

Neuroplasticidad y Dolor

Neuroplasticity and Pain

Cerveró, Fernando (*)

Resumen

Todas las formas de dolor incluyen el desarrollo de un estado de hiperalgesia que ilustra la naturaleza dinámica y plástica de la sensación de dolor. La hiperalgesia es la característica más importante del proceso doloroso y es la expresión de la hipersensibilidad de las vías del dolor inducida por la sensibilización de los receptores periféricos que registran eventos dolorosos y de las neuronas que transmiten y procesan esta información sensorial al SNC. Los nociceptores periféricos se sensibilizan adquiriendo una mayor y a veces nueva capacidad de respuesta a los estímulos periféricos. Por otra parte, un proceso de plasticidad sináptica, del cual se ha identificado una variedad de componentes moleculares, interviene en la amplificación central de las señales de las aferencias nociceptivas, lo cual evoca la hipersensibilidad de las neuronas centrales. El resultado final es un proceso sensorial que, a pesar de haber sido puesto en marcha inicialmente por una lesión, puede no mantener una relación estrecha con la lesión original y convertirse en un estado de dolor crónico sin tener una causa definida.

Palabras Clave: Dolor, Hiperalgesia, Alodinia, Neuroplasticidad, Sensibilización, Nociceptor, Neuropatía

Abstract

All forms of pain include the development of a hyperalgesic state that illustrates the dynamic and plastic nature of pain sensation. Hyperalgesia is the most prominent feature of the pain process and is the expression of hypersensitivity of the pain pathway induced by the sensitization of the peripheral receptors that signal painful events and of the neurons that transmit and process this sensory information to the CNS. Peripheral nociceptors can be sensitized, acquiring enhanced, and sometimes novel, responsiveness to peripheral stimuli. On the other hand a process of synaptic plasticity, of which several molecular components have already been identified, mediates the central amplification of the afferent signals that leads to the hypersensitivity of central neurons. The final result is a sensory process that, although initially triggered by injury, may not keep a close relationship with the originating injury and develop into a chronic pain state in the absence of a defined cause.

Keywords: Pain, Hyperalgesia, Allodynia, Neuroplasticity, Sensitization, Nociceptor, Neuropathy

1. Introducción

Siempre han existido dos visiones alternativas respecto al significado biológico del dolor. Una de ellas propone que el dolor es un sentido similar a la vista o al oído, un componente del repertorio sensorial que posee la mayoría de los animales que nos advierte sobre el peligro inminente, le entrega información precisa a nuestro cerebro sobre lesiones y nos ayuda a sanar. Sin embargo, siempre ha existido una interpretación alternativa del dolor que niega que éste sea como la vista o el oído, y propone que los papeles fundamentales tanto del dolor como de su opuesto, el placer, son la formación de emociones y comportamientos del individuo. El dolor se ve como el instrumento que gatilla estados emocionales, un motor del comportamiento y una herramienta de aprendizaje muy efectiva. Aristóteles, quien dio vida a esta interpretación, lo dejó muy claro: sólo hay cinco sentidos, la vista, el oído, el olfato, el gusto y el tacto. El dolor y el placer no son sentidos, sino "pasiones del alma".

La primera interpretación dio origen a la teoría de la Especificidad del Dolor, que propone que los terminales nerviosos finos de aferentes amielínicos son receptores de dolor en la periferia y que existe una vía transmisora específica de dolor que lleva sus señales al cerebro. Esta teoría es responsable del muy conocido modelo de mecanismos de dolor que, a menudo, se encuentra en los libros

y de acuerdo al cual un receptor de dolor en la periferia se ve activado por un estímulo nocivo y envía impulsos a la médula espinal y desde ahí al tálamo y la corteza por medio de una vía espino-talámico cruzada. En otras palabras, una vía de dolor relativamente simple y directa (Figura 1).



Figura 1: Dibujo de Descartes de las vías del dolor. El fuego activa los nervios en el pie del niño y estas señales se envían al cerebro donde son reflejadas en nervios motores que retiran el pie lejos del fuego (de Descartes, 1664).

* Unidad de Investigación de Anestesia y Centro McGill para la Investigación del Dolor
McGill University, Montréal, Québec, Canadá

Se ha podido establecer con cierto grado de certeza que existen sensores especializados en la piel, músculos y vísceras en la mayoría de los animales que se activan, exclusivamente, por estímulos que causan lesiones y cuya excitación evoca la sensación de dolor (Belmonte y Cerveró, 1996). También sabemos que no se puede evocar un dolor, en circunstancias normales, cambiando los patrones de activación de los receptores sensoriales táctiles (Ochoa y Torebjörk, 1983, 1989). También existe una gran cantidad de datos que demuestran la existencia de neuronas en la médula espinal y el cerebro activadas, mayoritaria o exclusivamente, por estímulos nociceptivos (Hunt y Mantyh, 2001). Sin embargo, también hay una gran cantidad de evidencia experimental a favor de la plasticidad en el canal sensorial nociceptivo y de la existencia de procesos dinámicos que pueden alterar profundamente las propiedades funcionales de los nociceptores periféricos y de las neuronas centrales nociceptivas (Treede y otros, 1992; Julius y Basbaum, 2001; Hunt y Mantyh, 2001). También se ha demostrado que con posterioridad a una lesión o inflamación periférica, la activación de aferentes táctiles de la piel lesionada, puede evocar sensaciones de dolor (ver Cerveró y Laird, 1996).

¿Un dolor o varios dolores?

Hoy sabemos que los distintos tipos de dolor están producidos por mecanismos heterogéneos que participan en diversas formas en la generación de los estados dolorosos (Cerveró y Laird, 1991; Klein y otros, 2005). En general, podemos identificar tres formas distintas de dolor considerando la relación entre los estímulos nocivos y la sensación de dolor: nociceptivo, inflamatorio y neuropático (también llamados dolores fase 1, 2 y 3 por Cerveró y Laird, 1991). El dolor nociceptivo tiene relación con el procesamiento de los estímulos nocivos breves; el dolor inflamatorio es el resultado de una estimulación nociva prolongada que produce daño tisular, y el dolor neuropático se produce como consecuencia del daño neurológico, incluyendo las neuropatías periféricas y estados de dolor central (Figura 2). El dolor nociceptivo es una sensación protectora necesaria para

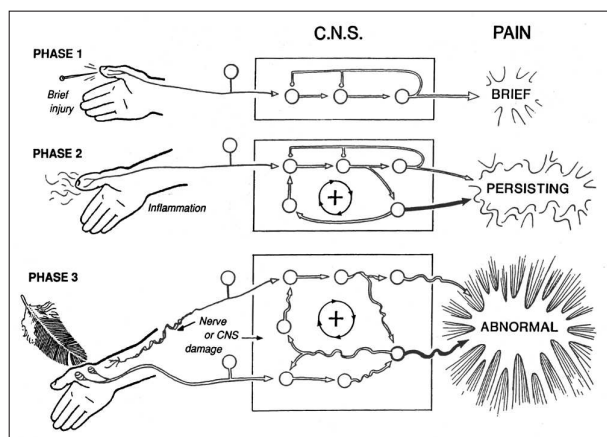


Figura 2: Diagrama que muestra los tres modelos de procesamiento del dolor para los tres tipos de dolor más importantes (nociceptivo, inflamatorio y neuropático, o fases 1, 2 y 3). Encontrará más explicaciones en el texto. De Cerveró y Laird (1991).

la supervivencia y el bienestar de los seres humanos. Los mecanismos que median el procesamiento de los estímulos nocivos breves pueden entenderse como una vía sencilla que transmite impulsos en los nociceptores periféricos hacia el tálamo y la corteza y genera una breve percepción de dolor. Por otra parte, una lesión y daño en los tejidos evocan una reacción inflamatoria como parte del proceso de cicatrización y generan un estado de dolor distinto al dolor nociceptivo producido por cambios en las propiedades de respuesta de los diversos componentes del sistema nociceptivo. Estos cambios incluyen la sensibilización del nociceptor y el reclutamiento de poblaciones de receptores que previamente no presentaban respuesta. A su vez, las neuronas del SNC muestran una amplificación en su capacidad de excitación expresada como aumentos en el tamaño del campo receptor de las neuronas y una mayor descarga espontánea y evocada. Todos estos cambios indican que el SNC se encuentra ahora en un nuevo estado, con mayor capacidad de excitación como resultado del estímulo nocivo generado por los tejidos lesionados o inflamados. En estas condiciones, se pierde la correlación inmediata entre las descargas en los nociceptores periféricos y la percepción de dolor.

Los síndromes de dolor neuropático son la consecuencia del daño a los nervios periféricos o al mismo SNC y producen sensaciones de dolor fuera del rango de las sensaciones producidas por el sistema nociceptivo normal. Estas experiencias dolorosas incluyen dolor espontáneo, umbrales de dolor muy reducidos y dolor que se evoca simplemente con el tacto. Los estados de dolor neuropático se caracterizan por una casi completa falta de correlación entre los estímulos periféricos nocivos y la sensación de dolor y se producen a partir de lesiones neurológicas que causan una actividad anormal generada en los neuromas de los nervios lesionados o en las células de los ganglios de la raíz dorsal, así como conducción efáptica de impulsos entre fibras nerviosas adyacentes y respuestas anormales de los nociceptores periféricos y las neuronas del SNC. Los dolores nociceptivos e inflamatorios son síntomas de una lesión periférica, en tanto que el dolor neuropático es un síntoma de una patología neurológica. Si bien la teoría de la Especificidad puede explicar bastante bien las formas más simples de dolor tales como un pinchazo o dolor agudo a causa de una quemadura leve, la experiencia de dolores complejos, tales como el dolor provocado por estímulos de baja intensidad, requiere en gran medida de plasticidad periférica y central. Es muy probable que sistemas nociceptivos, tanto específicos como no específicos, participen en la generación y mantención de los distintos estados de dolor.

Plasticidad e hiperalgesia

El dolor es un proceso dinámico que no se puede explicar con una sola teoría o un mecanismo único. Una de las expresiones más llamativas de la naturaleza dinámica de la sensación de dolor es la falta de adaptación. Un estímulo continuo y uniforme, ya sea visual o auditivo, nos lleva a la adaptación sensorial; después de algunos segundos o minutos, simplemente dejamos de sentir este estímulo. Sin embargo, la sensación de dolor no sólo no se adapta a un estímulo nocivo y continuo, sino que se hace cada vez peor y al cabo de unos minutos de estimulación persistente donde el estímulo de dolor es relativamente suave, la sensación se hace insoportable. Este cambio en la sensibilidad

al dolor genera un estado de amplificación del dolor o hiperalgesia, que es normalmente puesto en marcha y mantenido por un estímulo nocivo persistente, pero que puede, bajo circunstancias patológicas, aparecer sin una causa obvia, de manera que la relación normal entre una lesión y el dolor se pierde. La hiperalgesia y la alodinia son los síntomas más importantes de muchos estados de dolor crónico y las propiedades de la sensación de dolor que la hacen especialmente desagradable e insoportable. En términos psicológicos, un estado de hiperalgesia está representado por una desviación hacia la izquierda, inducida por estímulos dolorosos persistentes, en la curva que relaciona la intensidad del estímulo con la sensación de dolor (Cerveró y Laird, 1996). Este giro hace que la parte más baja de la curva caiga en el rango de intensidad inocuo del estímulo (alodinia o dolor producido por un estímulo inocuo), mientras que la parte superior muestra una sensación amplificada de dolor a estímulos nocivos (hiperalgesia o una mayor sensibilidad al dolor ante estímulos nocivos). La alodinia y la hiperalgesia ofrecen al organismo mecanismos de protección, previniendo que la persona estimule un área lesionada y, al mismo tiempo, ayudando en el proceso de curación (Figura 3).

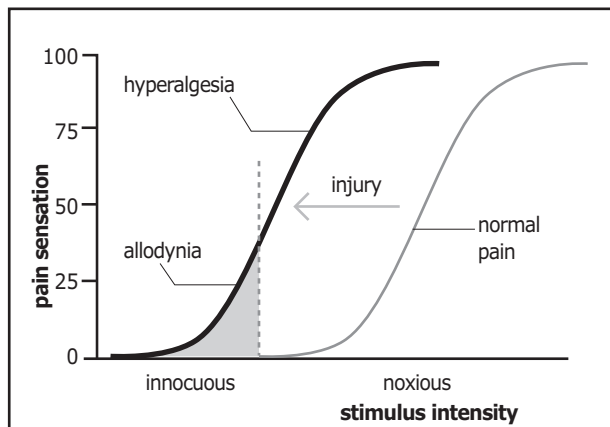


Figura 3: Diagrama que ilustra los cambios en la sensación de dolor inducido por una lesión. La relación normal entre la intensidad del estímulo y la magnitud de la sensación de dolor está representada por la curva a la derecha de la figura. La sensación de dolor sólo se evoca por las intensidades del estímulo en el rango nocivo (la línea punteada vertical indica el umbral de dolor). Una lesión causa una desviación hacia la izquierda en la curva que relaciona la intensidad del estímulo con la sensación de dolor. En estas condiciones, los estímulos inocuos evocan dolor (alodinia). De Cerveró y Laird (1996).

Existen dos tipos de hiperalgesia: primaria y secundaria. La hiperalgesia primaria se define como una mayor sensibilidad al dolor que ocurre en el lugar donde se produce la lesión. La hiperalgesia secundaria se define como una mayor sensibilidad al dolor que ocurre en áreas adyacentes o incluso remotas al lugar donde se produce la lesión. Por ejemplo, después de sufrir una lesión en una mano, se puede desarrollar un área de hiperalgesia que cubra todo el brazo, o la inflamación del intestino o la vejiga pueden producir un área de hiperalgesia en la región abdominal o pélvica.

Actualmente podemos identificar tres procesos clave en el desarrollo de los mecanismos de hiperalgesia: i) el proceso de sensibilización del nociceptor responsable de las señales iniciales de una lesión y los cambios periféricos en el sistema nociceptivo inducidos por estímulos nocivos, ii) el proceso de amplificación central de las señales nociceptivas (conocida como sensibilización central), generadas por el fortalecimiento sináptico de las conexiones entre las neuronas del SNC y responsable de la mayor capacidad de excitación que acompaña los estados de dolor persistente, y iii) el proceso por el cual la actividad en los receptores sensoriales de umbral bajo de áreas periféricas no lesionadas, puede acceder al sistema nociceptivo y evocar sensaciones de dolor y estados de hiperalgesia (dolor evocado por el tacto, alodinia táctil, etc.) (Figura 4).

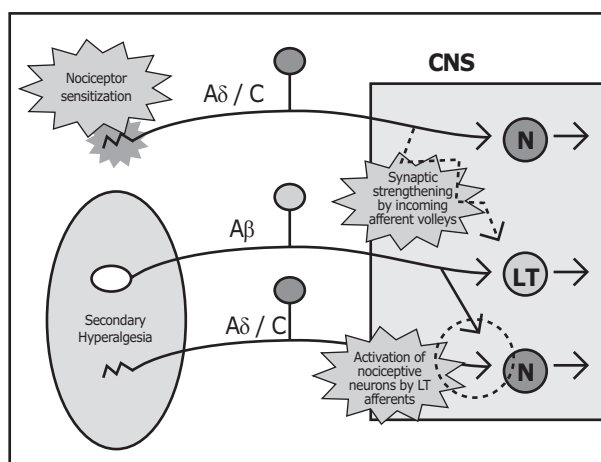


Figura 4: Diagrama que representa los mecanismos básicos de la hiperalgesia primaria y secundaria y los tres procesos clave que participan en su generación. La hiperalgesia primaria se produce por la estimulación de los nociceptores conectados a las fibras aferentes Aδ y C que activan las vías nociceptivas del SNC (N). La hiperalgesia secundaria se produce por la estimulación de los receptores táctiles conectados a los aferentes Aβ que normalmente activan las neuronas de bajo umbral (BU), pero que como consecuencia de la amplificación del estímulo nociceptivo desde el área lesionada, ahora pueden activar las neuronas nociceptivas (N) (más explicaciones en el texto).

Mecanismos de hiperalgesia primaria: sensibilización de los nociceptores

Se sabe desde hace mucho tiempo que las propiedades funcionales de los nociceptores periféricos cambian como consecuencia de una lesión o inflamación en el territorio que éstos inervan (Treede y otros, 1992). Como resultado de esta propiedad conocida como sensibilización, los nociceptores, después de un periodo de activación intensa, adquieren una mayor capacidad de excitación ante un estímulo posterior. Disminuye su umbral y aumentan sus respuestas, mostrando una desviación hacia la izquierda en su función estímulo - respuesta, que encaja perfectamente con la desviación hacia la izquierda de la hiperalgesia sensorial. En algunos casos, la inflamación o una lesión pueden activar poblaciones de nociceptores que, con anterioridad, no presentaban

respuesta alguna (los así llamados nociceptores "silenciosos"). Esto se interpreta como una forma extrema de sensibilización del nociceptor.

Se cree que la sensibilización de los nociceptores es el mecanismo responsable de la hiperalgesia primaria. Aún no hemos entendido en su totalidad el proceso de sensibilización, pero en él participan factores titulares liberados por los propios terminales nociceptores o por células cercanas (como por ejemplo, los mastocitos). Como resultado de la hiperexcitabilidad del nociceptor en el lugar donde se produce la lesión, el umbral de dolor disminuye y aumentan las respuestas al dolor evocadas desde el área lesionada, esto es, se produce hiperalgesia primaria.

Mecanismos de hiperalgesia secundaria: sensibilización central

El hecho que la hiperalgesia secundaria aparezca en partes del cuerpo lejanas del lugar donde se produjo la lesión original, nos indica que el mecanismo mediador en esta forma de hiperalgesia es el sistema nervioso central y no una alteración periférica. Sabemos que los impulsos generados en los nociceptores en la zona lesionada o inflamada evocan cambios centrales que, a su vez, producen una hiperalgesia secundaria (LaMotte y otros, 1991; Torebjörk y otros, 1992). Estos cambios están disparados por los impulsos que llegan desde los nociceptores que inervan la zona lesionada y se mantienen debido a la mayor actividad espontánea de estos nociceptores a causa de su sensibilización. Este proceso se ha llamado sensibilización central por analogía a la sensibilización periférica observada en el lugar donde ocurre la lesión, e implica un aumento en la capacidad de excitación de las neuronas de segundo orden en la médula espinal y en las zonas supraespinales, y un cambio radical en las consecuencias sensoriales de la activación de las fibras aferentes de bajo umbral que va desde el tacto al dolor.

Datos experimentales demuestran que la actividad intensa o persistente en los nociceptores periféricos conduce a una mayor capacidad de respuesta de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (ver referencias en Cerveró y Laird, 1996). Este aumento en la capacidad de excitación de las neuronas de la médula espinal, coincide con el típico giro hacia la izquierda de la curva de dolor observada en humanos y animales de laboratorio en áreas de hiperalgesia secundaria, y es lógico pensar que un proceso lleva al otro. Por lo tanto, la idea de un proceso de sensibilización central ha sido aceptada como un mecanismo neural posible para la generación de estados de hiperalgesia. Se ha propuesto a muchos candidatos moleculares como mediadores de la sensibilización central, incluyendo a los neurotransmisores como el glutamato y los neuropéptidos, por ejemplo, la Sustancia P. Sin embargo, existen también muchos aspectos de este proceso que aún no son conocidos, incluyendo la relación entre el aumento en la capacidad de excitación observada en las neuronas de la médula espinal luego de recibir un estímulo nocivo y los cambios sensoriales específicos observados en los estados de hiperalgesia secundaria. Incluso, no está claro el significado exacto de la sensibilización central, ya que esta expresión se ha utilizado para calificar incremento en la respuesta al dolor en humanos y animales de laboratorio. Por otra parte, hoy sabemos que los procesos celulares que subyacen estos aumentos de excitabilidad son en todo similares a otras alteraciones plásticas de transmisión sináptica que se

observan en regiones del cerebro no relacionadas al procesamiento del dolor. Es posible que la sensibilización central sea una expresión de la plasticidad sináptica en el sistema nervioso central y no un fenómeno específicamente relacionado al dolor.

Mecanismos de la alodinia: dolor evocado por el tacto

Las características de la hiperalgesia secundaria incluyen no sólo un aumento en la magnitud de las sensaciones de dolor evocadas desde esta zona, sino también un cambio en la modalidad de la sensación evocada por los mecanorreceptores de bajo umbral que cambia de tacto a dolor (Cerveró y otros, 1993; LaMotte y otros, 1991). Este proceso se conoce como dolor evocado por el tacto o alodinia táctil. En áreas de hiperalgesia secundaria, este dolor está generado por impulsos en los mecanorreceptores de bajo umbral conectados a fibras aferentes mielínicas de gran diámetro. Esto muestra que es posible producir dolor activando mecanorreceptores de bajo umbral, si bien en circunstancias especiales donde previamente haya ocurrido una lesión. El dolor evocado por el tacto puede aparecer muy poco tiempo después de haber activado los nociceptores desde el área primaria y puede también desaparecer muy rápidamente si se reduce o bloquea la actividad de estos nociceptores. El proceso es dinámico, reversible y no depende de la formación de nuevas conexiones anatómicas entre el sistema táctil y el nociceptivo.

Si bien se podría explicar la mayor sensibilidad al dolor en áreas de hiperalgesia secundaria por una mayor capacidad de excitación del sistema nociceptivo, el cambio radical desde el tacto hasta el dolor en las acciones centrales de los mecanorreceptores de bajo umbral, requiere explicaciones alternativas. Se han propuesto varias hipótesis que abordan esta cuestión. Todas se basan en una reversión de las acciones de los neurotransmisores inhibitorios GABA y glicina, de manera que se convierten en moléculas excitatorias y facilitan la estimulación de bajo umbral a las neuronas nociceptivas (Price y otros, 2005).

Uno de los mecanismos propuestos se basa en el proceso conocido como Despolarización Aferente Primaria, un proceso generado en los terminales de las aferentes nociceptivas por la actividad de las fibras sensoriales de bajo umbral. Se sabe que el mediador en este caso es el GABA que genera esta despolarización debido a que dichos terminales poseen una concentración intracelular de iones de cloruro mayor que la normal. Cuando estas despolarizaciones son lo suficientemente intensas como para evocar potenciales de acción, se abre una vía directa para que las fibras sensoriales de bajo umbral activen las aferentes nociceptivas y, por ende, la vía nociceptiva.

Otro mecanismo propuesto se basa en la desinhibición de la vía que conecta las aferencias de bajo umbral con las neuronas nociceptivas. En condiciones normales, esta vía está inhibida por interneuronas locales GABA-érgicas, pero la liberación de esta inhibición puede descubrir una conexión aferente de bajo umbral del sistema nociceptivo.

Finalmente, se ha propuesto otro mecanismo basado en la total reversión de las acciones de GABA o glicina en las neuronas de la médula espinal, desde la inhibición a la excitación (Coull y otros, 2003). Esto podría ser posible por el aumento en la concentración intracelular de los iones de cloruro en estas neuronas como consecuencia de la inhibición del co-transportador responsable de reducir el cloruro interno. En estas circunstancias,

GABA y glicina se transforman en transmisores excitatorios, induciendo la despolarización de las neuronas, y no su hiperpolarización. Como consecuencia, las acciones inhibitorias normales de las aferentes de bajo umbral sobre las neuronas nociceptivas se convierten en elementos de excitación.

Correspondencia

Fernando Cerveró
 Unidad de Investigación de Anestesia
 McGill University
 McIntyre Medical Bldg. Room 1207
 3655 Promenade Sir William Osler
 Montreal, Quebec H3G 1Y6
 CANADA
 Teléfono: +1 (514) 398-5764
 FAX +1 (514) 398-8241
 fernando.cervero@mcgill.ca

Referencias Bibliográficas

1. Belmonte C, Cervero F. 1996. Neurobiology of nociceptors (Neurobiología de los nociceptores) pp. 1-531. Oxford: Oxford University Press
2. Cervero F, Laird JMA. 1991. One pain or many pains?: a new look at pain mechanisms (¿Un dolor o muchos dolores?: una nueva visión de los mecanismos de dolor) *News Physiol. Sci.* 6: 268-73
3. Cervero F, Laird JMA. 1996. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): A new model *Pain* 68: 13-23 (Mecanismos de dolor evocados por el tacto (alodinia): Un nuevo modelo *Dolor* 68: 13-23)
4. Cervero, F, Gilbert, R., Hammond, R.G.E. y Tanner, J. 1993. Development of secondary hyperalgesia following non-painful thermal stimulation of the skin: a psychophysical study in man. (Desarrollo de hiperalgesia secundaria posterior a una estimulación no dolorosa de la piel: estudio psicológico en el hombre.) *Pain* 54: 181-189.
5. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y. 2003 Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. (Desviación trans sináptica del gradiente en aniones en las neuronas de la lámina I de la médula espinal como mecanismo del dolor neuropático.) *Nature*, 424: 938-942.
6. Descartes R. *L'homme*. Paris: Chez Jacques Le Gras, 1664.
7. Hunt SP, Mantyh PW. 2001. The molecular dynamics of pain control (La dinámica molecular del control del dolor) *Nature Reviews Neuroscience* 2: 83-91
8. Julius D, Basbaum AI. 2001. Molecular mechanisms of nociception (Mecanismos moleculares de la nocicepción) *Nature* 413:203-10
9. Klein T, Magerl W, Rolke R, Treede RD. 2005. Human surrogate models of neuropathic pain (Modelos humanos de reemplazo del dolor neuropático) *Pain* 115: 227-33
10. LaMotte, R.H., Shain, C.N., Simone, D.A. y Tsai, E.-F.P. 1991 Neurogenic hyperalgesia: Psychophysical studies of underlying mechanisms, (Hiperalgesia neurogénica: Estudios psicológicos de los mecanismos subyacentes) *J. Neurophysiol.* 66: 190-211.
11. Ochoa J, Torebjörk E. 1983. Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand (Sensaciones evocadas por la microestimulación intraneural de unidades mecanoreceptoras que inervan la mano humana) *J. Physiol* 342: 633-54
12. Ochoa J, Torebjörk E. 1989. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves (Sensaciones evocadas por la microestimulación intraneural de las fibras de nociceptores C en los nervios de la piel humana) *J. Physiol* 415: 583-99
13. Price T.J., Cervero F. y de Koninck Y. 2005 Role of Cation-Chloride-Cotransporters (CCC) in pain and hyperalgesia (Rol de los Co transportadores de Cationes de Cloruro (CCC) en el dolor y la hiperalgesia) *Current Topics in Medicinal Chemistry* 5: 547-555.
14. Torebjörk, H.E., Lundberg, L.E.R. y LaMotte, R.H. 1992 Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans, (Cambios centrales en el procesamiento de información de mecanoreceptores en la hiperalgesia inducida por capsaicina en humanos) *J. Physiol. (Lond.)*, 448: 765-780.
15. Treede R-D, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. 1992. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia (Mecanismos periféricos y centrales de la hiperalgesia cutánea) *Prog. Neurobiol.* 38: 397-421