cerebral, de esta manera el hecho que no se vea actividad en determinada área cerebral no indica que ésta área no este comprometida en el proceso estudiado.

Los primeros estudios sobre la localización de dolor demostraron que el tálamo estaba muy involucrado en la percepción de estímulos somatosensitivos y en los aspectos emocionales relacionados con el dolor, pues se aumenta su actividad cuando se experimenta dolor. También se ha planteado la idea ,ahora poco soportada, de que la corteza tiene una pequeña participación en la experiencia de dolor, se han hecho estudios de estimulación eléctrica de la corteza somatosensorial de pacientes despiertos que van a ser llevados a cirugía para la resección de tejido cerebral epileptiforme y que al ser estimulados en algunas áreas específicas pueden experimentar dolor, estos hallazgos han permitido usar esta técnica para localizar áreas cerebrales para su resección y de esta forma aliviar el dolor en casos severos. Los estudios con PET han permitido corroborar que la corteza está necesariamente relacionada con la experiencia de dolor. Se han realizado estudios que comparan la actividad cerebral en respuesta a estímulos térmicos dolorosos y la estimulación no dolorosa, evidenciando un aumento en el flujo sanguíneo cerebral durante el dolor en la corteza cingulada anterior, en el área somatosensorial primaria S1 y en el opérculo parietal en la región de la corteza somatosensorial secundaria S2. Estos sitios se activaron en el hemisferio contralateral al sitio del estímulo, en estudios iniciales no se evidenció una franca actividad talámica pero en estudios posteriores se observó activación talámica durante el dolor, estudios posteriores adicionaron la ínsula a este listado de sitios activos durante el dolor, y se ha demostrado que esta área del cerebro no solo se asocia con respuesta al estímulo nociceptivo sino también a respuestas emocionales a estímulos potencialmente dolorosos y funciones autonómicas relacionadas probablemente con el dolor. También se han visto relacionadas de manera menos importante otras áreas de la corteza con el dolor, se ha observado activación de las áreas premotora y motora suplementaria y ocasionalmente también en la corteza prefrontal y parietal postero-lateral. Esporádicamente se ha reportado disminución en el flujo sanguíneo cerebral en la corteza occipital, temporal, parietal medial y prefrontal, mientras que la actividad subcortical siempre se ha reportado en el tálamo. Otros sitios relacionados han sido los ganglios basales lo que ha llevado a malas interpretaciones, y sitios como el hipotálamo y el tallo cerebral pues contienen núcleos que responden a estímulos nocivos, pero estos sitios no se pueden determinar exactamente con el PET por la resolución espacial limitada del estudio (Figura 3).

No hay que olvidar que el concepto de dolor tiene múltiples facetas, pues es una experiencia subjetiva que incluye dimensiones sensitivas y afectivas. Las

dimensiones sensitivas se refieren a la cualidad, intensidad y dinámicas espacio-temporales de la experiencia dolorosa; mientras que la dimensión afectiva tiene dos subdivisiones: un afecto primario relacionado con la experiencia inmediata no placentera del dolor y un afecto secundario referido a una emoción asociada con una evaluación más elaborada de lo que significa el dolor y sus consecuencias.

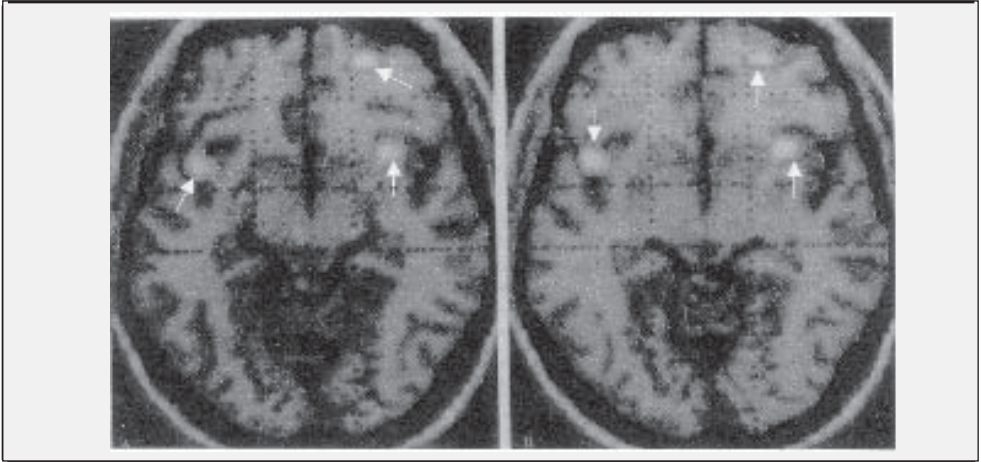


Figura 3. Imagen de PET (flechas blancas) que muestra inactivación específica del cíngulo anterior y la corteza frontal en un paciente con dolor.

Neurology.1999; 52: 1522.

Estas dimensiones afectivas podrían ser distinguidas de la dimensión sensitiva del dolor, se han hecho múltiples estudios intentando realizar esta separación investigando emociones negativas relacionadas con experiencias no dolorosas como el miedo por ejemplo, y se ha encontrado que no solo muchas de las regiones corticales relacionadas con la experiencia sensorial de dolor están involucradas sino también se activan áreas diferentes como áreas corticales fronto-límbicas, permitiendo demostrar que el dolor tiene una representación multidimensional que se ve afectada cuando se presenta la reorganización en el dolor neuropático. También se ha demostrado por medio de estos estudios que estas áreas difieren en su activación según la intensidad del dolor que experimente el paciente.

Los estudios de imagen cerebral funcional en dolor experimental han llevado a un mejor entendimiento sobre las áreas corticales que representan el dolor y sus diferentes estados, el limitante mayor de estos estudios es la inhabilidad de especificar el mecanismo causal que está comprometido en los cambios centrales que se observan. La actividad cerebral anormal observada en estudios de dolor patológico refleja de alguna manera los cambios ocurridos en diferentes niveles del neuroaxis o los cambios de la actividad neuronal involucrados en los mecanismos cerebrales o mejor aún ambos .De cualquier forma estos estudios de imágenes funcionales lo que revelan son los cambios ocurridos en áreas específicas involucradas en estados de dolor patológico en los humanos.

En dolor neuropático también se ha usado esta técnica para su estudio,

determinando los cambios en el procesamiento del dolor, hay que destacar que no ha sido fácil realizar estos estudio pues las poblaciones susceptibles del estudio son muy reducidas. En uno de estos estudios en pacientes con dolor neuropático se ha descrito una disminución unilateral de la actividad talámica , en otro estudio se encontró no sólo la disminución en la actividad talámica sino también un incremento en áreas corticales relacionadas con el dolor como la corteza cingulada anterior y la corteza insular. Algunos estudios sugieren que la alodinia relacionada con el dolor neuropático tiene un proceso diferente en la corteza cerebral, especialmente en la corteza cingulada anterior, donde se presenta una mayor activación cuando se experimenta alodinia en dolor neuropático.

Por otra parte los estudios de PET y SPECT también se han usado para estudiar la respuesta de algunos pacientes a los tratamientos analgésicos como la analgesia opioídea y la respuesta que presentan a este tratamiento áreas corticales como la corteza cingulada anterior y algunos núcleos talámicos. De la misma forma se ha podido estudiar la respuesta a las intervenciones psicológicas en estos pacientes y se ha encontrado una modulación especialmente en regiones de procesamiento sensitivo de la corteza S1 y S2 y también algunos cambios en la corteza cingulada anterior.

Resonancia magnética funcional

La resonancia magnética permite obtener información sobre la función cerebral no midiendo directamente la actividad cerebral como lo hacen el PET y el SPECT, sino que permite obtener la información basada en la detección de cambios en varios aspectos fisiológicos de activación neuronal; estos incluyen: el volumen sanguíneo cerebral, el flujo sanguíneo, y la oxigenación sanguínea. Esto se resume en las bases de los cambios en la oxigenación sanguínea, la cual genera una señal que en inglés es llamada BOLD por *blood oxygenation level dependent* . El BOLD es ampliamente usado en estudios de mapas cerebrales gracias a las disminuciones de efectos adversos comparado con otros estudios.

La meta de la resonancia magnética funcional es identificar regiones donde se incrementa la actividad neuronal por la detección de efectos fisiológicos visibles por resonancia magnética nuclear. En términos generales el efecto inmediato al incremento en la actividad eléctrica de las neuronas es el aumento de las cargas de los iones dependientes de ATP en la membrana celular neuronal, lo cual lleva a un incremento en la demanda de glucosa y oxígeno, que son los sustratos básicos para la producción de ATP en el cerebro. Estas elevadas demandas aceleran la perfusión tisular. Este incremento de flujo sanguíneo durante la activación neuronal es detectado con los métodos de resonancia magnética funcional sensibles a la perfusión de la siguiente manera: las tasas de perfusión son aceleradas por aumento en el diámetro de las arteriolas que van a un determinado territorio, esto lleva a una disminución de la resistencia al flujo y causa una elevación de la presión sanguínea en el sistema venoso, incrementando el contenido sanguíneo total del tejido; este incremento en el volumen sanguíneo cerebral es uno de los eventos fisiológicos que pueden ser detectados por resonancia magnética funcional. En condiciones

basales aproximadamente 70 % del oxígeno sanguíneo es extraído hacia el tejido cerebral llevando a la presencia de deoxihemoglobina en la corteza, la cual debido a sus propiedades paramagnéticas lleva a un efecto atenuante significativo sobre la intensidad en T2 de la RM. Las variaciones en el flujo y en la rata de consumo de oxígeno durante la actividad cerebral causa cambios en el nivel de deoxihemoglobina tisular los cuales pueden ser detectados usando resonancia magnética funcional con señal T2.

La resolución espacio temporal de la RMF es mayor que la que se obtiene con el PET, lo que provee una herramienta mas poderosa en el estudio del dolor , además, la ausencia de irradiación permite ser usada con más tranquilidad con los pacientes.

En la literatura se han descrito muchos estudios usando la RMF para determinas las áreas cerebrales que se activan con el dolor, las áreas que se relacionadas no difieren de las reportadas con los estudios con PET y SPECT, estas son: la corteza somatosensorial primaria y secundaria (S1 y S2), la ínsula, el tálamo y la corteza cingulada anterior. La (Tabla 1) resume los diferentes estudios y sus resultados usando la RMF como instrumento para determinar las áreas afectadas el la activación neuronal por dolor.

Tabla 1. Estudios de representación cortical de estímulos dolorosos

Estudio	Estímulo Modalidad	doloroso Sitio	No de ptes	Th	Zona activada				
					S1	S2	Ins	ACC	Mot
Davis et al. 1995	eléctrico	N.mediano	9		x			x	
Davis et al. 1997	eléctrico	N. mediano	10				x		x
Bucher et al. 1998	eléctrico	Cuello	6	x			x		x
Berman et al. 1998	calor y frío	manos y pies	8		x				
Davis et al. 1998b	calor y frío	palmas	12	x	x	x	x	x	x
Davis et al. 1998a	calor y frío	palmas	4	x	x	x	x	x	
Davis et al. 1998	eléctrico	dedos, brazos	12		x	x			x
	calor y frío	manos							
	mecánico								
Oshiro et al. 1998	eléctrico	dedos, brazos	6	x	x	x	x		x
Porro et al. 1998	químico	Pies	24		x			x	x
Becerra et al. 1999	calor y frío	Dorso de manos	12	x	x	x	x	x	x
Bushnell et al. 1999	calor y frío	manos	3		x				
Gelnar et al. 1999	calor y frío	dedos	9		x	x	x		x
Ploghaus et al 1999	calor y frío	mano	12	x	x	x	x	x	x
Davis et al. 2000	calor y fríos	manos	10	x	x	x	x		

Th: Tálamo; S1: corteza somatosensorial primaria; S2: corteza somatonsensorial secundaria; Ins: Insula; ACC: corteza cingulada anterior; Mot: :áreas motoras.

Se usaron varios estímulos para inducir dolor entre ellos estímulos eléctricos aplicados sobre el nervio o la piel, estímulos térmicos nocivos (calor o frío) y noxas mecánicas o estímulos químicos, encontrando activación en el tálamo y las cortezas motora, de la ínsula, cingulada anterior y S1 y S2. también se han visto involucrados el cerebelo y las cortezas frontales y apriétales en ocasiones especiales (Figura 4.)

La RMF fue desarrollada para detectar cambios en la señal que ocurren en periodos relativamente cortos, por lo que dolores crónicos como el dolor neuropático han sido difíciles de estudiar por este método; sin embargo, los grandes cambios en algunas regiones cerebrales que se suceden en estos pacientes se han podido detectar con RMF en varias sesiones. Por ejemplo, en los pacientes que presentan dolor en miembro fantasma se ha podido detectar la reorganización cortical que ocurre en casos como este. Se han usado para estudio modelos de dolor crónico e hiperalgesia en voluntarios normales, mediante la aplicación de capsaicina produciendo hiperalgesia secundaria, reportando una activación significativa asociada con la hiperalgesia mecánica estática, comparado con estímulos no dolorosos en áreas prefrontal, motora y área frontal inferior. Estas activaciones se atribuyen a varios procesos incluidos los de atención, orientación, funciones motoras y comportamiento en respuesta al dolor. Sorpresivamente, se encontró que había una pequeña activación de la corteza cingulada anterior o simplemente no la había.

Imagen de señal óptica intrínseca

Como ya comentamos, la corteza S1 tiene un papel muy importante en la representación del dolor de las siguientes maneras:

1. Contribuye en los aspectos de discriminación sensorial en la nocicepción.
2. Al igual que otras regiones cerebrales como la corteza cingulada anterior es responsable de los componentes motivacional y afectivo del dolor.
3. La corteza S1 recibe y procesa la vía aferente nociceptora en una manera paralela a la vía que recibe y procesa la vía aferente mecanorreceptora.

También se ha señalado cómo el tálamo está muy involucrado en el procesamiento del dolor, estos cambios ocurridos allí pueden verse reflejados en imágenes ópticas. Sensores ópticos especiales y cámaras pueden detectar cambios en la reflectancia de diferentes ondas de luz como respuesta de poblaciones sinápticas a estímulos específicos o cambios en condiciones fisiológicas, estas señales se denominan imágenes ópticas y pueden ser capaces de detectar los cambios anatómicos y de reorganización de el neuropilo sináptico, la señal intrínseca representa cambios en el volumen y la composición química del espacio extracelular, los cuales se traducen en la imagen de señal óptica intrínseca.

La señal óptica intrínseca registra de forma especial la respuesta evocada de la corteza S1 a diferentes estímulos en la piel. La señal óptica intrínseca registra in vivo estos cambios usando iluminación infra-roja, siendo capaz de registrar la reflexión de procesos acumulados en la corteza somatosensorial por una reciente estimulación, este registro es independiente de efectos hemodinámicos como el flujo

sanguíneo y el estado de oxidación de la hemoglobina. La respuesta intrínseca está altamente correlacionada con la actividad de las neuronas corticales piramidales. Por ejemplo, la evocación de un estímulo como puede ser el dolor incrementa la absorbancia promedio de una región cortical la cual es acompañada con un incremento en la tasa de absorbancia de la actividad de descarga de las neuronas que ocupan la región. De forma recíproca, en regiones donde la estimulación lleva a un decremento en la absorbancia la actividad de descarga neuronal decrece a un nivel tan bajo como el que se observa en la falta de estimulación. Esto es de gran valor práctico al obtener imágenes de respuesta intrínseca de una región cortical a diferentes estímulos. Con la señal óptica intrínseca es posible captar señales con una resolución alta y de forma rápida, por ejemplo se pueden obtener hasta tres imágenes por segundo, pues estas señales son relativamente independientes de los cambios de flujo como ya habíamos señalado. Las respuestas reflejan una variedad de factores, donde el más significativo es una alteración en el volumen

del líquido extracelular, probablemente debido a que los estímulos provocan cambios en la concentración de potasio extracelular o la liberación de neurotransmisores. El incremento en la absorbancia cortical evocada por la estimulación sensorial refleja la actividad sináptica excitatoria. La evidencia de imágenes de señal óptica intrínseca indica un patrón de interacción simétrica en respuesta a estímulos en la piel al activarse las áreas corticales representativas como son la corteza S1, cambios que pueden ser detectados en pacientes que experimentan dolor neuropático (Figura 5

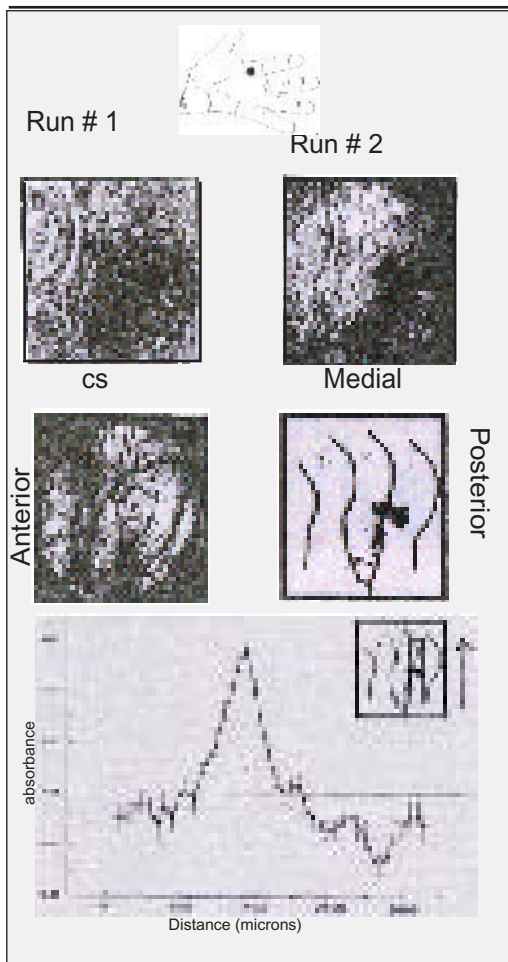


Figura 5

Imagen de señal óptica intrínseca que demuestra la respuesta a estímulos repetitivos de la mano dolorosos con cambios en las longitudes de onda relacionadas con la citoarquitectura cerebral en S1. La gráfica indica el incremento en la absorbancia dado por los estímulos repetitivos en la mano.

Tommerdahl et al 1999.

Otro métodos diagnosticos en dolor

Los métodos diagnósticos que comentamos anteriormente son todos basados en la imagen funcional de la actividad cerebral, pero también se realizan más estudios subjetivos que evalúan las características y la intensidad del dolor. Existen estudios en dolor neuropático donde se demuestra que neuronas aferentes lesionadas producen actividad espontánea, correspondiendo a descargas ectópicas en el sitio de la lesión, descargas que juegan un papel importante en la patofisiología del dolor neuropático (Figura 6).

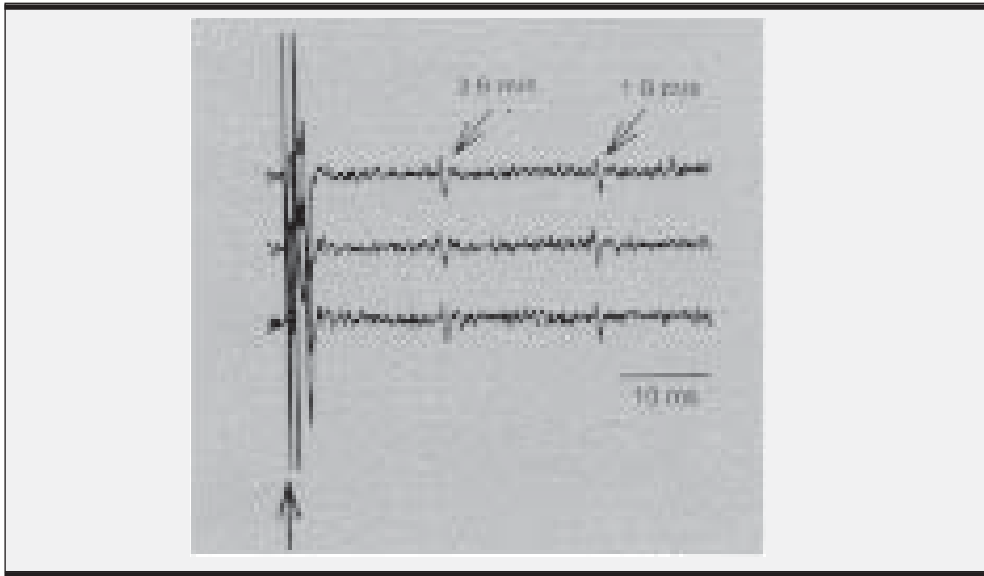


Figura 6. Estudio electrofisiológico que evidencia la presencia de descargas ectópicas en un paciente con dolor neuropático.

La termografía también se ha aplicado en una variedad de desórdenes dolorosos incluyendo el dolor neuropático, encontrando cambios en la temperatura en el área donde se presenta este tipo de dolor.

Por otra parte los test diagnósticos para valorar dolor como el cuestionario de dolor de McGill proveen una gran información acerca de las características del dolor y sus implicaciones en la vida del paciente; la escala análoga visual permite determinar la intensidad del dolor y su evolución con los tratamientos instaurados, todos estos son métodos subjetivos que requieren una interpretación cuidadosa.

Bibliografía

- **Coghil RC, Talbot JD, Evans AC, et al.** Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994; 14: 4095-4108.
- **Bushnell C.** Pain Imaging. *Progress in Pain Research and Management* Vol 18. 2000: 195-210.
- **Davis KD.** Studies of Pain Using Functional Magnetic Resonance Imaging. In: Casey K,
- **Han H, Lee DH, Chung JM.** Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain

- model. *Pain* 2000; 84:253-261.
- **Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M.** Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied positron emission tomography. *Pain* 1995; 63:225-236.
 - **Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, et al.** Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995; 63:55-64.
 - **Loeser JD, Melzack R.** Pain: an overview. *The Lancet* 1999;353:1607-1609.
 - **Paulson PE, Morrow TJ, Casey KL.** Bilateral behavioral and regional cerebral blood flow changes during painful peripheral mononeuropathy in the rat. *Pain* 2000; 84:233-245.
 - **Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM, Ghatan, S.** Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 2000; 85:19-30.
 - **Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM.** A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 1999; 83:459-470.
 - **Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, et al.** Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological end PET study. *Pain* 1995; 62:275-286.
 - **Peyron R, Larrea L, Goire MC, et al.** Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case. *Pain* 2000; 84:77-87.
 - **Peyron R, Larrea L, Goire MC, et al.** Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999; 122:1765-1780.
 - **Price DD, Harkins SW, Baker C.** Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain* 1987; 28:297-308.
 - **Rainville P, Bushnell MC, Duncan GH.** PET Studies of the Subjective Experience of Pain. In: Casey K, Bushnell C. *Pain Imaging. Progress in Pain Research and Management Vol 18. 2000: 123-156.*
 - **Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC.** Pain affect encode in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277:968-971.
 - **Talbot JD, Marrett S, Evans AC.** Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251:1355-1358.
 - **Turk DC, Okifuji A.** Assessment of patients' reporting of pain: an integrated perspective. *The Lancet* 1999;353:1784-1788.
 - **Wade JB, Dougherty LM, Archer CR, Price DD.** Assessing the stages of pain processing: a multivariate analytical approach. *Pain* 1996; 68:157-167.
 - **Whitsel BL, Tommerdahl M, Kohn A, Vierck CH, Favorov O.** The S1 Response to Noxious Skin Heating as Revealed by Optical Intrinsic Signal Imaging. In: Casey K, Bushnell C. *Pain Imaging. Progress in Pain Research and Management Vol 18. 2000: 47-94.*
 - **Woolf CJ, Mannion RJ.** Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet* 1999;353:1959-1964.

