

Neurofisiología de la nocicepción

Dr. Antonio Eblen-Zajjur*

Invitado de Cortesía

RESUMEN

A pesar de lo cotidiano del dolor en la práctica médica y en la historia humana, el conocimiento de su fisiología y la fisiopatología no ha sido profundizada sino sólo en los últimos 50 años. La complejidad del proceso nociceptivo requiere un abordaje multidisciplinario en el que convergen técnicas de biología molecular, biofísica de membranas, inmunología, genética, electro-fisiología, bioquímica, entre otras, permitiendo su comprensión parcial. Los cambios tisulares inducidos por la lesión, las respuestas agudas de nociceptores y aferentes primarios, el procesamiento nociceptivo medular así como las características y factores participantes, incluyendo los neurotransmisores participantes y la propia red neuronal medular, serán el motivo del presente artículo el cual haciendo énfasis en los datos experimentales los vinculará a la clínica.

Palabras clave: Dolor nociceptivo. Dolor neuropático. Plasticidad neuronal. Asta dorsal medular. Red neuronal.

SUMMARY

Despite that pain is too familiar for the medical practice and for the human history, its physiological and physiopathological knowledge have been made only in the last 50 years. The complexity of the nociceptive process needs a multidisciplinary approach with convergence of techniques from molecular biology, membrane biophysics, immunology, genetics, electrophysiology, bio-

chemistry, among others. This approach still can achieve a partial vision of the process. Injury induced tissular changes, acute responses from nociceptors and primary afferents, spinal nociceptive processing, as well as their characteristics and related factors including neurotransmitters involved and the spinal neuronal network, will be the aim of the present article with emphasis in experimental data and their clinical relevance.

Key words: Nociceptive pain. Neuropathic pain. Neuronal plasticity. Spinal dorsal horn. Neuronal network.

INTRODUCCIÓN

La vía neuroanatómica y neurofisiológica de la nocicepción se inicia periféricamente en tejidos donde una población celular lesionada de cualquier forma, genera una modificación en el microambiente de las células nociceptoras, desencadenando una compleja secuencia de eventos que engloban al aferente primario, al ganglio de la raíz posterior, al asta dorsal medular y al resto de la vía nociceptiva. Las respuestas eléctricas neuronales van a depender de eventos eléctricos, moleculares y químicos (1,2) de carácter multifactorial no lineal con alta dependencia al tiempo y a la temperatura, y cuyo resultado es mucho más que la simple suma de los factores intervinientes (3,4). Las células sensoriales cambian fenotípicamente por los diferentes estímulos que reciben y especialmente por la persistencia de los mismos, esto genera cambios no sólo en el ámbito neuronal particular, sino también en la conformación de la misma red neuronal habida cuenta del desarrollo de regeneraciones celulares atípicas (5) que

*Lab. Neurofisiología, Dpto. Ciencias Fisiológicas
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo
P.O. Box 3798, El Trigal, Valencia, Venezuela
aeblen@uc.edu.ve

modifican drásticamente el procesamiento nociceptivo con alteraciones en la calidad y en la cantidad de la sensación dolorosa.

La lesión tisular y la sopa inflamatoria

La ruptura celular constituye el común denominador del daño tisular de cualquier etiología, el vaciado del medio intracelular en el medio extracelular, incrementa en este último el potasio (K⁺), principal catión intracelular, y el hidrogenión (H⁺) dada la hipoxia asociada. A esto se añade la histamina liberada por los mastocitos, y la serotonina liberada por las plaquetas, que al igual que las otras células son atraídos por factores quimiotácticos tisulares, varias citocinas, factores tróficos y prostaglandinas del grupo E, conformando la llamada sopa inflamatoria (2,4).

Los canales ionotrópicos para el sodio y/o calcio de la membrana de los nociceptores, son activados generando un influjo catiónico gracias a sus gradientes de concentración, inundando así el medio intracelular y despolarizando a los nociceptores (2,4,6). El hidrogenión es un factor permisivo para la acción de los restantes elementos de la sopa inflamatoria (6) además de favorecer la aparición de radicales libres como el radical superóxido, capaces de generar la peroxidación lipídica de la membrana celular, lesionar mitocondrias, promover la liberación de neurotransmisores excitatorios e inhibir su recaptación. El potasio, por su parte, al incrementar su concentración extracelular contribuye grandemente a la despolarización de los nociceptores y al incremento de su actividad eléctrica tanto basal como evocada por los estímulos nocivos al punto que, los estímulos no nocivos también son capaces de superar los umbrales de descarga con reclutamiento de las neuronas adyacentes (4). Otro factor de gran importancia liberado con la ruptura celular es el adenosin trifosfato (ATP) el cual, gracias a la presencia de receptores purinérgicos en la membrana de los nociceptores, es capaz de generar corrientes iónicas despolarizantes desencadenando descargas tónicas (7). La adenosina, un metabolito normal pero especialmente anóxico del ATP ha mostrado tener un efecto contrario, es decir, inhibitorio de la excitación del nociceptor especialmente sobre la amplitud y la frecuencia de los potenciales postsinápticos excitatorios (8), siendo este efecto dependiente de la dosis. Esto sugiere que la adenosina generada en situaciones de hipoxia y lesión tisular actúa como analgésico endógeno.

Biología molecular en la nocicepción

La lesión tisular induce la producción y liberación de gran cantidad de mediadores pro inflamatorios que se añaden a la sopa inflamatoria. Mediadores como la sustancia P (SP), bradiquinina (BK), prostaglandinas (PG), ATP y la histamina (HT) (9), son capaces de activar receptores en la membrana del aferente primario e incrementar la actividad intracelular de la fosfolipasa C (PLC) la cual, luego de algunos pasos intermedios en los que participan el diacilglicerol (DAG) y el inositoltrifosfato (IP₃), incrementa el calcio intracelular [Ca⁺⁺]_i debido al aumento de la permeabilidad de la membrana celular y a su liberación a partir de sus depósitos membranosos intracelulares. Este incremento del [Ca⁺⁺]_i se potencia por el efecto de permeabilización de la membrana de neurotransmisores como los agonistas del ácido glutámico, específicamente los receptores ionotrópicos del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido amino-metil-propionato (AMPA) y el kainato (Ka), los cuales no solo permeabilizan a la membrana para el calcio, sino también para el sodio (10,11). Adicionalmente, la PLC reduce la permeabilidad de la membrana neuronal al potasio y con ello despolariza a la célula, efecto que se potencia con el incremento del calcio y sodio intracelulares y del potasio e hidrogenión extracelulares. Otros mediadores como la serotonina (5HT), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), HT y PG son capaces de incrementar la actividad de la adenilato ciclasa y así aumentar los niveles de AMPc intracelular lo que despolariza adicionalmente la neurona debido a la reducción en la permeabilidad al potasio y aumento en la permeabilidad al sodio de la membrana. Neurotransmisores como la noradrenalina (NA), SP y 5HT reducen directamente la permeabilidad de la membrana neuronal al potasio lo que contribuye a la despolarización del aferente primario. La despolarización que se genera por las múltiples vías antes descritas activa una gran población de canales ionotrópicos dependientes de voltaje, predominantemente de calcio y de sodio, los cuales y por presencia de hidrogeniones y de ATP incrementan la excitabilidad neuronal y consecuentemente la sensación dolorosa (12).

Citoquinas y eutacoides

El proceso inflamatorio incluye la generación de ciertos factores tróficos como el factor de crecimiento neural (NGF) que induce la producción de brotes axonales anómalos los cuales pueden

establecer conexiones igualmente anómalas en áreas diferenciadas, creándose estructuras patológicas como los neuromas de amputación o de lesión, los cuales generan disestesias (4,12,13). Entre otros componentes de la llamada sopa inflamatoria se encuentran las interleucinas generadas en una secuencia que se inicia con la IL1 β y el TNF α (10) y se continúa con la IL-6 (14). Estos factores reducen el umbral de descarga en el aferente primario tanto para estímulos mecánicos como químicos sentando las bases para su sensibilización (15), adicionalmente aumentan la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, péptidos de la vía nociceptiva como la SP e inducen la ciclooxigenasa 2 (COX₂) con el consecuente incremento en los niveles de prostaglandinas especialmente la E₂ (PGE₂) a través de la vía del ácido araquidónico. La PGE₂ constituye el eicosanoide predominante detectado en la sopa inflamatoria humana y posee intensas propiedades de vasodilatación, inducción de eritema, fiebre y sensibilización de los aferentes primarios al igual que otras sustancias como bradiquinina, SP e histamina. La cadena metabólica en la generación de la PGE₂ incluye varios sitios de interés farmacológico. El primer paso ocurre en los fragmentos de membrana (fosfolípidos) generados por la lesión tisular y sobre los cuales actúa la fosfolipasa A2 (PLA₂) que es una enzima citosólica de alto peso molecular para producir ácido araquidónico libre que es convertido en dos pasos metabólicos en endoperóxidos mediante la actividad COX e hidroxiperoxidasa (retículo endoplásmico) hacia dos vías diferentes, por un lado los prostanoides como la PGE₂ y prostaciclina y por el otro, la vía del tromboxano A2 (TXA₂). Una vez sintetizadas estas sustancias en el medio intracelular son liberados al medio extracelular probablemente por difusión facilitada. La actividad COX es el producto de dos isoenzimas una constitutiva (COX-1) y otra inducible por los componentes de la sopa inflamatoria (COX-2), ambas poseen una similitud de 64 % en la secuencia de aminoácidos; y el residuo de arginina en posición 120 es el sitio crítico de interacción tanto con el ácido araquidónico como con los medicamentos inhibidores de su actividad (antiinflamatorios no esteroideos, AINES) y un sitio de acetilación de la aspirina (16).

Procesos intracelulares

Las neuronas pseudomonopolares del ganglio de

la raíz dorsal de la médula espinal expresan en pocas horas y en respuesta a los eventos inflamatorios persistentes, un incremento de la actividad eléctrica tanto espontánea como evocada que precede al incremento de la actividad en los brotes axonales periféricos anómalos, lo que progresivamente se asocia a una proliferación en la inervación simpática terminal de las neuronas del tipo A (1,12,13,17), normalmente limitadas al procesamiento no nociceptivo, pero que ahora son reclutadas hacia la nocicepción. Factores como IL1 β , TNF α , IL-6 y las prostaglandinas incrementan directa o indirectamente el [Ca⁺⁺]_i y en este medio existen moléculas como la calmodulina (CaM), fijadoras de calcio, con capacidad de formar completos CaM-Ca que promueven la síntesis de la enzima óxido nítrico sintasa (NOSi, isoenzima inducible) la cual incrementa los niveles de óxido nítrico (NO) y activa a la enzima ciclasa del guanidina monofosfato (GC) generando GMPc que a su vez promueve la actividad de la proteincinasa C (PKC) manteniendo y perpetuando la condición abierta de los canales ionotrópicos de calcio y sodio (18-20). Otras sustancias intracelulares como la calcineurina (Cal, molécula fijadora del calcio) y las fosfatasa, también tienen un efecto antinociceptivo al inhibir la acción de la PKC sobre los canales iónicos de membrana (21). En el caso de las fosfatasa y específicamente las fosfatasa ácidas resistentes a fluoruro y formol (FRAP), éstas se encuentran en los terminales de fibras axónicas del grupo C, constituyéndose en marcadores de la presencia de dichas fibras, estrechamente vinculadas a la conducción de impulsos nociceptivos (21), las láminas superficiales I, II y III de Rexed del asta dorsal medular expresan profusa actividad FRAP como lo indican los estudios histoquímicos en los que se usa la tinción de Gomorri. La Figura 1 presenta la imagen de un corte coronal teñido con esta técnica y obtenido de la médula espinal lumbar de una rata con una inflamación cutánea unilateral inducida por calor nocivo, en la que se aprecia la selectiva localización del marcaje oscuro de FRAP en las láminas superficiales de Rexed I a III, igualmente se identifica el incremento del marcaje en el asta ipsilateral al proceso inflamatorio periférico, lo cual sugiere que las FRAP son también marcadores funcionales de actividad de las fibras C en el asta dorsal medular al incrementarse su actividad enzimática durante la inflamación (21).

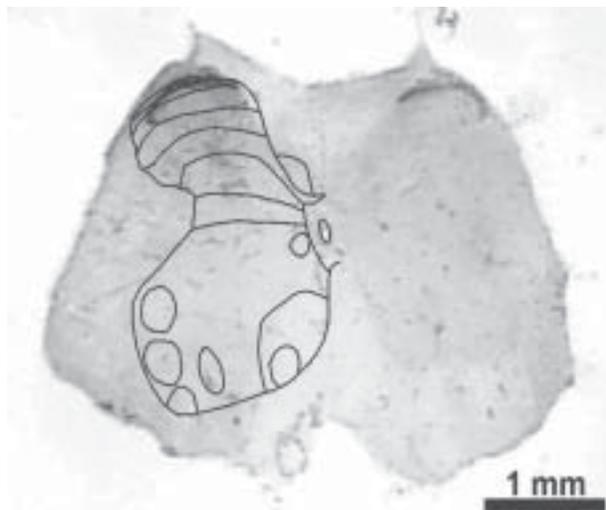


Figura 1. Corte coronal de la médula espinal lumbar de rata teñido con la técnica de Gomorri para identificar la fosfatasa ácida resistente a fluoruro (FRAP). La laminación de Rexed se ha superpuesto digitalmente. Se aprecia la localización selectiva de FRAP en las láminas superficiales I a III con incremento del marcaje en el asta dorsal ipsilateral al proceso inflamatorio periférico el cual se generó con calor nocivo en la pata posterior.

Aspectos iónicos de la nocicepción

En una situación en la que las neuronas nociceptivas se encuentran en despolarizaciones sostenidas y descargas tónicas, se produce un incremento del influjo de sodio y de su concentración intracelular, lo cual aumenta la actividad de las bombas iónicas encargadas de su expulsión como es el caso de las ATPasas de sodio y la sodio/potasio. Este aumento de actividad intenta corregir las alteraciones iónicas y consecuentemente volumétricas impuestas por las descargas repetidas (22). Es por ello que medicamentos que modifiquen la actividad ATPásica pueden ejercer acción sobre la nocicepción.

Recientemente se ha descrito la presencia en la membrana de nociceptores de canales catiónicos activados tanto por aumento de la temperatura (23,24) como por el descenso del pH; se trata del receptor vaniloide o VR1 (25), antiguamente conocido como receptor de capsaicina. Su característica resaltante es la de permitir una corriente catiónica inespecífica a la célula y por tanto posee una poderosa acción excitadora. Esto incrementa las posibilidades de despolarización por parte de los nociceptores. En contraste, se han descubierto otros receptores de membrana con

efectos atenuadores de la excitabilidad del nociceptor y/o de la neurona nociceptiva como es el caso de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 (26).

La lesión tisular y la información nociceptiva de las fibras aferentes incrementa la expresión del ácido ribonucleico (ARN) mensajero que codifica la síntesis de las inmunofilinas. Estas moléculas son los receptores de fijación de inmunosupresores como la ciclosporina, sin embargo, en el proceso nociceptivo ejercen un efecto inhibitor sobre la calcineurina lo que incrementa la permeabilidad de la membrana neuronal al calcio con despolarización y mayor excitación neuronal. Paralelamente, las inmunofilinas tienen la capacidad de activar a la sinapsina-1, proteína constitutiva de las vesículas presinápticas, facilitando la liberación de neurotransmisores excitatorios. Los opioides poseen un efecto inhibitor sobre la sinapsina-1 lo cual podría explicar parte de su acción analgésica (27) al reducir la liberación de neurotransmisores excitatorios. Adicionalmente la morfina activa el receptor metabotrópico opioide μ y hace que su componente dimérico $G\beta\gamma$ cierre los canales de calcio e incrementa la permeabilidad al potasio, hiperpolarizando la neurona y reduciendo su excitabilidad.

Actividad eléctrica individual y de la red neuronal del asta dorsal medular

Mediante el uso de análisis matemático de procesos puntuales (Figura 2a) y la aplicación de metodología de correlación cruzada de los tiempos en que ocurren las múltiples descargas neuronales, ha sido posible describir parcialmente la circuitería neuronal nociceptiva del asta dorsal medular, la cual se caracteriza por la gran sincronización (más del 85 %) de las descargas de las neuronas sensoriales adyacentes (Figura 2b) y la existencia de una muy pequeña expresión de circuitos reverberantes (Figura 2c). Esta misma red neuronal muestra una gran plasticidad inducida por los impulsos evocados por la estimulación nociva periférica y en especial la inflamatoria (28), los cuales en un tiempo notablemente corto de 90 minutos es capaz de incrementar en cerca de 20 % la presencia de circuitos neuronales excitatorios reverberantes (Figura 2c) que se asocian a cambios en los patrones de descarga neuronal (29,30) y a la expansión de los campos receptivos, lo que en conjunto incrementa la excitabilidad de grandes poblaciones de las neuronas medulares.

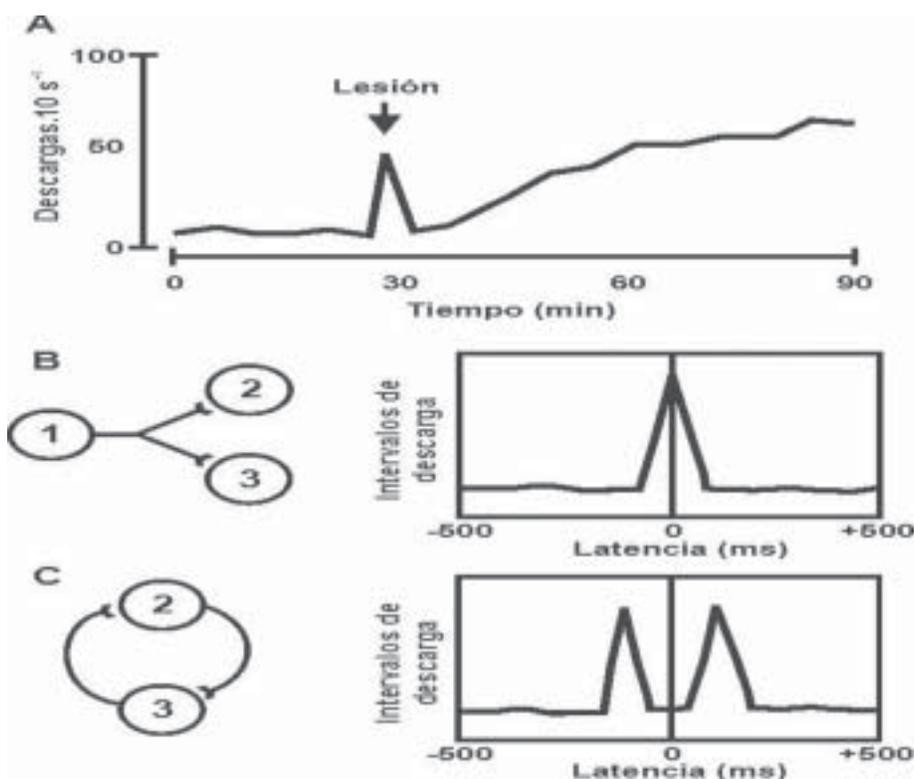


Figura 2. A) Descargas de una neurona de amplio rango dinámico del asta dorsal medular lumbar de una rata, ante una inflamación en su campo receptivo. Se aprecia el aumento agudo y temporal de las descargas debido al estímulo nocivo, seguido de un incremento progresivo y persistente de las descargas con la inflamación. B) Representación parcial de la red neuronal del asta dorsal medular y del análisis de correlación cruzada de las descargas neuronales, mostrando el frecuente patrón de descargas sincronizadas entre neuronas adyacentes (pico central del gráfico). C) Representación del patrón de circuitos reverberantes (doble pico del gráfico) entre neuronas adyacentes que se generan durante procesos inflamatorios.

Los sistemas descendentes de modulación diferencial sensorial participan en la plasticidad de la circuitería del asta dorsal, ya sea aumentando o reduciendo las respuestas neuronales del asta dorsal medular (31), lo cual explica en parte la acción analgésica o por el contrario algógena de algunos estados psicológicos frecuentemente vistos en la clínica. Esta modulación es mediada por una larga lista de sustancias entre las cuales encontramos aminas biógenas, péptidos, aminoácidos y metabolitos (4).

Mediante el uso experimental de la técnica de potenciales evocados somatosensoriales en nuestro laboratorio se ha mostrado que la excitabilidad de la circuitería neuronal del asta dorsal aumenta en forma

aguda y proporcional a la concentración de glucosa circulante, este resultado es de especial interés en la diabetes por cuanto siempre se ha considerado a la hiperglicemia crónica y a sus complicaciones como el origen de los cuadros dolorosos, en contraste, la hiperglicemia aguda es algógena.

Neurotransmisores y su efecto en la red neuronal medular

Gran parte de los cambios descritos en la actividad eléctrica neuronal tanto individual como de la red del asta dorsal medular son debidos, entre otras causas: a) la generación de brotes axonales anómalos de las fibras gruesas reconectadas en las láminas nociceptivas medulares; b) reducción en la actividad

de neuronas inhibitorias y c) aumento de neurotransmisores algógenos como: SP, CGRP, glutamato, galanina, polipéptido intestinal vasoactivo [VIP] y neuropéptido Y. Es importante considerar que los principios de cosíntesis, colocalización y coliberación de neurotransmisores se verifican en la red neuronal medular (1,4,32,33) añadiendo una compleja interacción de neurotransmisores. El fenómeno de la sensibilización central (1-4) que denota el incremento exponencial de las descargas neuronales ante un mismo estímulo nocivo constante (término inglés: *wind up*) o incluso no nocivo (alodinia) se fundamenta en los efectos directa o indirectamente excitadores de estos neurotransmisores y, de estos, es el glutamato el determinante en la creciente actividad de las neuronas del asta dorsal (34) en especial en las de amplio rango dinámico de vital importancia en la codificación de la intensidad del estímulo nocivo (2,4). El persistente incremento intracelular de IP_3 , DAG y calcio inducen a la PKC γ la cual, por un lado, tiene un efecto inhibitor sobre el dímero G $\beta\gamma$ reduciendo su acción inhibitor sobre los canales ionotrópicos dependientes de voltaje de calcio y sodio y por otro, induce la formación de protooncógenes y factores de transcripción nuclear (c-Fos, Fos-B, Jun-D, Kronx-24, c-jun entre otros). Los protooncógenes o genes de expresión temprana inmediata, como el c-Fos, promueven la síntesis y expresión de canales de calcio y de sodio voltaje dependientes en la membrana neuronal, lo que unido a los demás factores perpetúa el proceso de hiperexcitabilidad (1,2,12,20,32).

El inicio del fenómeno de sensibilización central depende aparentemente de los receptores metabotrópicos para aminoácidos excitatorios presentes en las membranas neuronales, es el mGluR 1 con el AMPA (aminometilpropionato) como agonista, los receptores de neurokininas NK1 y NK2 y los correspondientes a CGRP $_1$ y CGRP $_2$, NK $_1$, NK $_2$, CGRP $_1$, CGRP $_2$ quienes más tempranamente son activados iniciando el proceso con potenciales postsinápticos excitatorios y los consecuentes fenómenos de sumación temporal y espacial (1,2).

El escenario fisiopatológico se complica al añadirse la pérdida de la actividad inhibitoria gabaérgica y/o glicinérgica ejercida por los aferentes primarios del grupo A y B, quienes ahora presentan una acción excitadora debido a que los brotes axónicos anómalos de estos se reconectan directamente con las neuronas de proyección

espinotalámicas medulares (1,12).

La sustancia gelatinosa del asta dorsal posee receptores para: ATP, ADP, AMP y adenosina, que reciben el nombre de purinérgicos, entre ellos, los receptores del tipo P $_1$ -A $_1$ han mostrado una acción antialodínica, por el contrario los P $_1$ -A $_2$ muestran un efecto pronociceptivo y de disfunción motora. Estos receptores muestran un efecto inhibitorio o excitatorio respectivamente sobre la adenilato ciclasa intracelular (35).

La modulación de los canales de calcio y/o sodio, en este proceso, es el fundamento de la actividad analgésica (antialodínica) de medicamentos que antagonizan a estos canales y estabilizando eléctricamente la membrana neuronal. El estudio histoquímico de la médula lumbar ha permitido localizar la distribución de los canales de calcio en gran densidad en las láminas III, IV y V con predominio lateral lo cual concuerda con la relación del dolor y los eventos de carácter neurovegetativo (36).

Conversión del dolor nociceptivo en neuropático

Si se perpetúa la modificación del microambiente neuronal con el mantenimiento de descargas repetitivas producto de un proceso inflamatorio prolongado, se generará en consecuencia la activación de ciertos genes de supervivencia con cambios en el fenotipo que se caracterizan por la regeneración anormal de brotes, incremento en la densidad de canales anómalos de sodio dependientes del voltaje y resistentes a la tetrodotoxina (TTX), así como un incremento en la respuesta a los eutacoides y a la noradrenalina por parte de las fibras axonales. Esto modifica drásticamente la conducta neuronal dada la síntesis de un mayor número de receptores de membrana de carácter excitatorio, originando una distorsión en el procesamiento de las señales aferentes generando dolor y disestesias. El tiempo requerido para que se generen estos cambios genéticos se desconoce, pero factores como la experiencia nociceptiva previa, estado de la red neuronal espinal y supraespinal, sistemas de modulación descendente, participación cortical (37), intensidad y extensión de la lesión así como la adecuada terapéutica administrada, deben ser considerados a la hora de analizar la transformación de los procesos inflamatorios agudos y de sensibilización de nociceptores hacia el dolor crónico neuropático. En esta etapa de cronicidad y

ante una situación de persistente despolarización neuronal y activación tónica de canales dependientes de voltaje de calcio y sodio, el efecto inhibitor del dímero $G\beta\gamma$ de la proteína G asociada al canal metabotrópico opioide, se encuentra extremadamente reducido, lo cual explicaría la baja respuesta a los opioides en el dolor neuropático.

En la medida en que se amplía el número de disciplinas y técnicas usadas en la investigación del proceso nociceptivo, en esa misma medida se incrementará el conocimiento que se tiene de él y permitirá enfocar esfuerzos en potenciales blanco farmacológicos novedosos en bien de los pacientes.

Agradecimientos

Las investigaciones citadas realizadas en nuestro laboratorio han sido financiadas parcialmente por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-UC) y el Servicio de Intercambio Académico Alemán (DAAD) de la República Federal de Alemania.

REFERENCIAS

- Benbaum A, Chi S-I, Levine J. Peripheral and central contribution to the persistent expression of the C-fos proto-oncogene in spinal cord after peripheral nerve injury. En: Willis WD, editor. *Hyperalgesia and allodynia*. Nueva York (EE.UU): Raven Press; 1992.p.295-304.
- Millan MJ. The induction of pain: An integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999;57:1-164.
- Bennett G, Xie Y. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33:87-107.
- Willis W, Coggeshall R. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. Nueva York: Plenum Press, 1991.
- McCormack K. Fail-safe mechanisms that perpetuate neuropathic Pain. *Pain Clin Updates*, 2000;7:1-4.
- Reeh PW, Kress M. Molecular physiology of proton transduction in nociceptors. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1:45-51.
- Cook SP, McCleskey EW. ATP, pain and a full bladder. *Nature*. 2000;26(407):951-952.
- Lao LJ, Kumamoto E, Luo C, Furue H, Yoshimura M. Adenosine inhibits excitatory transmission to substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord through the activation of presynaptic A(1) adenosine receptor. *Pain*. 2001;94:315-324.
- Corado J, Eblen-Zajjur A. A Laboratory demonstration for learning about mast cell degranulation. *Am J Physiol*. 1999;19(Suppl):25-29.
- Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M. Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. *Pain*, 2002;96:57-62.
- Linhart O, Obreja O, Kress M. The inflammatory mediators serotonin, prostaglandin E_2 and bradykinin evoke calcium influx in rat sensory neurons. *Neuroscience*. 2003;118:69-74.
- Jensen TS. Mechanisms of neuropathic pain. En: Campbell JN, editor. *Pain 1996 an up dated review: Refresher Course syllabus*. Seattle (EE.UU): IASP Press, 1996.p.77-86.
- Zahn PK, Subieta A, Park SS, Brennan TJ. Effect of blockade of nerve growth factor and tumor necrosis factor on pain behaviors after plantar incision. *J Pain*. 2004;5:157-163.
- Homma Y, Brull SJ, Zhang JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. *Pain*. 2002;95:239-246.
- Taoka Y, Okajima K. Neuroinflammation as an important mechanism in spinal cord injury. En: Wood P, editor. *Neuro inflammation mechanisms and management*. Nueva Yersey (EE.UU): Humana Press; 2003.p.215-236.
- Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol*. 2001;64:327-363.
- Wilcox G. Pharmacology of pain and analgesia. En: Max M, editor. *Pain 1999 an updated review: Refresher course syllabus*. Seattle (EE.UU): IASP press, 1999.p.573-578.
- Dolphin AC. Ca^{2+} channel currents in rat sensory neurones: Interaction between guanine nucleotides, cyclic AMP and Ca^{2+} channel ligands. *J Physiol*. 1991;432:23-43.
- Wiklund P, Ekstrom PA, Edbladh M, Tonge D, Edstrom A. Protein kinase C and mouse sciatic nerve regeneration. *Brain Res*. 1996;715:145-154.
- Zhu Y, Yakel JL. Calcineurin modulates G protein-mediated inhibition of N-type calcium channels in rat sympathetic neurons. *J Neurophysiol*. 1997;78:1161-1165.
- Glykys J, Guadama M, Marcano L, Ochoa E, Eblen-Zajjur A. Inflammation induced increase of fluoride resistant acid phosphatase (FRAP) activity in the spinal dorsal horn in rats. *Neurosci Lett*. 2003;337:167-169.

22. Czaplinski M, Abad C, Eblen-Zajjur, A. Inflammation-induced increase of Na and Na/K but not Ca and H ATPase activity in spinal dorsal horn of the rat. *Neurosci Lett.* 2005;374:147-151.
23. Rathee PK, Distler C, Obreja O, Neuhuber W, Wang GK, Wang SY, et al. PKA/AKAP/VR-1 module: A common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. *J Neurosci.* 2002;22:4740-4745.
24. Greffrath W, Nemenov MI, Schwarz S, Baumgartner U, Vogel H, Arendt-Nielsen L, Treede RD. Inward currents in primary nociceptive neurons of the rat and pain sensations in humans elicited by infrared diode laser pulses. *Pain.* 2002;99:145-155.
25. Sugiura T, Tominaga M, Katsuya H, Mizumura K. Bradykinin lowers the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor 1. *J Neurophysiol.* 2002;88:544-548.
26. Clayton N, Marshall FH, Bountra C, O'Shaughnessy CT. CB1 and CB2 cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain.* 2002;96:253-260.
27. Brent PJ, Haynes H, Jarvie PE, Mudge L, Sim AT, Dunkley PR. Phosphorylation of synapsin I and dynamin in rat forebrain synaptosomes: Modulation by sigma (sigma) ligands. *Neurosci Lett.* 1995;191:71-74.
28. Eblen-Zajjur A, Sandkühler J. Synchronicity of nociceptive and non-nociceptive adjacent neurons in the spinal dorsal horn of the rat: Stimulus-induced plasticity. *Neuroscience.* 1997;76:39-54.
29. Eblen-Zajjur A, Salas R, Vanegas H. Fractal analysis of spinal dorsal horn neuron discharges by means of sequential fractal dimension D. *Comput Biol Med.* 1996;26:1-9.
30. Sandkühler J, Eblen-Zajjur A. Identification and characterization of rhythmic nociceptive and non-nociceptive spinal dorsal horn neurons in the rat. *Neuroscience.* 1994;61:991-1006.
31. Sandkühler J, Eblen-Zajjur A, Fu Q-G, Forster C. Differential effect of spinalization on the discharges of simultaneously recorded nociceptive and non-nociceptive spinal dorsal horn neurons. *Pain.* 1995;60:55-65.
32. Levine J, Taiwo Y, Heller P. Hyperalgesic pain: Inflammatory and neuropathic. En: Willis WD, editor. *Hyperalgesia and allodynia.* Nueva York (EE.UU): Raven Press; 1992.p.117-123.
33. Eblen-Zajjur A. *Inmunología de la Nocicepción.* Dolor Clin Terap. 2005;3:17-19.
34. Zahn PK, Sluka KA, Brennan TJ. Excitatory amino acid release in the spinal cord caused by plantar incision in the rat. *Pain.* 2002;100:65-76.
35. Karlsten R, Torsten G. Adenosine - A new analgesic for the treatment of neuropathic pain?. *IASP Newsletter.* 2000;1:3-6.
36. Glykys J, Eblen-Zajjur A. Mapeo histoquímico de células con canales permeables a cationes divalentes en la región lumbar de la médula espinal en la rata. *Acta Cient Venez.* 2001;52:30(Supl. 1).
37. Lugo M, Istúriz G, García N, Lara C, Eblen-Zajjur A. Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus. *Somatosen. Mot Res.* 2002;19:207-212.

...continuación (volumen 113 N° 3)

El saqueo y destrucción cultural en Irak 2005

Dr. Fernando Báez

Barcelona, España

En las Facultades, el panorama es desolador. En la de Lenguas, la biblioteca con textos en ruso y alemán, la mayoría con clásicos como Dostoievsky, Tolstoi, Turguenev, Chejov, Pushkin, Gorki, Goethe, es sólo un montón de ceniza que ha sido recogida en bolsas. Un volumen del Fausto, observé, estaba quemado en los bordes y el centro mostraba los

signos de páginas arrancadas por la fuerza y daños causados por el fuego intenso. Sin deseos de identificarse, una linda joven, cubierta por su velo, me advirtió que fueron estudiantes los que quemaron esos libros porque los rusos y alemanes colaboraban con el dictador Husein. Un caso extraño, en verdad.

Continúa en la pág. 499...