

El núcleo ventromedial posterior del tálamo (VMpo) y un nuevo paradigma en la fisiología del dolor

The ventromedial posterior thalamic nucleus (VMpo) and a new paradigm in pain's physiology

Lucas Serrano, MD¹; Francisco Casnati, MD²; Fabián Cremaschi, MD²



Lucas Serrano, MD

¹ Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de Mainz, Alemania.

² Área de Neurología Clínica y Quirúrgica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

A partir de la primera descripción y denominación del núcleo ventromedial posterior del tálamo (VMpo) por Craig en 1994, ha surgido en las últimas dos décadas importante evidencia acerca de la estrecha vinculación de este núcleo talámico en el procesamiento específico de información termoalgésica. El VMpo constituiría una estructura localizada posteromedial al núcleo ventroposterolateral y ventroposteromedial cuyas aferencias provendrían de neuronas específicas de procesamiento termonociceptivo en la lámina I, y sus eferencias se dirigirían primordialmente hacia la corteza insular dorsal posterior. La evidencia, tanto en primates como en humanos, ha permitido replantear el esquema tradicional de las vías de procesamiento nociceptivo, así como evaluar si este núcleo podría estar involucrado en la fisiopatología del dolor central con el objetivo de plantearlo como un eventual blanco estereotáxico en el tratamiento de dolor refractario. En el presente trabajo revisamos la información disponible acerca de la anatomía del VMpo, sus conexiones y sus posibles implicancias clínicas.

Palabras clave: Núcleo ventromedial posterior (VMpo); Tálamo; Dolor

ABSTRACT

After the first description and denomination of the ventromedial posterior nucleus of the thalamus (VMpo) by Craig in 1994, an interesting body of evidence over the last two decades has shown the important role of this nucleus in thermoalgesic processing. The VMpo constitutes a structure localized posteromedial in relation to the ventroposterolateral and ventroposteromedial thalamic nuclei. Its afferences are supposed to come from the nociceptive specific neurons within the lamina I and its efferences would be predominantly directed to the dorsal posterior insular cortex. The evidence in humans and monkeys has questioned the traditional paradigms about the pathways of thermal and pain sensation. In this context it is nowadays asked, whether this structure could be involved in the origins of refractory pain illnesses as well as whether this nucleus can be assumed to be a reasonable stereotactic target for certain pain diseases. In the present work we reviewed the available literature about VMpo's anatomy, its connections and possible clinical implications

Key words: Ventromedial posterior nucleus (VMpo); Thalamus; Pain

INTRODUCCIÓN

El dolor constituye un fenómeno de gran importancia en cuanto a sus connotaciones fisiológicas y fisiopatológicas. Es por ello que la anatomía y fisiología de la génesis y procesamiento de la información nociceptiva continua siendo un tema de continua investigación. Desde las trascendentes descripciones de Santiago Ramón y Cajal a principios de siglo, numerosas contribuciones posteriores han permitido continuar describiendo las estructuras involucradas en la percepción, transmisión y procesamiento del dolor¹.

El dolor constituye un fenómeno multidimensional que involucra la integración de componentes discriminativos, homeostáticos y emocionales^{2,3}, los cuales serían procesados en redes neuronales paralelas. Tradicionalmente se ha planteado que los aspectos discriminativos del dolor serían procesados por un sistema lateral de dolor, conducidos por el tracto espinotalámico lateral, haciendo relevo en el núcleo ventroposterolateral del tálamo, llegando a la corteza somatosensorial primaria, S1⁴.

Bajo esta hipótesis sería esperable una importante activación de la corteza somatosensorial primaria S1 contralateral ante la aplicación de estímulos nociceptivos. Sin embargo, los trabajos disponibles de neuroimágenes funcionales realizados en humanos estudiando la activación de S1 ante estímulos dolorosos han presentado resultados inconstantes en relación a esta hipótesis⁵⁻¹². Llamativamente se ha observado una mayormente consistente activación bilateral de la corteza somatosensorial secundaria, SII^{3,13-15}.

En este contexto han surgido nuevas hipótesis acerca de las vías de procesamiento de la información nociceptiva a partir de la descripción del núcleo ventromedial posterior, una estructura talámica que se supone recibiría aferencias exclusivas termoalgésicas desde la lámina I y proyectaría a la porción dorsal posterior de la corteza insular^{16,17}.

Sin embargo, diferentes controversias se han desatado en torno a la existencia de esta estructura como una verdadera entidad diferenciada dentro del tálamo para procesamiento termoalgésico. Asimismo es discutido si este núcleo participa mayormente en el procesamiento de los aspectos discriminativos o emocionales del dolor y si se encuentra vinculado al origen de síndromes de dolor central. Este interés cobra importancia en cuanto a poder postular eventualmente a este núcleo como un posible blanco neuroquirúrgico en el contexto de patología relacionada con dolor refractario a las terapias conservativas.

EVIDENCIA ACERCA DEL VMPO COMO ESTRUCTURA TALÁMICA DIFERENCIADA

La primera descripción de un núcleo involucrado específicamente en el procesamiento de dolor, localizado en la región posterior del tálamo fue provista por Craig y colegas¹⁶. Experimentos realizados en macacos utilizando trazadores anterógrados y registros de unidad simple permitieron observar la presencia de un núcleo talámico cuyas aferencias provienen prácticamente en forma exclusiva de la lámina I medular, estructura en la cual prácticamente todas las neuronas participan en el relevo de aferencias nociceptivas y termoceptivas^{16,17-21}. De hecho, se ha descrito que el 97% de las células que componen este núcleo serían sensibles a estímulos dolorosos y térmicos¹⁶. Este núcleo talámico fue definido en la porción posterior del núcleo ventroposteromedial y fue denominado ventromedial posterior¹⁶ (VMpo) (Figura 1).

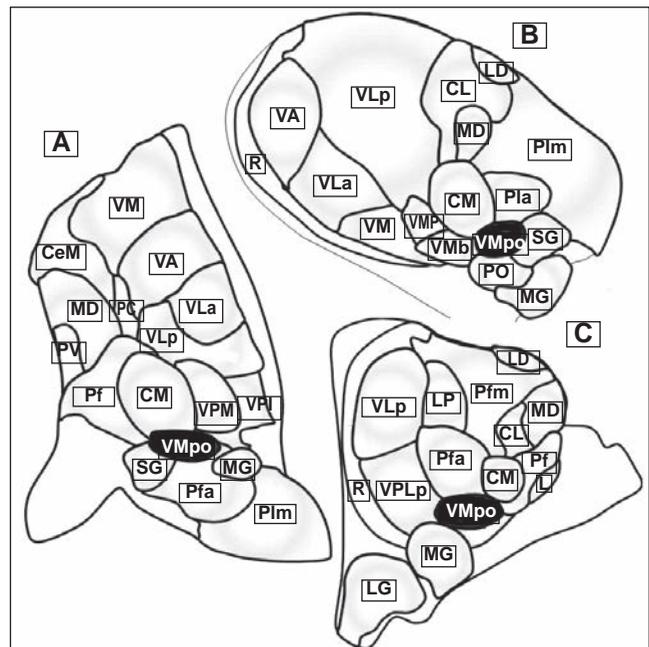


Figura 1. Secciones talámicas de macacos identificando la localización del VMpo en un corte axial (A), sagital (B) y coronal (C). N. central medial (CeM), n. central lateral (CL), n. limitans (L), n. lateral dorsal (LD), cuerpo geniculado lateral (LG), n. lateral posterior (LP), n. medio dorsal (MD), cuerpo geniculado medial (MG), n. paracentral (PC), n. parafascicular (Pf), n. pulvinar anterior (Pla), n. pulvinar medial (Pim), complejo posterior (PO), n. periventricular talámico (PV), n. reticular (R), n. supragenículo (SG), n. ventral anterior (VA), n. ventral lateral anterior (VLa), ventral lateral posterior (VLP), ventromedial (VM), n. ventromedial posterior (VMpo), n. ventral medial inferior (VPI), n. ventroposterolateral posterior (VPLp), n. ventroposteromedial (VPM). Adaptado de Craig 1994.

Considerando que las neuronas de la lámina I espinal expresan una densa inmunorreactividad con calbindina, análisis utilizando anticuerpos anti-calbindina de unión preferencial a fibras y terminales neuronales demostraron la presencia de un rico plexo positivo para este marcador correspondiente a la localización del VMpo en macacos, el cual correspondía a las terminaciones de fibras originadas en la lámina I medular.¹⁶ Cabe resaltar que el correspondiente plexo positivo para calbindina ha sido encontrado en secciones talámicas humanas en una forma prácticamente idéntica.²² Asimismo, la región talámica descrita por Mehler en donde las fibras del tracto espinotalámico originadas en la lámina I forman un rico plexo denominado en aquel trabajo como "V.c",²³ coincide con este sector descrito con densa inmunorreactividad a calbindina. Esto apoya aún más la idea de que esta área inmunorreactiva a calbindina, coincidente con el VMpo, representa un núcleo cuyas aferencias provienen de la lámina I.

Se pudo evidenciar que el área inmunorreactiva a calbindina identificada como VMpo se localiza posteromedial al núcleo ventroposterolateral (VPL) y ventroposteromedial (VPM), lateral a los núcleos limitans (L) y parafascicular (Pf)²³ (Figuras. 2 y 3), dorsomedial a

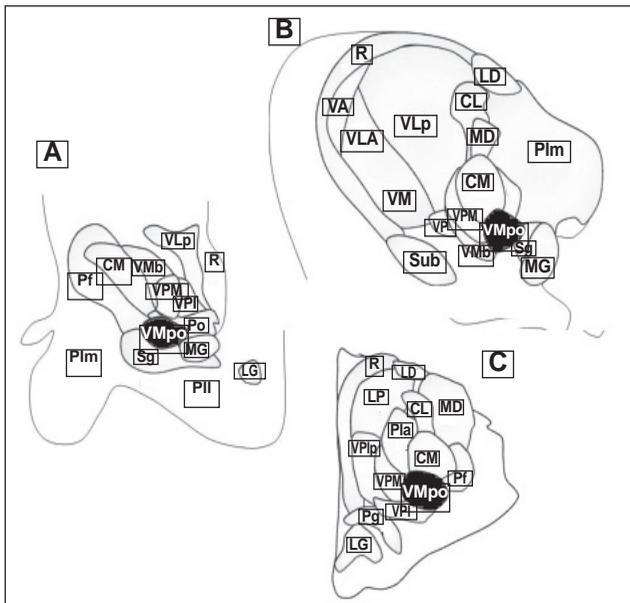


Figura 2. Secciones talámicas humanas identificando la localización del VMpo en un corte axial (A), sagital (B) y coronal (C). N. central medial (CeM), emln. central lateral (CL), n. lateral dorsal (LD), cuerpo geniculado lateral (LG), n. lateral posterior (LP), n. medio dorsal (MD), cuerpo geniculado medial (MG), n. parafascicular (Pf), n. pregeniculado (Pg), n. pulvinar anterior (Pla), n. pulvinar lateral (Pli), n. pulvinar medial (Plm), complejo posterior (PO), n. reticular (R), n. supragenículado (SG), n. subtalámico (Sub), n. ventral anterior (VA), n. ventral lateral anterior (VLA), ventral lateral posterior (VLP), ventromedial (VM), n. ventromedial posterior (VMpo), n. ventral medial inferior (VPI), n. ventroposterolateral posterior (VPLp), n. ventroposteromedial (VPM). Adaptado de Blomqvist 2000.

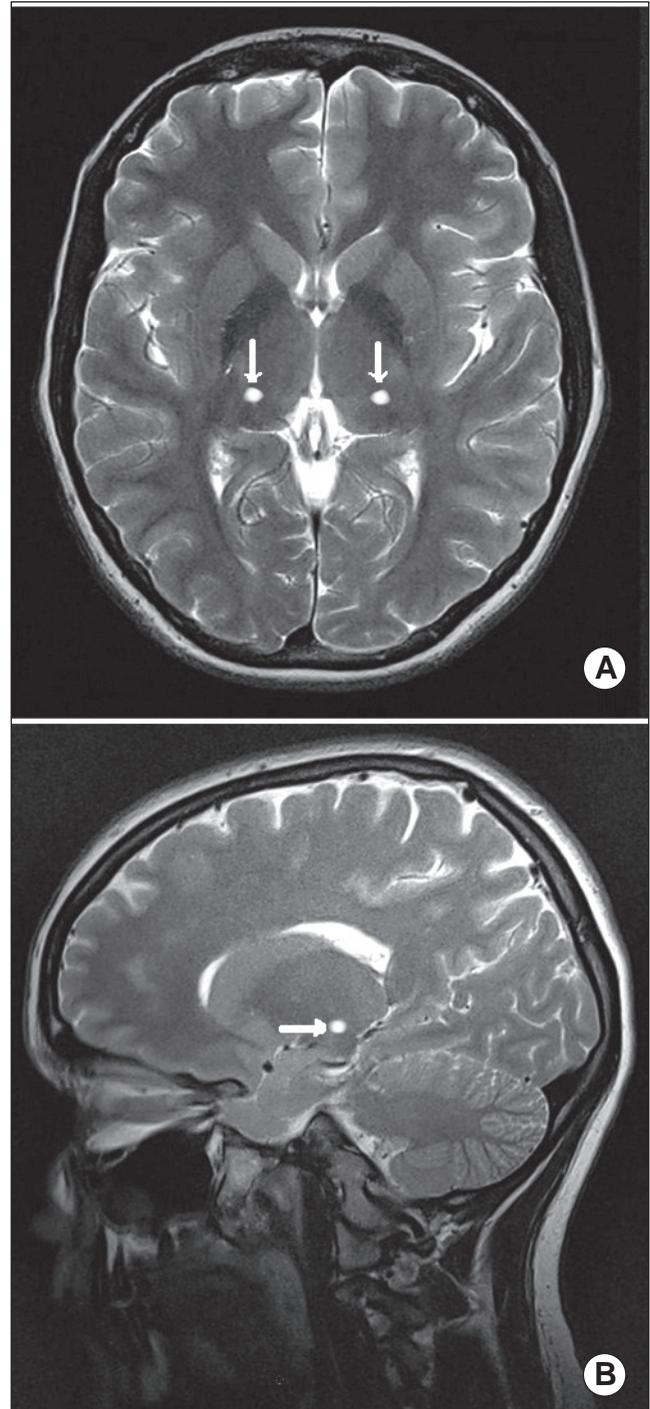


Figura 3. Localización del VMpo corte axial (A) y sagital (B) en imágenes de secuencia T2 de resonancia magnética.

la porción rostral del cuerpo geniculado medial (MG), dorsolateral y rostral al núcleo supragenículado (SG) y ventral al núcleo anterior del pulvinar (Pla). El límite anterior sería la porción caudal del VPM. Medialmente linda con el límite dorsolateral del polo posterior de la porción basal del núcleo ventromedial (VM) y se extiende posteroinferiormente en relación al núcleo centromediano (CM).¹⁶ Esta relación directa con el núcleo centromediano

podía explicar el relativo éxito de las grandes lesiones dirigidas al CM en alivio del dolor central.²⁴

Como mencionamos anteriormente, previo a los estudios de Craig nunca se había denominado ningún núcleo talámico como ventromedial posterior. En la subdivisión realizada por Hirai y Jones (1989) esta estructura quedaría incluida en su complejo supragenicolado/posterior (Sg/Po).²⁵ En el atlas de Morel queda esta estructura similarmente incluida dentro del complejo nuclear posterior.²⁶ En el atlas de Hassler, ampliamente utilizado en estudios clínicos, el VMpo corresponde a la porción adyacente al núcleo ventrocaudal portae²⁷. En el atlas de Schaltenbrand y Wahren esta estructura quedaría incluida en el núcleo ventral caudal portae (Vcpor), anterior al núcleo geniculado medial (Gm), posterior al núcleo ventral caudal parvocelular (Vcpc) y ventral al núcleo ventral caudal externo (Vce).^{28,29} En el atlas de Talairach-Tournoux quedaría incluido en el complejo ventral posterior (VP).³⁰ Es interesante resaltar que, si bien previamente no se había descrito el VMpo, varios estudios habían ya demostrado densas aferencias del tracto espinotalámico originadas en neuronas de la lámina I espinal a la región Sg/Po en monos.³¹⁻³⁴

Las coordenadas estereotácticas descriptas para esta estructura fueron: A-0.5 a +2.0, L 12.0 hasta 16.0 y H -1.0 a +1.0.¹⁶ Dichas coordenadas corresponderían, con descripciones clínicas de infartos talámicos asociados a analgesia y termoanestesia.³⁵⁻³⁷ De cualquier forma cabe aclarar que en la mayoría de los casos las zonas de isquemia involucraban a la región correspondiente al VMpo, pero no estaban restringidas a ella.

Asimismo estas coordenadas corresponderían a las regiones talámicas cuya estimulación evoca dolor y sensaciones viscerales y térmicas.³⁸⁻³⁹ Existe en este respecto un reporte acerca de la exploración talámica en 116 pacientes sometidos a procedimientos estereotácticos para tratamiento de temblor, el cual evidenció que la microestimulación en un plano localizado en el sector donde se ha descrito el VMpo, evocaba en los pacientes sensaciones de frío, calor y dolor.⁴⁰ Esta región talámica presenta simultáneamente una importante reactividad a sustancia P.²², un neuromodulador estrictamente relacionado con las vías del dolor, dado que sus receptores se encuentran selectivamente en las neuronas nociceptivas de la lámina 1 y no en las neuronas termoceptivas de la lámina I.⁴¹

Asimismo, el VMpo presenta terminaciones con una importante inmunorreactividad al péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP)²², las cuales se originarían preferencialmente en el subnúcleo externo medial parabraquial, en donde convergen información visceral ascendente y probablemente propiedades gustativas aversivas.⁴²⁻⁴⁵ Estas aferencias al VMpo podrían constituir un conjunto de aferencias con información vagal visceral.

A partir de estas observaciones se ha podido, no sólo proveer una detallada localización del VMpo, sino también sugerir que las aferencias provenientes de la lámina I (representadas por inmunorreactividad a calbindina y probablemente a sustancia P) terminarían en forma estrechamente relacionadas, pero separadas de las fibras provenientes del sistema vagal-solitario-parabraquial, tradicionalmente asociado a inmunomarcación con CGRP.⁴⁶⁻⁴⁷ La importancia de este hallazgo radica en la suposición de que habría adicionalmente en el VMpo una subdivisión anatómico-funcional entre las aferencias somáticas y enteroceptivas.

CONTROVERSIAS A PARTIR DE LA INMUNOMARCACIÓN CON CALBINDINA

Como mencionamos previamente, la evidencia acumulada ha permitido postular al VMpo como una estructura específicamente ligada al procesamiento del dolor y temperatura en macacos y en humanos. Sin embargo, a pesar de la evidencia presentada por Craig acerca de la existencia de una estructura involucrada específicamente en el procesamiento de información termoalgésica a partir de las importantes aferencias desde la lámina I del tracto espinotalámico, otros autores han criticado y desafiado este modelo, reportando evidencia de proyecciones espinotalámicas provenientes de la lámina I así como de capas profundas del asta posterior hacia el complejo ventrobasal y otros núcleos talámicos y desde allí hacia las cortezas somatosensoriales SI y SII, como sustrato principal del procesamiento discriminativo de temperatura y dolor.⁴⁸ Este aspecto controversial ha sido acentuado a través de un estudio en el cual se analizaron la relación de fibras provenientes de la lámina I hacia los núcleos en el polo caudal del complejo nuclear ventral posterior y especialmente en la zona reactiva a calbindina, previamente identificada como el VMpo.⁴⁹⁻⁵¹ Estos autores mostraron que la zona con mayor densidad de neuronas sensibles a calbindina pertenecía a un región más extensa (positiva para este marcador), localizada dentro de la porción medial del VPM. Combinando marcación inmunohistoquímica con trazadores anterógrados inyectados en lámina I, estos autores observaron terminaciones ampliamente esparcidas en el tálamo que no se limitaban a la región rica en marcación a calbindina de la porción medial del VPM. De igual manera observaron que las fibras provenientes de la lámina I no tenían inmunorreactividad a calbindina. Con estos resultados, los autores trataron de desaprobar la existencia del VMpo como una estructura talámica independiente perteneciente a la vía aferente de temperatura y dolor, como fue descrita en los mencionados trabajos de Craig y Blomqvist.

En este aspecto, es importante remarcar las diferen-

cias entre la inmunomarcación de calbindina utilizada en los estudios de Blomqvist en relación con trabajos publicados por Graziano et al y Raussel y Jones, ya mencionados. Mientras el primer autor utilizó el anticuerpo anti-calbindina distribuido comercialmente por Sigma,²² los últimos utilizaron otro anticuerpo sintetizado en forma privada por P.C. Emson.⁴⁹⁻⁵¹ Mientras el anticuerpo manufacturado por Sigma marca preferencialmente fibras y terminales, el anticuerpo de P.C. Emson muestra una marcación focalizada en cuerpos neuronales, por lo que se supone que estos anticuerpos reconocerían epítopes diferentes. En forma correspondiente, en los estudios mencionados de Graziano y Raussel & Jones se hace énfasis en células positivas para calbindina y no en fibras positivas para esta proteína. Por el contrario, el trabajo de Blomqvist muestra preferentemente marcación de las terminales y fibras reactivas a calbindina, las cuales corresponderían a las aferencias talámicas de la lámina I espinal. Estas terminaciones se localizan claramente en una estructura bien diferenciada, correspondiente con el VMpo. Utilizando los anticuerpos de calbindina distribuidos comercialmente, es clara la inmunomarcación de la lámina I en humanos y macacos así como en el tracto espinotalámico originado en la lámina I en macacos.^{34,52}

Asimismo, existe evidencia directa ultraestructural apoyando la hipótesis de la existencia del VMpo como una estructura de relevo de fibras aferentes de dolor y temperatura originadas en la lámina I en primates.⁵³ Estas observaciones provienen de experimentos en macacos analizando las secciones de lámina I, así como las terminaciones trigeminales y espinotalámicas en la porción posterior del VMpo a través de microscopía electrónica con posterior reconstrucción tridimensional.⁵⁴ Consistente con estas observaciones, inyecciones de extenso tamaño de subunidad B de toxina colérica en VPL con esparcimiento hacia el VPI y la porción posterior del VMpo produjeron un importante aislamiento de toxina en la lámina I.⁵⁵ Mientras tanto, al realizar inyecciones de mediano o pequeño tamaño de subunidad B de la toxina colérica centradas en VMpo, aproximadamente el 90% de las neuronas pertenecían a la lámina I.⁵⁶ Estos hallazgos también permitieron sostener la idea de que las aferencias al VMpo provienen de la lámina I.

ORGANIZACIÓN SOMATOTÓPICA DEL VMPO

Adicionalmente ha sido descripto que las neuronas pertenecientes al VMpo presentarían campos receptivos pequeños con una distribución somatotópica anteroposterior, cuya frecuencia de descarga sería proporcional a la intensidad del estímulo recibido.⁵⁴ A través de estudios electrofisiológicos en monos se ha visto que las aferencias trigeminales estarían localiza-

das anteromedialmente, mientras que las extremidades estarían representadas a nivel posterolateral.^{16,55,57} En el caso de que esta misma distribución somatotópica se presentara en humanos, es muy probable que la cara sea representada posterior y ventromedial al VPM, mientras que las extremidades superiores e inferiores se localizarían posterior y ventromedial al VPL. Esta hipótesis sería consistente con los hallazgos clínicos, en los cuales sensaciones de dolor y temperatura referidos en la boca son despertados durante microestimulación con trayectorias pasando a través de la región de representación de la cara del V.c.³⁹ y, por el contrario, estas sensaciones son referidas en el tronco y miembros inferiores cuando los electrodos discurren en trayectorias más laterales.^{58,59}

La organización somatotópica del VMpo pudo ser evidenciada asimismo tras la inyección de subunidad B de toxina colérica en dicha estructura.⁵⁶ Utilizando esta proteína como trazadora retrógrada, pudo observarse que las inyecciones en la región posterior del VMpo provendrían primariamente de la médula lumbosacra, mientras que las inyecciones realizadas en la porción anterior de esta estructura corresponderían a neuronas provenientes de sectores cervicales.

Estudios adicionales en monos demostraron la presencia de proyecciones espinotalámicas provenientes de neuronas localizadas en la lámina I involucradas específicamente en procesamiento de aferencias térmicas frías, las cuales terminarían en la región posterior del VMpo.²⁰ Estos hallazgos se correlacionan con la evocación de sensaciones de frío experimentadas por pacientes sometidos a cirugía neuromoduladora con estimulación de la región ventroposterior y medial al V.c., según los autores correspondiente al VMpo por Craig en 1994.⁶⁰ Estudios de microestimulación en humanos demostraron que estas sensaciones sólo se generaban cuando los electrodos se colocaban en la región correspondiente a la "cara" del V.c, pero no cuando se estimulaba la región de los miembros superiores o inferiores del V.c.^{39,61} Esto es consistente con la localización del VMpo descripta por Blomqvist, posterior y ventral al VPM.²²

EFERENCIAS HACIA LA CORTEZA INSULAR

En cuanto a las eferencias del VMpo, estudios realizados en macacos han mostrado que el VMpo posee eferencias hacia la porción mediodorsal de la ínsula, directamente posterior a la corteza gustativa que recibe aferencias del VMb.^{16,62} Cabe resaltar que neuronas de procesamiento nociceptivo han sido descriptas en esta porción de la ínsula en macacos.⁶³ Este hallazgo correlaciona con estudios de resonancia magnética funcional de alta resolución en los cuales se

ha evidenciado una subsecuente activación de la ínsula dorsal, luego de la activación del VMpo ante estímulos termoalgésicos aplicados en sujetos sanos.⁶⁴

Existen asimismo evidencias obtenidas a través de magnetoencefalografía y registro electroencefalográfico subdural que sugieren una temprana respuesta de la corteza opérculo-insular ante estímulos dolorosos,¹⁵⁻⁶⁵ mientras que estudios de neuroimágenes funcionales han mostrado que la ínsula dorsal posterior es activada predominantemente en forma contralateral ante estímulos de dolor.¹⁵⁻⁶⁶ Adicionalmente, en estudios de PET, estímulos inocuos térmicos fríos, han demostrado inducir la activación del área de la corteza insular considerada receptora de las proyecciones del VMpo y no en la corteza somatosensorial primaria.⁶⁷ Similarmente, se han observado lesiones en la región insular manifestadas clínicamente con reducción de la percepción de dolor y temperatura, así como apatía ante estímulos doloroso⁶⁸⁻⁶⁹.

La corteza insular dorsal posterior presentaría también una distribución somatotópica en la cual la cara estaría representada anteriormente en relación a las extremidades, así como la representación de las extremidades inferiores se localizaría más medialmente con respecto al surco circular de la ínsula, con la cara y la mano representadas más lateralmente.⁶⁴ Asimismo, existe evidencia acerca de una posible lateralización del procesamiento termoalgésico en estas estructuras corticales, con un rol dominante del opérculo frontal izquierdo y la región adyacente de la ínsula dorsal.⁷⁰

IMPLICANCIAS CLÍNICAS DEL VMPO

La descripción de un núcleo talámico específico para el procesamiento de información térmica y nociceptiva cobra importancia desde el punto de vista clínico con la posibilidad de plantear si esta estructura participaría en el la génesis de estados patológicos como es el dolor central e inclusive si podría ser planteado como blanco neuroquirúrgico en el marco de patologías que cursan con dolor crónico refractario al tratamiento conservador.

En cuanto al sustrato anatomopatológico del dolor central, en un estudio realizado por Bowsher y colegas, el 61% de un importante número de pacientes con dolor central presentaban lesiones en la región ventroposterior talámica.³⁷ En virtud de estos hallazgos ha sido hipotetizado que en el dolor central, el VMpo estaría sometido a una excesiva sobreactivación. Esta hipótesis ha sido apoyada a través de los registros de activación talámicos evidenciados durante talamotomías estereotácticas en pacientes con dolor central.⁷¹

Es interesante comentar que se ha reportado alivio de dolor central refractario sin afectar las otras modalidades de sensibilidad, realizando lesiones estereotácticas dirigidas al núcleo CM, por ser propuesto como blanco

de las fibras del tracto espinotalámico.⁷²⁻⁷⁴ Conociendo que el tracto espinotalámico haría en realidad un importante relevo en el VMpo (localizado en forma adyacente al CM), se supone que estos resultados podrían haberse debido a la lesión del VMpo localizado dentro del blanco estereotáctico. Lamentablemente es importante resaltar que las lesiones talámicas que producen analgesia y termoanestesia pueden producir asimismo dolor central, ya sea en forma inmediata o luego de un cierto tiempo.⁷⁵⁻⁷⁶

La participación, sin embargo, del VMpo en el origen del dolor central sigue siendo igualmente un tema de controversia⁷⁷. Ha sido reportado el caso de un paciente que desarrolló dolor central y alodinia luego de sufrir un infarto limitado a las dos terceras partes anteriores del VPL, VPM y VPI. Contrariamente a lo esperado, la lesión no se extendía ventral ni posteriormente hacia el sector correspondiente al VMpo. Consistentemente con este hallazgo, un reporte de Kim y colegas mostró que pacientes con pequeños infartos talámicos que desarrollaron dolor central presentaban en todos los casos lesiones del V.c. posterior, sin involucrar el VMpo.²⁹

Un reporte relativamente reciente estudió la hipótesis acerca de si el VPL o el VMpo serían determinantes para el origen del dolor central. De un total de 30 pacientes con infartos talámicos y déficit sensitivo contralateral, 18 presentaban asimismo dolor central. En estudios detallados de resonancia magnética pudo verse que el VPL se encontraba afectado en los pacientes con y sin dolor central. Por otro lado, sólo los pacientes con dolor central poseían lesiones más posteriores, inferiores y laterales del VPL. La afectación del VMpo fue observada sólo en tres pacientes. En otros tres pacientes, la lesión no involucraba a ninguno de los dos núcleos estudiados, sino al pulvinar anterior.⁷⁸

CONCLUSIÓN

No cabe duda que la descripción y caracterización en primates y humanos del núcleo VMpo como entidad definida para relevo de información termoalgésica, así como sus importantes aferencias hacia la corteza insular dorsal posterior, ha permitido replantear los tradicionales sustratos anatómicos de procesamiento de dolor a nivel córtico-subcortical. Si bien la evidencia acerca de la especificidad de esta estructura como relevo de información nociceptiva es amplia y validada a través de múltiples estudios en animales y humanos, todavía sigue siendo oscuro el rol que podría cumplir el VMpo en patologías que cursan con dolor central. En virtud de lo expresado, posteriores estudios serán necesarios para esclarecer y determinar si esta estructura talámica podría postularse como un blanco estereotáctico razonable en pacientes con dolor central refractario.

REFERENCIAS

1. Willis WD Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev.* (2007) 55(2): 297-313.
2. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* (2003a) 26, 303-07.
3. Treede RD, Apkarian A, Bromm B, Greenspan J, Lenz F. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* (2000) 87: 113-9.
4. Kenshalo Jr DR, Chudler EH, Anton F, Dubner R. SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res.* (1988) 454: 378-82.
5. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Buchel C. Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. *NeuroImage* (2003) 18: 740-8.
6. Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller B, Buchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* (2002) 125: 1326-36.
7. Bushnell M, Duncan G, Hofbauer R, Ha B, Chen J, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1999) 96, 7705-9.
8. Coghill R, Sang C, Maisog J, Iadorola M. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J. Neurophysiol.* (1999) 82:1934-43.
9. Derbyshire S, Jones A, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone L. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* (1997) 73: 431-45.
10. Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Fujiwara N. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Res.* (2000) 853: 282-9.
11. Maihofner C, Kaltenhauser M, Neundorfer B, Lang E. Temporo-spatial analysis of cortical activation by phasic innocuous and noxious cold stimuli—A magnetoencephalographic study. *Pain* (2002) 100: 281-90.
12. Tolle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthel A, Munz F. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann. Neurol.* (1999) 45: 40-7.
13. Ferretti A, Babiloni C, Gratta CD, Caulo M, Tartaro A, Bonomo L. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimuli: an fMRI study. *NeuroImage* (2003) 20: 1625-38.
14. Peyron R, Laurent B, Garcia Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol. Clin.* (2000) 30: 263-88.
15. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J. Neurophysiol.* (1999) 81: 3100-4.
16. Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* (1994) 372: 770-3.
17. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu. Rev. Neurosci.* (2003b) 26: 1-30.
18. Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *J Neurophysiol.* (1970) 33(2):293-307.
19. Craig AD, Kniffki KD. Spinothalamic lumbosacral lamina I cells responsive to skin and muscle stimulation in the cat. *J Physiol (Lond)* (1985); 365: 197-221.
20. Dostrovsky JO, Craig AD. Cooling-specific spinothalamic neurons in the monkey. *J Neurophysiol* (1996a) 76: 3656-65.
21. Han ZS, Zhang ET, Craig AD. Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct. *Nat Neurosci* (1998) 1: 218-25.
22. Blomqvist A, Zhang ET, Craig AD. Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* (2000) 123: 601-19.
23. Mehler WR. The posterior thalamic region in man. *Confin Neurol* (1966) 27: 18-29.
24. White JC, Sweet WH. Pain and the neurosurgeon. A Forty-Year Experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (1970) 33(1): 129
25. Hirai T, Jones EG. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Brain Res Rev* (1989) 14: 1-34.
26. Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* (1997) 387: 588-630.
27. Hassler E. Architectonic organization of the thalamic nuclei. In: Schaltenbrand G, Walker AE, editors. *Stereotaxy of the human brain.* Stuttgart: Thieme (1982) 92-112.
28. Schaltenbrand G, Bailey P. Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Stuttgart, Germany: Thieme (1959).
29. Kim JH, Greenspan JD, Coghill RC, Ohara S, Lenz FA. Lesions limited to the human thalamic principal somatosensory nucleus (ventral caudal) are associated with loss of cold sensations and central pain. *J Neurosci.* (2007) 27(18): 4995-5004.
30. Talairach J, Tournoux P. *Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* New York, NY: Thieme Medical; (1988).
31. Mehler WR, Feferman ME, Nauta WJH. Ascending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. *Brain* (1960) 83: 718-50.
32. Burton H, Craig AD. Spinothalamic projections in cat, raccoon and monkey: a study based on anterograde transport of horseradish peroxidase. In: Macchi G, Rustioni A, Spreafico R, editors. *Somatosensory integration in the thalamus.* Amsterdam: Elsevier (1983) 17-41.
33. Craig AD. Spinal distribution of ascending lamina I axons anterogradely labeled with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) in the cat. *J Comp Neurol* (1991) 313: 377-93.
34. Craig AD, Zhang ET, Blomqvist A. Immunohistochemical identification of ascending lamina I axons in the lateral spinothalamic tract. *Soc Neurosci Abstr* (1998) 24: 387.
35. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain—neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* (1989) 36: 13-25.
36. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Thalamic infarcts: clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology* (1988) 38: 837-48.
37. Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology* (1998) 51: 1352-8.
38. Dostrovsky JO, Wells FE, Tasker RR. Processing and inhibition of nociceptive information. *Int. Cong. Ser. Excerpta Medica Amsterdam* (1992) 989: 115-20.
39. Lenz FA, Seike M, Richardson RT, Lin YC, Baker FH, Khoja I, Jaeger CJ, Gracely RH. Thermal and pain sensations evoked by microstimulation in the area of human ventrocaudal nucleus. *J Neurophysiol.* (1993) 70(1): 200-12.
40. Ohara S, Lenz FA. Medial lateral extent of thermal and pain sensations evoked by microstimulation in somatic sensory nuclei of human thalamus. *J Neurophysiol.* (2003) 90(4): 2367-77.
41. Yu XH, Zhang ET, Craig AD, Shigemoto R, Ribeiro-da-Silva A, De Koninck Y. NK-1 receptor immunoreactivity in distinct morphological types of lamina I neurons of the primate spinal cord. *J Neurosci* (1999) 19: 3545-55.
42. Kruger L, Mantyh PW, Sternini C, Brecha NC, Mantyh CR. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the rat central nervous system: patterns of immunoreactivity and receptor binding sites. *Brain Res* (1988a) 463: 223-44.
43. Yasui Y, Saper CB, Cechetto DF. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the visceral sensory cortex, thalamus, and related pathways in the rat. *J Comp Neurol* (1989) 290: 487-501.

44. Yamamoto T, Shimura T, Sakai N, Ozaki N. Representation of hedonics and quality of taste stimuli in the parabrachial nucleus of the rat. *Physiol Behav* (1994) 56: 1197-202.
45. Halsell CB, Travers SP. Anterior and posterior oral cavity responsive neurons are differentially distributed among parabrachial subnuclei in rat. *J Neurophysiol* (1997) 78: 920-38.
46. Ladic LA, Buchan AM. Three-dimensional spatial relationship of neuropeptides and receptors in the rat dorsal vagal complex. *Brain Res.* (1998) 795(1-2):312-24.
47. Ma W, Chabot JG, Powell KJ, Jhamandas K, Dickerson IM, Quirion R. Localization and modulation of calcitonin gene-related peptide-receptor component protein-immunoreactive cells in the rat central and peripheral nervous systems. *Neuroscience.* (2003) 120(3):677-94.
48. Willis WD Jr, Zhang X, Honda CN, Giesler GJ Jr. A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. *J Pain.* (2002) 3(2):79-94.
49. Rausell E, Jones EG. Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J Neurosci* (1991a) 11: 226-37.
50. Rausell E, Jones EG. Histochemical and immunocytochemical compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys and their relationship to the representational map. *J Neurosci* (1991b) 11: 210-25.
51. Graziano A, Jones EG. Widespread thalamic terminations of fibers arising in the superficial medullary dorsal horn of monkeys and their relation to calbindin immunoreactivity. *J Neurosci.* (2004) 24(1):248-56.
52. Zhang ET, Craig AD. Calbindin-positive lamina I STT neurons in monkey. *Soc Neurosci Abstr* (1997) 23: 1804.
53. Beggs J, Jordan S, Ericson AC, Blomqvist A, Craig AD. Synaptology of trigemino- and spinothalamic lamina I terminations in the posterior ventral medial nucleus of the macaque. *J Comp Neurol.* (2003) 459(4):334-54.
54. Craig AD. Lamina I, but not lamina V, spinothalamic neurons exhibit responses that correspond with burning pain. *J Neurophysiol.* (2004) 92(4): 2604-9.
55. Craig AD, Zhang ET, Blomqvist A. A distinct thermoreceptive subregion of lamina I in nucleus caudalis of the owl monkey. *J Comp Neurol* (1999) 404: 221-34.
56. Craig AD, Zhang ET. Retrograde analyses of spinothalamic projections in the macaque monkey: input to posterolateral thalamus. *J Comp Neurol.* (2006) 20:499(6):953-64.
57. Blomqvist A, Ericson A-C, Craig AD, Broman J. Evidence for glutamate as a neurotransmitter in spinothalamic tract terminals in the posterior region of owl monkeys. *Exp Brain Res* (1996) 108: 33-44.
58. Lenz FA, Gracely RH, Hope EJ, Baker FH, Rowland LH, Dougherty PM, et al. The sensation of angina can be evoked by stimulation of the human thalamus. *Pain* (1994) 59: 119-25.
59. Davis KD, Tasker RD, Kiss ZH, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Visceral pain evoked by thalamic microstimulation in humans. *Neuroreport* (1995) 6: 369-74.
60. Davis KD, Lozano AM, Manduch M, Tasker RR, Kiss ZHT, Dostrovsky JO. Thalamic relay site for cold perception in humans. *J Neurophysiol* (1999) 81: 1970-3.
61. Davis KD, Kiss, ZH, Tasker RR, Dostrovsky JO. Thalamic stimulation-evoked sensations in chronic pain patients and in nonpain (movement disorder) patients. *J Neurophysiol* (1996) 75: 1026-37.
62. Friedman DP, Murray EA. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol.* (1986) 252(3): 348-73.
63. Dostrovsky JO, Craig AD. Nociceptive neurons in primate insular cortex. *Soc Neurosci Abstr* (1996) 22: 111.
64. Brooks JC, Zambreau L, Godinez A, Craig AD, Tracey I. Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage.* (2005) 27(1):201-9.
65. Frot M, Mauguière F. Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain.* (2003) 126(Pt 2):438-50.
66. Brooks J, Nurmikko T, Bimson W, Singh K, Roberts N. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *NeuroImage* (2002) 15: 293-301.
67. Peyron R, Frot M, Schneider F, Garcia-Larrea L, Mertens P, Barral FG. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *NeuroImage* (2002) 17: 1336-46.
68. Bowsher D, Brooks J, Enevoldson P. Central representation of somatic sensations in the parietal operculum (SII) and insula. *Eur. Neurol.* (2004) 52: 211-25.
69. Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* (1999) 81: 273-82.
70. Schlereth T, Baumgärtner U, Magerl W, Stoeter P, Treede RD. Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllian cortex. *Neuroimage.* (2003) 20(1): 441-54
71. Ohye C. Stereotactic treatment of central pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* (1998) 70(2-4): 71-6.
72. Bowsher D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain* (1957) 80(4): 606-22.
73. Mark VH, Ervin FR, Yakovlev PI. Stereotactic thalamotomy. III. The verification of anatomical lesion sites in the human thalamus. *Arch Neurol* (1963) 8: 528-38.
74. Sano K. Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) and posteromedial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. In: Krayenbühl H, Maspes PE, Sweet WH, editors. *Progress in neurological surgery. Pain—its neurosurgical management. Part II: central procedures.* Basel: Karger (1977) 50-103.
75. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain—neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* (1989) 36: 13-25.
76. Pagni CA. *Central pain. A neurosurgical challenge.* Torino: Edizioni Minerva Medica (1998).
77. Montes C, Magnin M, Maarrawi J, Frot M, Convers P, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Thalamic thermo-algesic transmission: ventral posterior (VP) complex versus VMpo in the light of a thalamic infarct with central pain. *Pain.* (2005) 113(1-2): 223-32.
78. Krause T, Brunecker P, Pittl S, Taskin B, Laubisch D, Winter B, Lentza ME, Malzahn U, Villringer K, Villringer A, Jungehulsing GJ. Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2012) 83(8): 776-84.