

Rev. Soc. Esp. Dolor
7: 149-156, 2000

Del umbral a la neuromatriz

R. Melzack

Melzack R. *From the gate to the neuromatrix*. Rev Soc Esp Dolor 2000; 7: 149-156.

SUMMARY

The gate control theory's most important contribution to understanding pain was its emphasis on central neural mechanisms. The theory forced the medical and biological sciences to accept the brain as an active system that filters, selects and modulates inputs. The dorsal horns, too, were not merely passive transmission stations but sites at which dynamic activities (inhibition, excitation and modulation) occurred. The great challenge ahead of us is to understand brain function. I have therefore proposed that the brain possesses a neural network—the bodyself neuromatrix—which integrates multiple inputs to produce the output pattern that evokes pain. The body-self neuromatrix comprises a widely distributed neural network that includes parallel somatosensory, limbic and thalamocortical components that subserve the sensory-discriminative, affective-motivational and evaluative-cognitive dimensions of pain experience. The synaptic architecture of the neuromatrix is determined by genetic and sensory influences. The “neurosignature” output of the neuromatrix—patterns of nerve impulses of varying temporal and spatial dimensions—is produced by neural programs genetically build into the neuromatrix and determines the particular qualities and other properties of the pain experience and behavior. Multiple inputs that act on the neuromatrix programs and contribute to the output neurosignature include, (1) sensory

inputs (cutaneous, visceral and other somatic receptors); (2) visual and other sensory inputs that influence the cognitive interpretation of the situation; (3) phasic and tonic cognitive and emotional inputs from other areas of the brain; (4) intrinsic neural inhibitory modulation inherent in all brain function; (5) the activity of the body's stress-regulation systems, including cytokines as well as the endocrine, autonomic, immune and opioid systems. We have traveled a long way from the psychophysical concept that seeks a simple one-to-one relationship between injury and pain. We now have a theoretical framework in which a genetically determined template for the body-self is modulated by the powerful stress system and the cognitive functions of the brain, in addition to the traditional sensory inputs. © 1999 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier Science B. V.

Key words: Gate control theory. Neuromatrix. Neurosignature.

RESUMEN

La contribución más importante de la teoría de la regulación del umbral a nuestro conocimiento del dolor fue su hincapié en los mecanismos neurales centrales. Esa teoría obligó a las ciencias médicas y biológicas a concebir el cerebro como un sistema activo que filtra, selecciona y modula los estímulos. Por otra parte, las astas dorsales dejaron de ser estaciones de transmisión meramente pasivas para convertirse en lugares donde ocurrían actividades dinámicas (inhibición, excitación y modulación). El gran reto que nos plantea el futuro es llegar a comprender el funcionamiento del cerebro. Por ello, he propuesto que el cerebro posee una red neural —en la neuromatriz de la conciencia corporal— que integra diferentes estímulos para producir el tipo de respuesta que provoca dolor. La neuromatriz de la conciencia corporal está formada por una red neural ampliamente distribuida y formada por componentes paralelos somatosensoriales, límbicos y talamocorticales que son responsables de las dimensiones senso-discriminativas, afectivo-motivacionales y evaluo-cognitivas de la experiencia del dolor. La arquitectura sináptica de la neuromatriz está determinada por factores genéticos y sensoriales. La respuesta “neuroespecífica” de la

Departamento de Psicología, McGill University
Dr. Penfield Avenue, Montreal, Quebec. Canadá

Pain Supplement 6 (1999) S121-S126.
© International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier Science B. V.
PII: S0304-3959 (99)00145-1

Traducción supervisada por: L.M. Torres

neuromatriz –conjunto de impulsos nerviosos con distintas dimensiones temporales y espaciales– es producida por programas neurales genéticamente incorporados a la neuromatriz que determinan las cualidades específicas y otras propiedades de la experiencia y la conducta del dolor. Entre los diferentes estímulos que actúan sobre los programas de la neuromatriz y contribuyen a la respuesta neuroespecífica se encuentran (1) los estímulos sensoriales (receptores cutáneos, viscerales y otros receptores somáticos); (2) estímulos visuales y otros estímulos sensoriales que influyen en la interpretación cognitiva de la situación; (3) estímulos cognitivos y emocionales fásicos y tónicos desde otras áreas del cerebro; (4) modulación inhibitoria neural intrínseca inherente en todas las funciones cerebrales; (5) la actividad de los sistemas de regulación del estrés del organismo, entre ellos las citoquinas y los sistemas endocrino, autonómico, inmune y opiáceo. Hemos recorrido un largo camino desde el concepto psicofísico que planteaba una relación simple y unívoca entre lesión y dolor. Ahora existe un marco teórico en donde el potente sistema de estrés y las funciones cognitivas del cerebro, además de los estímulos sensoriales tradicionales, modulan una plantilla genéticamente determinada para la conciencia corporal. © 1999 Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Publicado por Elsevier Science B. V.

Palabras clave: Teoría de la regulación del umbral. Neuromatriz. Neuroespecificidad.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. LA NEUROMATRIZ
3. DOLOR Y ESTRÉS
4. LOS MÚLTIPLES DETERMINANTES DEL DOLOR

1. INTRODUCCIÓN

En 1959, Patrick Wall gozaba ya de gran prestigio por ser un joven y brillante científico que había realizado importantes investigaciones sobre la fisiología de la médula espinal. Por eso, cuando llegué al Instituto de Tecnología de Massachusetts en septiembre de 1959 como profesor adjunto de Psicología, estaba impaciente por conocer a Pat, que era profesor en el prestigioso Departamento de Biología

del MIT. Le conocí antes de lo que esperaba, puesto que el primer día que entré a trabajar me quedé asombrado al enterarme de que no podía hacer investigación con animales en mi edificio y que tendría que buscar otro sitio. Un compañero me sugirió que hablara con Pat Wall, puesto que quizá él podría ayudarme.

Cuando le telefoneé, Pat percibió la desesperación en mi voz y me invitó a visitarle. Después de una conversación calurosa y cordial, me dijo que quizá podría dejarme algo de espacio para mis investigaciones. Los miembros de Departamento de Tecnología de los Alimentos, en el edificio de Pat, habían recibido financiación de la Agencia Espacial de Estados Unidos para estudiar lo que podía sucederles a las latas de conserva que realizaran un aterrizaje brusco en la superficie de la Luna. Para efectuar ese tipo de estudios, los investigadores utilizaban un aparato parecido a la catapulta que aparece en los tebeos de "*Hager el Terrible*" y que arrojaba las latas de conserva contra una superficie de cemento. Por fortuna, Pat les convenció de que podían renunciar a una parte de su espacio para que yo pudiera continuar con mi investigación sobre los efectos de una pérdida sensorial precoz en la percepción del dolor. Así se inició una amistad para toda la vida que ha sido de las cosas más importantes que me han pasado.

Durante mis visitas periódicas al laboratorio de Pat, donde él siempre estaba haciendo experimentos con la médula espinal, hablamos con frecuencia de nuestro interés por la somatestesia y el problema especialmente complejo del dolor. W. K. Livingston me visitaba de vez en cuando, y se sumó con agrado a una discusión que mantuvimos Pat y yo sobre las alternativas a la teoría de la especificidad. Ese tema –la necesidad de una nueva teoría– ocupaba un lugar importante en nuestras mentes, y después de un año o así, Pat y yo decidimos escribir juntos un artículo.

Cuando iniciamos los debates que culminaron en la teoría de la regulación del umbral, estábamos convencidos de que (1) esa teoría tenía que integrar los procesos cerebrales, entre ellos la transmisión hacia delante y hacia atrás; y que (2) el nuevo mecanismo hipotético de la médula espinal tenía que ser suficientemente convincente como para desafiar a los fisiólogos de la médula espinal y conseguir que abandonaran el concepto de la especificidad.

Para explicar cómo se nos llegó a ocurrir esa teoría, tengo que recordar una divertida secuencia de acontecimientos. Mis primeras investigaciones en el campo de la psicología y fisiología me llevaron a es-

peculiar que el cerebro ejerce un potente efecto inhibitorio descendente y continuo sobre los estímulos que se transmiten a través de las astas dorsales (Melzack y cols., 1958). Pero ese concepto de la modulación cerebral de los estímulos no constituía por sí sólo un modelo teórico del dolor; se necesitaba algo más que eso. En 1959, Pat estaba examinando los diferentes tipos de impulsos nerviosos provocados en las células del asta dorsal por diferentes estímulos y la forma en que la vibración modulaba la respuesta a la estimulación nociceptiva. En 1961 publiqué un artículo en *Scientific American* en el que explicaba la psicología y fisiología del dolor como yo lo veía entonces. Hacía hincapié en la existencia de pautas diferentes de respuestas y múltiples rutas ascendentes, así como en las cualidades multidimensionales de la experiencia del dolor. Pero no era una teoría coherente ni sucinta. En 1962, Pat y yo (Melzack y Wall, 1962) propusimos una teoría general de la somatestesia en forma de ocho propuestas. El artículo, publicado en *Brain*, suscitó cierto interés, pero tuvo poca repercusión. Seguidamente jugamos con la idea de utilizar esa “teoría” general como base para otra teoría que tratara exclusivamente sobre el dolor, pero no hicimos progresos y dejamos aparcado el proyecto.

Luego, de pronto, las cosas empezaron a encajar cuando menos lo esperábamos. Todo comenzó en el otoño de 1962, cuando primero cayó en mis manos el libro escrito por William Noordenbos en 1959 sobre el dolor (Noordenbos, 1959). Ese pequeño y brillante libro me hizo tener “*un momento de lucidez*”.

En la Figura 1A se representa el concepto del dolor de Noordenbos. Noordenbos no completó el círculo en las astas dorsales explicando cómo las fibras largas inhibían a las cortas. Simplemente dijo que lo hacían y mostró un dibujo de una sustancia gelatinosa para ilustrar la complejidad de la anatomía del asta dorsal. Luego siguió explicando la adición temporal y espacial, el dolor diferido y otras propiedades del dolor asociado a una lesión nerviosa. No obstante, la historia de Noordenbos se detenía en el tálamo (“la T en la parte superior de la figura). Mi idea fue añadir una corteza al tálamo de Bill, mostrar la proyección dorsal de la columna como un sistema rápido y preciso de transmisión hacia delante para activar procesos psicológicos, con un mecanismo de realimentación al círculo que modulaba el estímulo (Fig. 1B). Aquí, por fin, estaba el comienzo de un modelo teórico en el que los procesos cerebrales podían seleccionar, filtrar y modular señales nociceptivas.

Cuando comenté todo eso con Pat, enseguida empezaron a sugerir otras ideas. Al poco tiempo había

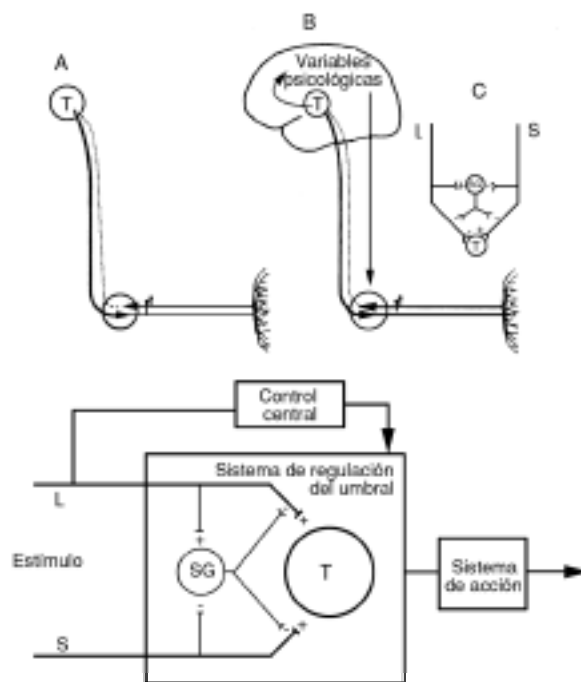


Fig. 1.—Evolución de la teoría de regulación del umbral. (A) muestra el modelo de Noordenbos en el que las fibras largas y de rápida conducción inhiben a las fibras pequeñas, multisinápticas y de lenta conducción. Noordenbos (1959) dice que el círculo representa las astas dorsales: “En ese círculo que contiene la sustancia gelatinosa de Rolandi y las partes inmediatamente adyacentes a ella, la pauta multifibra de los impulsos aferentes se modifica...La naturaleza de esa interacción inhibitoria no se discutirá ya más...” (B) Uno de los primeros modelos que llevó a la teoría de la regulación del umbral para demostrar que el sistema de fibras largas activa algunas variables psicológicas (como significado y experiencia pasada) y luego se proyecta a las astas dorsales para modular el estímulo. (C) muestra otro modelo previo a la teoría de la regulación del control que sugiere una inhibición presináptica teórica ejercida por la sustancia gelatinosa. Estas ideas evolucionaron poco a poco hasta generar la teoría de regulación del umbral que se muestra en la parte inferior.

desarrollado un concepto basado en su investigación de la sustancia gelatinosa para un mecanismo hipotético que pudiera ponerse en el círculo. Unas semanas después me entregó este dibujo (Fig. 1C). Puede que parezca un paso sencillo desde nuestros dos dibujos hasta el modelo final del umbral, pero no lo fue. Tu-

vimos que inventar y rechazar varios nombres para la teoría y los componentes del modelo. Hicimos innumerables dibujos, cambios y compromisos hasta redactar el artículo final (Melzack y Wall, 1965). En 1963 me trasladé a la Universidad de McGill, de manera que la mayor parte del trabajo lo escribimos intercambiando dibujos por correo y durante mis numerosas visitas a Boston, en las que consumimos grandes cantidades de whisky libre de impuestos y hablamos hasta altas horas de la noche en casa de Pat.

Cuando en 1965 se publicó la teoría de la regulación del umbral, nos sorprendió su acogida. La teoría generó intensos debates (algunos violentos), así como un gran número de estudios a favor o en contra. Nuestros oponentes iniciaron una búsqueda casi frenética de fibras nociceptivas específicas y células espinales. Pero hasta mediados de los años setenta no se incorporó la teoría de la regulación del umbral a casi todos los principales libros de texto de ciencias biológicas y médicas. Al mismo tiempo, se produjo una explosión de investigaciones sobre la fisiología y la farmacología de las astas dorsales y los sistemas de regulación descendente. La importancia que se daba en esta teoría a la modulación de los estímulos en las astas dorsales de la médula espinal y la función dinámica del cerebro en los procesos nociceptivos, tuvo también repercusiones clínicas y científicas. Factores psicológicos que hasta entonces se habían ignorado por ser "reacciones al dolor" pasaron a considerarse parte integral del procesamiento del dolor y se abrieron nuevas posibilidades para el tratamiento del dolor. Igualmente, la disección de nervios y vías fue gradualmente sustituida por una serie de métodos para modular los estímulos. Empezaron a participar fisioterapeutas y otros profesionales de la asistencia sanitaria que utilizaban técnicas diferentes de modulación sensorial y el TENS se convirtió en una modalidad importante para el tratamiento del dolor crónico y agudo.

Un personaje importante en esa emocionante época fue John Bonica, que había tratado valerosamente de convencer a sus colegas médicos de que el dolor era un síndrome por derecho propio que merecía una atención especial, así como investigación y financiación. La publicación de la teoría de la regulación del umbral animó a John a perseguir esa causa todavía con más energía, tratando de que se convirtiera en objeto de nuevos enfoques médicos. De todo este fermento de teorías, investigaciones y avances clínicos, John reunió a una serie de científicos y clínicos y formó la Asociación Internacional para el Estudio

del Dolor (Bonica, 1974). Al mismo tiempo se creó la revista *Pain*, con Pat como primer editor, quien ha realizado y sigue realizando una brillante labor. La revista ha contribuido a que el campo del dolor se convierta en una importante especialidad en las ciencias y profesiones sanitarias.

¿Cuál fue la contribución más importante de la teoría de la regulación del umbral a las ciencias biológicas y médicas? Yo creo que fue el hincapié en los mecanismos del SNC. A partir de 1965, ya nadie ha podido tratar de explicar el dolor en términos exclusivamente de factores periféricos. La nueva teoría obligó a las ciencias médicas y biológicas a aceptar el cerebro como un sistema activo que filtra, selecciona y modula los impulsos. Por otra parte, las astas dorsales dejaron de ser estaciones de transmisión meramente pasivas para convertirse en lugares donde ocurrían actividades dinámicas: inhibición, excitación y modulación. En eso consistió la revolución: en que dimos protagonismo al sistema nervioso central como un componente esencial de los procesos nociceptivos.

2. LA NEUROMATRIZ

¿Y hacia dónde nos dirigimos ahora? Creo que el gran reto al que nos enfrentamos en el futuro es comprender cómo funciona el cerebro. Mi análisis del fenómeno de los miembros fantasmas (Melzack, 1989; Melzack y cols., 1997) me ha llevado a cuatro conclusiones que sugieren un nuevo concepto del sistema nervioso. En primer lugar, puesto que el miembro fantasma (u otras partes del cuerpo) se siente con tanto realismo, es razonable concluir que el cuerpo que sentimos normalmente está atendido por los mismos procesos neurales en el cerebro. Dichos procesos cerebrales suelen activarse y modularse por impulsos que reciben del cuerpo, pero también pueden actuar en ausencia de los mismos. De ahí hemos concluido que los orígenes de las pautas en las que se basan las cualidades de la experiencia son las redes neurales del cerebro: los estímulos pueden activar esas pautas, pero no producirlas. En tercer lugar, el cuerpo se percibe como una unidad y se identifica como "propio", diferente del de otras personas y del mundo que nos rodea. La experiencia de una unidad de sentimientos tan diversos, entre ellos la conciencia corporal como punto de orientación en el entorno que nos rodea, se debe a procesos neurales centrales y no puede derivarse del sistema nervioso periférico ni de la médula espinal. En cuarto lugar, los procesos cerebrales que determinan la conciencia del cuerpo se integran en función de la

especificación genética y esa dependencia tiene una importancia que ya no puede ignorarse, aunque el substrato integrado tenga, por supuesto, que ser modificado por la experiencia. Estas conclusiones constituyen la base de un nuevo modelo teórico.

¿Cómo podemos explicar nuestra experiencia del cuerpo? Mi propuesta es que existe una matriz genéticamente integrada de neuronas en todo el cuerpo que produce pautas características de impulsos nerviosos y las diferentes cualidades somatosensoriales que sentimos. Yo he llamado a esa red, cuya distribución espacial y cuyas uniones sinápticas están, en un principio, determinadas genéticamente y más tarde se ven esculpidas por los impulsos sensoriales, “neuromatriz”. Los circuitos talamocorticales y límbicos que constituyen la neuromatriz divergen para permitir el procesamiento paralelo en diferentes componentes de la neuromatriz y convergen para permitir interacciones entre los productos del procesamiento. El procesamiento y síntesis cíclicos de los impulsos nerviosos en la neuromatriz imponen una pauta de respuesta característica o “neuroespecífica”.

Loeser y yo (Melzack y Loeser, 1978) hemos presentado un modelo, consistente con la teoría de la regulación del umbral del dolor, según el cual las zonas sinápticas situadas a lo largo de las rutas de transmisión de los principales sistemas de proyección sensorial –desde las astas dorsales hasta las zonas de proyección somatosensorial del tálamo y la corteza– pueden convertirse en mecanismos generadores de pautas. Su actividad es capaz de producir pautas de impulsos nerviosos que sobrepasen un umbral crítico por unidad de tiempo (o que tengan una pauta particular, o ambas cosas) y se proyecten a otras áreas que determinen la experiencia del dolor y la localización del dolor en sitios específicos.

Este concepto explica el hecho de que las lesiones puedan causar umbrales más altos de dolor, así como la observación de que la pérdida de estímulo en las estructuras centrales por desafrenciación tras amputación, disección de la raíz o transección de la médula espinal, produce también umbrales más altos y pautas de estimulación anormales que pueden crear las condiciones necesarias para el dolor. Por consiguiente, cualquier estímulo que reciban las células centrales hiperactivas desde tejidos dañados en las cercanías, nervios sensoriales viscerales, pequeñas vías aferentes en la cadena simpática y procesos psiconeuronales de mayor nivel, pueden provocar una activación anormal y prolongada y producir dolor intenso y persistente en zonas con-

cretas de las extremidades desnervadas u otras partes del cuerpo.

3. DOLOR Y ESTRÉS

Estamos tan acostumbrados a considerar el dolor como un fenómeno puramente sensorial que hemos ignorado el hecho evidente de que las lesiones no sólo producen dolor, sino que también alteran los sistemas de regulación homeostática del cerebro, produciendo así “estrés” e iniciando complejos programas para restaurar la homeostasis. Reconociendo la importancia del sistema de estrés en los procesos del dolor, hemos descubierto que el ámbito del problema del dolor se amplía considerablemente y que las nuevas piezas de este puzzle aportan claves muy importantes en nuestro esfuerzo por comprender el dolor crónico (Melzack, 1998, 1999).

Hans Selye, fundador del campo de la investigación del estrés, estudió el estrés en el sentido biológico de lesiones físicas, infecciones y patologías, aunque reconoció también la importancia del estrés psicológico. En los últimos años, ese nuevo significado del término ha llegado a dominar el campo. No obstante, para entender el dolor es importante tener en cuenta que el estrés es un sistema biológico que se ve activado por lesiones físicas, infecciones o cualquier amenaza para la homeostasis biológica, una amenaza psicológica o un insulto a la percepción corporal. Ambos conceptos son correctos e importantes.

La alteración de la homeostasis producida por una lesión activa los programas de actividad de las neuronas, las hormonas y la conducta para recobrar la homeostasis. Los programas específicos que se activan son elegidos entre un repertorio genéticamente determinado y se ven influidos por la extensión y la gravedad de la lesión.

Cuando se produce una lesión, la información sensorial advierte rápidamente al cerebro y se inicia una compleja secuencia de acontecimientos para restablecer la homeostasis. Segundos después de producirse la lesión, se liberan citoquinas. Estas sustancias, como gamma-interferón, interleuquinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral, penetran en el torrente sanguíneo en el plazo de 1-4 minutos y viajan hasta el cerebro. Por tanto, las citoquinas son capaces de activar las fibras que envían mensajes al cerebro y, al mismo tiempo, atravesar la barrera hematoencefálica en lugares específicos y ejercer un efecto inmediato en las células hipotalámicas. Las citoquinas, junto con la in-

formación evaluadora del cerebro, inician rápidamente una secuencia de actividades cuya finalidad es la liberación y utilización de glucosa para las acciones necesarias, como la eliminación de residuos, la reparación de tejidos o (en ocasiones) la elevación de la temperatura corporal para destruir bacterias y otras sustancias extrañas. Cuando la lesión es suficientemente grave, se activa el sistema noradrenérgico. La adrenalina se libera al torrente circulatorio y el poderoso sistema del locus coeruleus/norepinefrina (LC/NE) en el tronco cerebral transmite información hacia arriba en dirección al cerebro y hacia abajo a través del sistema nervioso simpático eferente descendente. Por consiguiente, todo el sistema simpático se activa para preparar al corazón, a los vasos sanguíneos y a otras vísceras de cara al inicio de programas complejos que permitan restaurar la homeostasis (Chrousos y Gold, 1992; Sapolsky, 1992).

Al mismo tiempo, la percepción de una lesión activa el sistema hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), de manera que la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que se produce en el hipotálamo se introduce en el sistema sanguíneo local y alcanza la glándula pituitaria, donde provoca la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y otras sustancias. A continuación, la ACTH activa la corteza adrenal para liberar cortisol, que siempre desempeña un importante papel en la aparición de dolor crónico. El cortisol actúa también sobre el sistema inmune y el sistema de opiáceos endógenos. Aunque esos opiáceos son liberados en cuestión de minutos, su función inicial puede consistir simplemente en inhibir o modular la liberación de cortisol. Experimentos con animales sugieren que sus efectos analgésicos a veces no aparecen hasta 30 minutos después de producirse una lesión.

El cortisol, conjuntamente con la activación noradrenérgica, prepara el escenario para la respuesta a una emergencia que pueda poner la vida en peligro. Si la producción de cortisol es prolongada, excesiva o anormal, puede causar destrucción de músculo, hueso y tejido neural y producir las condiciones idóneas para la aparición de muchos tipos de dolor crónico.

El cortisol es una hormona esencial para la supervivencia después de un accidente, puesto que es responsable de producir y mantener altos niveles de glucosa para una rápida respuesta después de una lesión, un peligro u otra emergencia. No obstante, el cortisol puede ser también una sustancia altamente destructiva, puesto que para asegurar un alto nivel de glucosa, degrada las proteínas del músculo e inhibe la reposición continua de calcio en el hueso. Por tanto, la liberación sostenida de cortisol puede causar miopatía, debilidad, fa-

tiga y descalcificación ósea. Asimismo, puede acelerar la degeneración neural del hipocampo durante el envejecimiento y suprimir el sistema inmune.

Una clave importante en la relación entre lesión, estrés y dolor es que muchas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el escleroderma, son también síndromes dolorosos. Además, más mujeres que hombres sufren enfermedades autoinmunes y también síndromes de dolor crónico. En el 5% de los adultos que sufren enfermedades autoinmunes, dos de cada tres son mujeres. Las enfermedades nociceptivas muestran también diferencias entre sexos, según ha sugerido Berkley (1997), siendo la mayoría de ellas más prevalentes en mujeres que en hombres. Es importante el cambio que se produce en la distribución por sexos al cambiar la producción de hormonas sexuales con la edad. El estrógeno aumenta la liberación de citoquinas periféricas, como gamma-interferón, que a su vez aumenta la producción de cortisol. Este efecto puede explicar por qué la mayoría de los tipos de dolor crónico se dan más en mujeres que en hombres, como ocurre también con dolorosas enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple y el lupus.

Mi idea es que algunas formas de dolor crónico podrían deberse a un efecto destructivo acumulado del cortisol en el músculo, los huesos y el tejido neural. Además, la pérdida de fibras en el hipocampo asociada al envejecimiento elimina un freno natural para la liberación de cortisol que normalmente es ejercido por el hipocampo. Como resultado, se libera cortisol en cantidades mayores, produciendo una mayor pérdida de fibras en el hipocampo y un efecto nocivo de cascada. Este fenómeno se ha observado en primates de edad avanzada y supuestamente ocurre también en el ser humano, quizá explicando por qué aumentan los problemas de dolor crónico en las personas de edad avanzada.

La producción de cortisol no siempre es, por sí sola, suficiente para causar cualquiera de esos problemas, creando en cambio las condiciones idóneas para que otros factores contributivos puedan, en conjunto, causarlos. Las hormonas sexuales, la predisposición genética, el estrés psicológico derivado de la competencia social y el ajetreo de la vida cotidiana, pueden actuar conjuntamente para influir en la liberación de cortisol, su cantidad y su distribución, así como los efectos de los órganos diana.

Estas especulaciones se ven respaldadas por sólidas evidencias. Chrousos y cols. (Chrousos y Gold, 1992) han demostrado los efectos de la desregulación del sistema del cortisol en músculos y huesos, a los que atribuyen la aparición de fibromialgia, artri-

tis reumatoide y síndrome de fatiga crónica. Estos autores proponen que dichas patologías están causadas por un hipocortisolismo consecuencia del agotamiento de cortisol asociado a un estrés prolongado. De hecho, Sapolsky (1992) atribuye la miopatía, la descalficación ósea, la fatiga y la degeneración neural acelerada durante el envejecimiento a la exposición prolongada a estrés.

Está claro que el análisis de la relación entre los efectos del sistema de estrés y el dolor crónico lleva directamente a considerar los efectos de la supresión del sistema inmune y la aparición de efectos autoinmunes. El hecho de que algunas enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el escleroderma y el lupus, se clasifiquen también como síndromes de dolor crónico, sugiere que el estudio de esos síndromes en relación con los efectos del estrés y el dolor crónico podría dar sus frutos. La supresión inmune, que prolonga la presencia de tejido muerto, bacterias y virus invasivos, podría causar una mayor producción de citoquinas, con el consiguiente aumento de los niveles de cortisol y sus efectos destructores. Además, la supresión inmune prolongada podría disminuir gradualmente para dar paso a una excesiva respuesta inmune de rebote. El ataque del sistema inmune contra los tejidos del propio cuerpo puede causar enfermedades autoinmunes que también constituyen síndromes de dolor crónico. En el futuro, la investigación en este campo podría aportar claves importantes para comprender al menos algunos de los terribles síndromes de dolor crónico que ahora nos dejan perplejos y que no sabemos controlar.

4. LOS MÚLTIPLES DETERMINANTES DEL DOLOR

La teoría nociceptiva de la neuromatriz propone que la neuroespecificidad de la experiencia del dolor está determinada por la arquitectura sináptica de la neuromatriz, que se produce por influencias genéticas y sensoriales. Las pautas de neuroespecificidad están moduladas por estímulos sensoriales y acontecimientos cognitivos, como el estrés psicológico. También puede verse influida por factores de estrés, físicos y psicológicos, que actúan sobre los sistemas de regulación del estrés, pudiendo causar lesiones de músculos, huesos y tejido nervioso y contribuyendo a las pautas de neuroespecificidad que dan lugar al dolor crónico. En resumen, la neuromatriz produce,

como consecuencia de un fallo en los sistemas de regulación de la homeostasis, las condiciones destructivas necesarias para que aparezcan muchos de los dolores crónicos que hasta la fecha han sido resistentes a los tratamientos desarrollados principalmente para controlar el dolor provocado por estímulos sensoriales. El sistema de regulación del estrés, con su complejo y delicado equilibrio de interacciones, forma parte integral de las múltiples contribuciones que dan lugar al dolor crónico.

La teoría de la neuromatriz nos aleja del concepto cartesiano del dolor como una sensación provocada por una lesión, una inflamación u otra patología tisular y nos acerca al concepto del dolor como una experiencia multidimensional en la que influyen múltiples factores, desde la arquitectura sináptica existente de la neuromatriz que depende de factores genéticos y sensoriales hasta factores del interior del cuerpo y otras áreas del cerebro. Las influencias genéticas en la arquitectura sináptica pueden provocar o predisponer a la aparición de síndromes de dolor crónico. En la Figura 2 se resumen los factores que contribuyen a la pauta de respuesta de la neuromatriz y que determinan las dimensiones sensorial, afectiva y cognitiva de la experiencia y la conducta del dolor.

Hemos recorrido un largo camino desde el concepto psicofísico que planteaba una relación simple y unívoca entre lesión y dolor. Ahora tenemos un marco teórico en el que una plantilla genéticamente determinada de la conciencia del cuerpo se ve modulada por un poderoso sistema de estrés y las funciones cognitivas del cerebro, además de los estímulos sensoriales tradicionales.

La teoría nociceptiva de la neuromatriz, que asigna la misma importancia a las contribuciones genéticas de los mecanismos neurohormonales del estrés que a los mecanismos neurales de la transmisión sensorial, tiene importantes implicaciones para la investigación y el tratamiento del dolor. Una recomendación inmediata es que las clínicas multidisciplinares del dolor incorporen a especialistas en endocrinología e inmunología. Este tipo de colaboración podría dar como fruto nuevas ideas y nuevas estrategias de investigación para descubrir los mecanismos responsables del dolor crónico y desarrollar nuevos tratamientos que nos permitan aliviar la tragedia de un sufrimiento incesante.

Agradecimientos

Este artículo ha sido financiado con el fondo #A7891 del Consejo de Investigación de Ciencias Naturales e Ingeniería de Canadá.

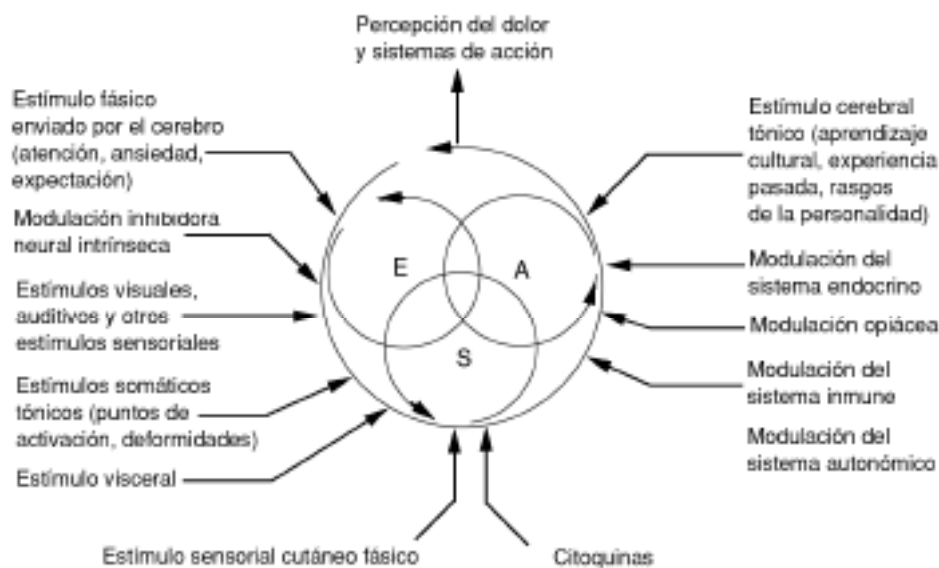


Fig. 2.—Neuromatriz de la conciencia corporal. Esta neuromatriz, formada por una red neural ampliamente distribuida y formada por componentes somatosensoriales, límbicos y talamocorticales, se representa esquemáticamente como un círculo que contiene redes paralelas más pequeñas que contribuyen a las dimensiones senso-discriminativa (S), afectivo-motivacional (A) y evaluo-cognitiva (E) de la experiencia del dolor. La arquitectura sináptica de la neuromatriz está determinada por influencias genéticas y sensoriales. La respuesta “neuroespecífica” de la neuromatriz, pautas de impulsos nerviosos con dimensiones temporales y espaciales diferentes, es producida por programas neurales genéticamente integrados en la neuromatriz y determina las cualidades particulares y otras propiedades de la experiencia y la conducta del dolor. Los múltiples estímulos que actúan sobre los programas de la neuromatriz y contribuyen a la neuroespecificidad resultante son (1) estímulos sensoriales de receptores somáticos (estímulos cutáneos, viscerales y somáticos físicos y tónicos); (2) estímulos visuales y otros estímulos sensoriales que influyen en la interpretación cognitiva del entorno; (3) estímulos cognitivos y emocionales físicos y tónicos de otras áreas del cerebro; (4) modulación inhibitoria neural intrínseca inherente en todas las funciones del cerebro; y (5) actividad de los sistemas de regulación del estrés del cuerpo, incluidas las citoquinas, así como los sistemas endocrino, autonómico, inmune y opiáceo.

BIBLIOGRAFÍA

- Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 1-10.
- Bonica JJ, editor. *Advances in neurology*, Vol. 4. International Symposium on Pain New York: Raven Press. 1974.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 1244-1252.
- Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central “pattern generating mechanism” for pain. *Pain* 1978; 4:195-210.
- Melzack R, Wall PD. On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain* 1962; 85: 331-356.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
- Melzack R, Stotler WA, Livingston WK. Effects of discrete brainstem lesions in cats on perception of noxious stimulation. *J Neurophysiol* 1958; 21: 353-367.
- Melzack R, Israel R, Lacroix R, Schuhz G. Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain* 1997; 120: 1603-1620.
- Melzack R. Pain and stress: clues toward understanding chronic pain. In: Sabounn M, Craik F, Robert M, editors. *Advances in psychological science*, Vol. 2. Biological and Cognitive Aspects, Hove: Psychology Press, 1998: 63-85.
- Melzack R. Pain and stress: a new perspective. In: Gatchel RJ, Turk DC, editors. *Psychosocial factors in pain*, New York: Guilford Press. 1999: 89-106.
- Melzack R. Phantom limbs, the self and the brain. (The D.O. Hebb Memorial Lecture). *Can Psychol* 1989; 30: 1-16.
- Noordenbos W. *Pain*, Amsterdam: Elsevier, 1959.
- Sapolsky RM. Neuroendocrinology of the stress response. In: Becker JB, Breedlove SM, Crews D, editors. *Behavioral endocrinology*. Cambridge, MA: MIT Press, 1992: 287-324.