

FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR

MARTA FERRANDIZ MACH

UNIDAD DEL DOLOR

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCION Y CONCEPTOS

El dolor es definido como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial”.

El dolor puede clasificarse como **AGUDO o CRONICO**. La diferencia entre ambos no es únicamente una cuestión de temporalidad:

- El dolor **AGUDO** es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por una noxa. Tiene función de protección biológica (alarma a nivel del tejido lesionado). Los síntomas psicológicos son escasos y limitados a una ansiedad leve. Es un dolor de naturaleza nociceptiva y aparece por la estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.
- El dolor **CRONICO**, no posee una función protectora, y más que un síntoma se considera como una enfermedad. Es un dolor persistente que puede autoperpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. Suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos.

En función de los mecanismos fisiopatológicos, el dolor puede diferenciarse en **NOCICEPTIVO o NEUROPATICO**:

- El dolor **NOCICEPTIVO** es la consecuencia de una lesión somática o visceral.
- El dolor **NEUROPATICO** es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Un de sus características es la presencia de alodinia, que

es la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetitivos, puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios suelen ser temporales; pero si en algunos casos se hacen persistentes, alteran la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación equilibrada entre lesión y dolor.

NEUROANATOMIA:

1.- NOCICEPTORES:

Los nociceptores son un grupo especial de receptores sensoriales capaces de diferencias entre estímulos inocuos y nocivos. Son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. Reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción que son transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC. El umbral de dolor de estos receptores no es constante y depende del tejido donde se encuentren. Se distinguen 3 tipos de nociceptores:

- **NOCICEPTORES CUTÁNEOS:** Presentan un alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo. Existen de 2 tipos:
 - Nociceptores A- δ situados en la dermis y epidermis. Son fibras mielínicas con velocidades de conducción alta y sólo responden a estímulos mecánicos.
 - Nociceptores C amielínicos, con velocidades de conducción lenta. Se sitúan en la dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas de daño tisular.
- **NOCICEPTORES MÚSCULO-ARTICULARES:** En el músculo, los nociceptores A- δ responden a contracciones mantenidas del músculo, y los de tipo C, responden a la presión, calor, e isquemia muscular. En las articulaciones, también existen estos dos tipos de nociceptores y se sitúan en la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa, pero no en el cartílago.

- **NOCICEPTORES VISCERALES:** La mayor parte son fibras amielínicas. Existen de dos tipos: los de alto umbral, que sólo responden a estímulos nocivos intensos, y los inespecíficos que pueden responder a estímulos inocuos o nocivos

2.- AFERENCIAS NOCICEPTIVAS AL SNC:

Las fibras aferentes de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o de la raíz dorsal, alcanzando la médula espinal a través de las raíces dorsales, terminando en la sustancia gris del asta posterior medular. Este recorrido es el correspondiente a las neuronas de primer orden y en la transmisión sensitiva, se denomina primera neurona sensorial.

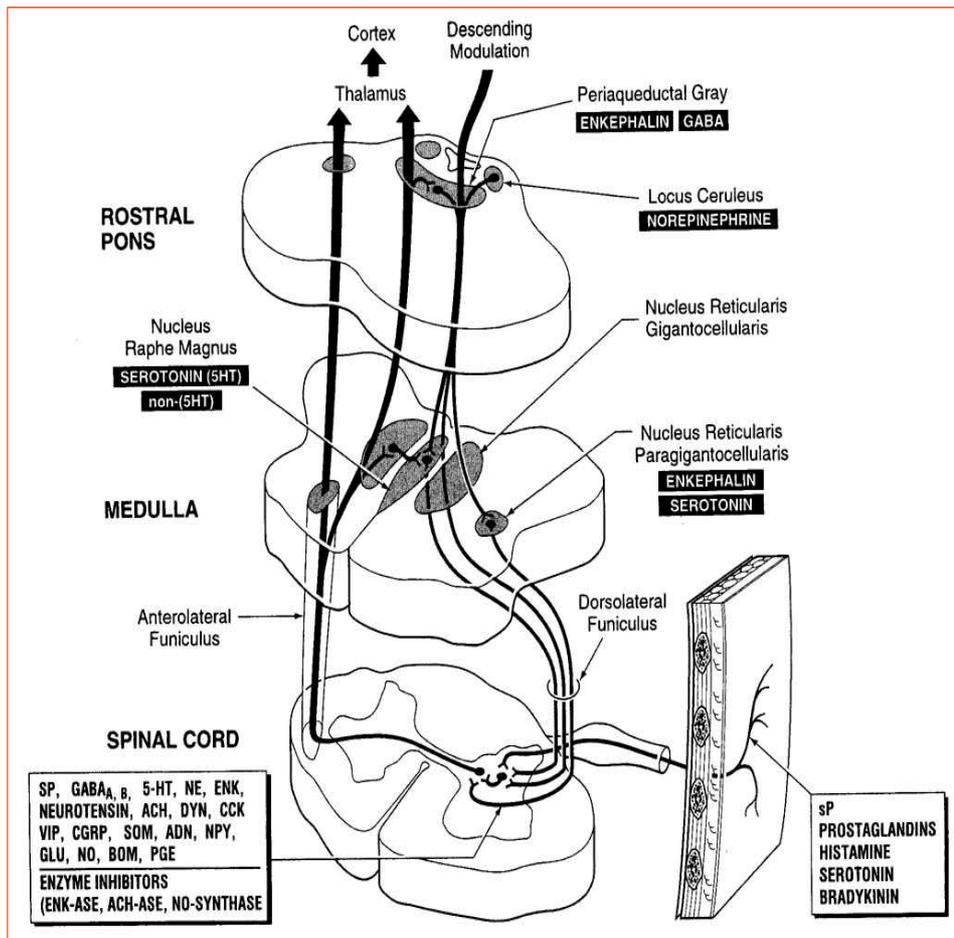
La sustancia gris está diferenciada en diez láminas o capas (capas de Rexed). Las fibras A- δ cutáneas terminan fundamentalmente en las láminas I y V, y las fibras tipo C terminan en la lámina II (sustancia gelatinosa), y en menor proporción en la lámina I y III. Las fibras procedentes de los nociceptores musculares y articulares sinapsan en las láminas I, V y VI, y los nociceptores viscerales de tipo C, en las láminas I, V, y X.

3.- VIAS ASCENDENTES:

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos: el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal, y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas ascendentes situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque que también existen fibras que ascienden homlateralmente.

Los fascículos ascendentes mejor definidos anatómicamente son:

- espinotalámico
- espinoreticular
- espinomesencefálico



Las neuronas de la lámina I establecen conexiones a nivel medular con el sistema simpático y participan en los reflejos somatosimpáticos. Además establecen conexiones con neuronas ventrolaterales medulares, y con la porción caudal del tracto solitario, zonas implicadas en la regulación cardiorrespiratoria. Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior proyectan fundamentalmente hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales. Existen otros fascículos también implicados en la transmisión/modulación del dolor que se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, como el fonículo dorsolateral descendente, con funciones antinociceptivas, y las columnas dorsales, relacionadas con el dolor de origen visceral.

4.- MECANISMOS TALAMO-CORTICALES:

La sensación del dolor incluye dos componentes:

- **DISCRIMINATIVO O SENSORIAL:** están integrados a nivel del complejo ventro-basal del tálamo, y en la corteza somatosensorial, áreas S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria. Poseen neuronas nociceptivas de características similares a las neuronas medulares de clase II y III.
- **AFFECTIVO:** están localizado en los núcleos talámicos mediales y zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza frontal supraorbital.

5.- MODULACIÓN INHIBITORIA DE LA NOCICEPCION:

Los estímulos nociceptivos activan a la vez mecanismos encargados de la modulación inhibitoria tanto a nivel periférico, como espinal y supraespinal.

Los mecanismos inhibitorios mejor identificados son los que se encuentran en el asta dorsal medular, estando constituidos por neuronas intrínsecas espinales inhibitorias y por fibras descendentes de origen supraespinal

NEUROQUIMICA:

Las terminaciones centrales de las fibras A y C liberan *transmisores excitatorios* (Sustancia P, glutamato, y péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de las neuronas de segundo orden, transmitiéndose la información hacia los centros superiores.

La transmisión excitatoria en su camino cortical, va recibiendo la modulación de los *sistemas inhibitorios*. Estos sistemas están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los sistemas inhibitorios mejor conocidos son:

- los opioides
- el α adrenérgico
- el colinérgico
- el gabérgico

Estos sistemas se activan a la vez por el estímulo doloroso y parecen actuar sinérgicamente con el sistema excitatorio.

LA TRANSMISIÓN NOCICEPTIVA ES EL RESULTADO DEL BALANCE ENTRE SISTEMAS EXCITATORIOS E INHIBITORIOS, CONFLUYENDO ESPECIALMENTE EN LA MEDULA ESPINAL.

1.- MECANISMOS DE ACTIVACION Y MODULACIÓN DE LOS NOCICEPTORES:

El estímulo doloroso libera sustancias que estimulan las fibras sensoriales periféricas, entre ellas:

- iones (H⁺ y K⁺)
- aminas (serotonina, noradrenalina e histamina)
- citocinas
- eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos)
- cininas
- péptidos (sustancia P, CGRP)

Algunas de estas sustancias estimulan directamente al nociceptor y otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes. La activación-desactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal, la mayoría de ellos calcio-dependientes.

Se han caracterizado 4 tipos de receptores en función de la sustancia activadora y el efecto celular que desencadena:

RECEPTOR	SUST. ESTIMULADORA	EFEECTO
TIPO I	H+	EXCITACION
	Serotonina	
	Glutamato	
	GABA-A	INHIBICIÓN PRESINAPTICA
	GABA-B	
	Opioides	
	Adenosina	
	α 2adrenérgico	
	Somatostatina	
TIPO II	Bradicinina	EXCITACIÓN/ SENSIBILIZACION
	Histamina	
	Eicosanoides	
	PGE2	
	Serotonina	
TIPO III y IV	Factor Crecimiento Nervioso (NFG)	MODIFICACION EXPRESIÓN GENETICA

En relación a la estimulación del receptor presináptico hay que distinguir dos situaciones:

- la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente
- la estimulación nociceptiva en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En este caso, aparecen fenómenos de SENSIBILIZACION e HIPERALGESIA PERIFÉRICA que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente al estímulo.

2.- MEDIADORES DE LA ACTIVACION-SENSIBILIZACION DE LOS RECEPTORES PERIFÉRICOS:

A nivel periférico, las diferentes noxas o estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos excitatorios e inhibitorios que determinan las características de la señal dolorosa que alcanza el asta dorsal medular. Los principales mediadores periféricos son:

- *Hidrogeniones y Potasio*: inducen una despolarización rápida y mantenida de la fibra algica.
- *Serotonina*: interviene en la transmisión a distintos niveles y por mecanismos diferentes. A nivel periférico, la serotonina activa las fibras nociceptivas y a nivel central, participa más en la modulación inhibitoria del dolor.
- *Noradrenalina*: en presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales expresan receptores α adrenérgicos y esta sustancia induce una excitación y sensibilización de la fibra periférica. Sobre la médula y otros centros superiores, la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria del dolor.
- *Histamina*: interviene en los procesos inflamatorios originando vasodilatación y edema.
- *Oxido Nítrico*: es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos. Parece estar implicado en la nocicepción tanto a nivel periférico, como central. A este último nivel, modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato) y podría participar en procesos de plasticidad y sensibilización central. Además, parece que el sistema oxido nítrico/GMPc parece estar implicado en la analgesia inducida por AINEs, opioides y anestésicos locales.
- *Bradicinina*: estimula los nociceptores por un mecanismo calcio-dependiente, en el que se activa la fosfolipasa A2 y se sintetizan prostraglandinas.
- *Prostraglandinas y Eicosanoides*: no activan directamente los receptores, sino que intervienen en la sensibilización de los mismos u otros mediadores.

- *Citocinas*: las interleukinas, el factor de necrosis tumoral o los interferones, son citocinas que estimulan los nociceptores de forma indirecta, al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas.
- *Factor de Crecimiento Nervioso*: actúa uniéndose a los receptores tipo III de la membrana y una vez interiorizado, regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de sustancia P y CRRP.
- *Sustancia P*: una vez liberada en las terminaciones periféricas de los nociceptores, reduce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios.

Además de estos mediadores, a nivel periférico, se han identificado sistemas inhibitorios que participan en la modulación del proceso nociceptivo. Tiene especial relevancia el **sistema opioide endógeno**, que está ampliamente distribuido por el organismo y es uno de los sistemas modulares más importantes de la nocicepción a nivel periférico. En la periferia, los receptores opioides están localizados en las fibras sensoriales y simpáticas de diferentes estructuras y en células inmunes, que posiblemente expresan genes que codifican β endorfinas y encefalinas.

3.- TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN DE LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

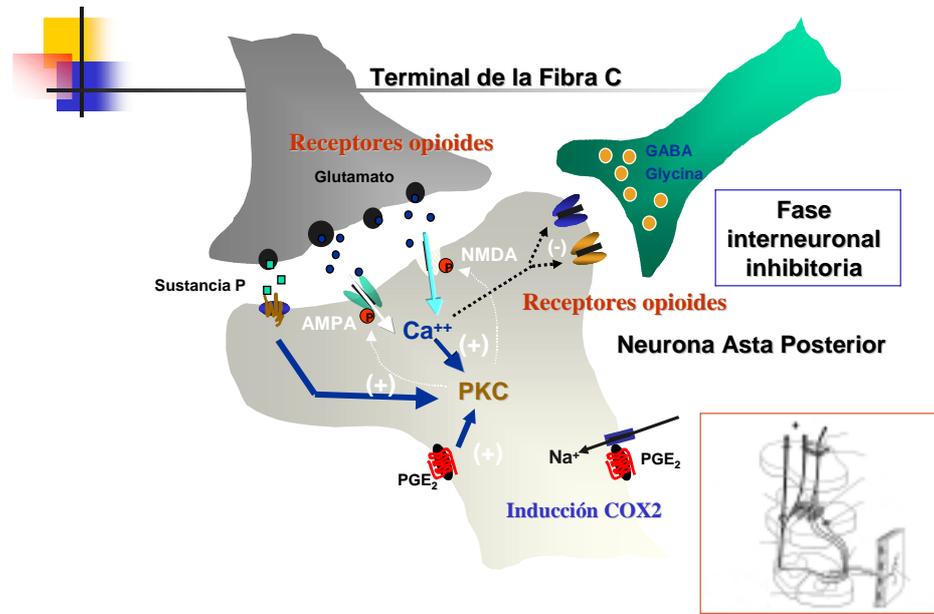
La información nociceptiva que alcanza la médula espinal sufre, antes de ser transmitida a centros superiores, una modulación inhibitoria mediante sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecos espinales) y vías descendentes bulbo-espinales. Luego, esta información ya procesada, alcanza centros superiores donde induce respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y además se hace consciente (aparece el dolor). Los centros de modulación supraespinal, están peor caracterizados y se desconoce mucho acerca de su funcionamiento inhibitorio.

INTEGRACIÓN DE LOS IMPULSOS NOCICEPTIVOS EN EL ASTA DORSAL DE LA MEDULA ESPINAL:

Las neuronas sensoriales primarias transfieren la información dolorosa mediante la liberación de neurotransmisores excitatorios que fundamentalmente son el glutamato y la sustancia P y el CGRP, que se comportan como neurotransmisores postsinápticos,

así como el óxido nítrico y las prostaglandinas, que son neurotransmisores presinápticos o retrógrados.

TRANSMISION SINAPTICA



El **glutamato** es el neurotransmisor excitatorio más abundante y más implicado en la transmisión central de la señal nociceptiva. Actúa como agonista sobre dos tipos de receptores postsinápticos: los receptores NMDA y AMPA, que se encuentran abundantemente en las neuronas del asta dorsal (40-75%), especialmente en la sustancia gelatinosa. En condiciones fisiológicas, el glutamato se comporta como un neurotransmisor excitatorio rápido: actúa sobre los receptores AMPA desencadenando un potencial postsináptico excitatorio rápido. Este estímulo no es capaz de activar los canales del receptor NMDA que se mantiene en reposo debido a un bloqueo magnesio dependiente. En situación patológica, los receptores AMPA y NMDA se reclutan conjuntamente. La ocupación glutaminérgica del receptor NMDA desencadena un incremento del Ca^{2+} intracelular y la activación de una serie de sistemas enzimáticos que producen una despolarización mantenida de la neurona de segundo orden. Esta situación produce un estado de hiperexcitabilidad neuronal y facilita el mantenimiento de la transmisión nociceptiva.

La **sustancia P** y el **CGRP** (neuropéptidos) desempeñan un papel más complejo en la transmisión. Se consideran neurotransmisores postsinápticos lentos (despolarización que persiste durante segundos o minutos), potenciando los efectos excitatorios del glutamato.

SISTEMAS DE CONTROL INHIBITORIO CENTRAL DE LA NOCICEPCION:

En el asta posterior de la médula espinal existen dos sistemas principales de inhibición:

- el mecanismo intrínseco espinal formado por las interneuronas inhibitorias
- los sistemas descendentes supraespinales que proyecten a las láminas superficiales del asta dorsal medular.

Los transmisores de la regulación inhibitoria se pueden dividir en función de la intensidad del estímulo:

- Inhibición de Estímulos de Alta Intensidad:
 - ❖ SEROTONINA: las vías descendentes inhibitorias más importantes en el control de la nocicepción son serotoninérgicas. La serotonina induce una antinocicepción difusa y poco localizada, aunque dependiendo del tipo de estímulo y del área estimulada, pueden observarse respuestas excitatorias. Así pues, los intentos analgésicos con agonistas serotoninérgicos, suelen tener escasa eficacia.
 - ❖ NORADRENALINA: sus acciones antinociceptivas en el ámbito espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2, y a nivel supraespinal participan tanto receptores α -2 como α -1.
 - ❖ PEPTIDOS OPIOIDES: la liberación de opioides endógenos activa las vías descendentes inhibitorias y produce antinocicepción espinal y supraespinal.
 - ❖ ACETILCOLINA: la acetilcolina aumenta la latencia de los estímulos dolorosos, acción que realiza a través de la activación de los receptores muscarínicos.
- Inhibición de Estímulos de Baja Intensidad:
 - ❖ ACIDO γ AMINOBUTIRICO (GABA): actúa sobre receptores postsinápticos GABA_A y GABA_B, y produce una hiperpolarización de la

membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, especialmente el glutamato.

DOLOR CRÓNICO Y PLASTICIDAD NEURONAL:

La percepción del dolor crónico está asociada a cambios genotípicos y fenotípicos expresados en todos los niveles de la transmisión nociceptiva y que alteran la modulación del dolor a favor de la hiperalgesia.

Varios mecanismos moleculares y biofísicos contribuyen a este fenómeno de neurosensibilización:

1.- HIPEREXPRESION GÉNICA: Ante una estimulación nociceptiva mantenida se produce una hiperexpresión de ciertos genes que determinan un incremento de la síntesis de receptores y canales en las neuronas nociceptivas, en especial de neuronas Na⁺ dependientes que disminuyen el umbral de neuroexcitación. La población de estas neuronas está básicamente en los ganglios de la raíz dorsal y en menor grado en las fibras nociceptivas periféricas y en las terminales de las neuronas primarias aferentes. Estas neuronas juegan un papel importante en el mantenimiento de los estados dolorosos en el dolor neuropático y en el dolor crónico.

2.- CAMBIO EN EL FENOTIPO DE LAS FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS: Las fibras gruesas A β , comienzan a expresar neuropéptidos excitadores (sustancia P y CGPR). De esta manera, los estímulos de baja intensidad que activan estas fibras pueden favorecer la liberación de estos neuropéptidos en el asta dorsal medular y producir una hiperexcitabilidad ante estímulos nociceptivos. También se ha demostrado la existencia de una situación de hiperexcitabilidad simpático, derivada de un aumento de la expresión de α -adrenoreceptores en los axones de las fibras nociceptivas primarias. Así pues, las catecolaminas liberadas localmente o en la circulación, pueden estimular estas fibras y promover el mantenimiento o autoperpetuación de la sensación dolorosa.

3.- FENÓMENO DE SPROUTING O ARBORIZACION DE LAS FIBRAS A: Este fenómeno es uno de los mecanismos que más influyen en la aparición de la alodinia (sensación dolorosa en ausencia de estímulo). Las fibras A β se activarán con mayor facilidad por estímulos de bajo umbral no necesariamente nociceptivos. El aumento de

la población de estas fibras y su hipersensibilización, puede favorecer un estado de hiperexcitabilidad dolorosa central.

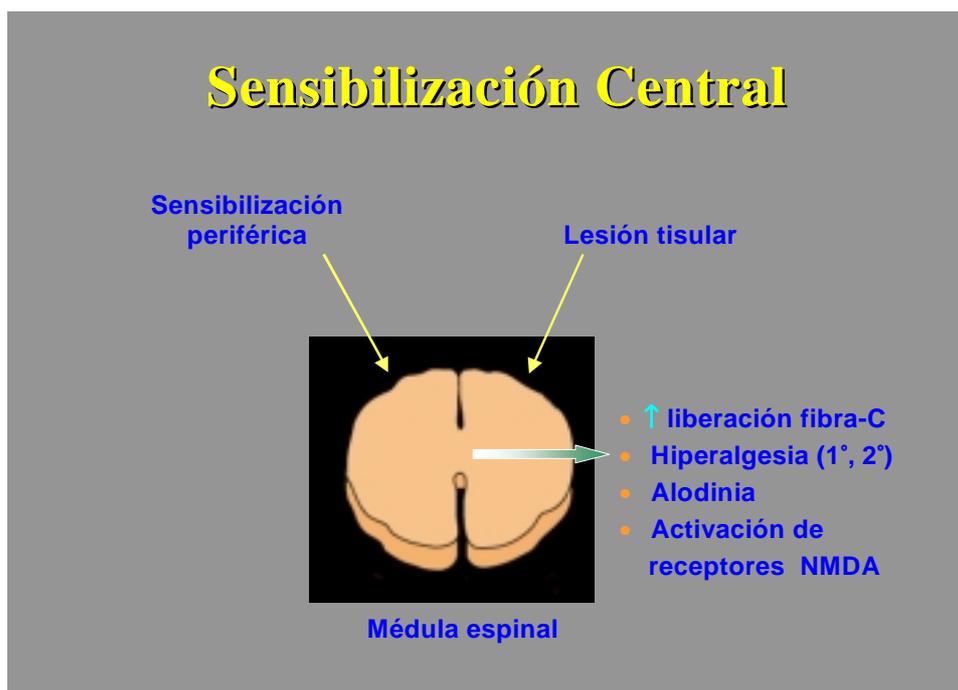
El dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información desde la periferia a la corteza, sino un proceso activo generado en parte en la periferia y en parte en el SNC, y susceptible de cambios en relación a múltiples modificaciones neuronales.

Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, tras una lesión periférica, se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden desencadenar:

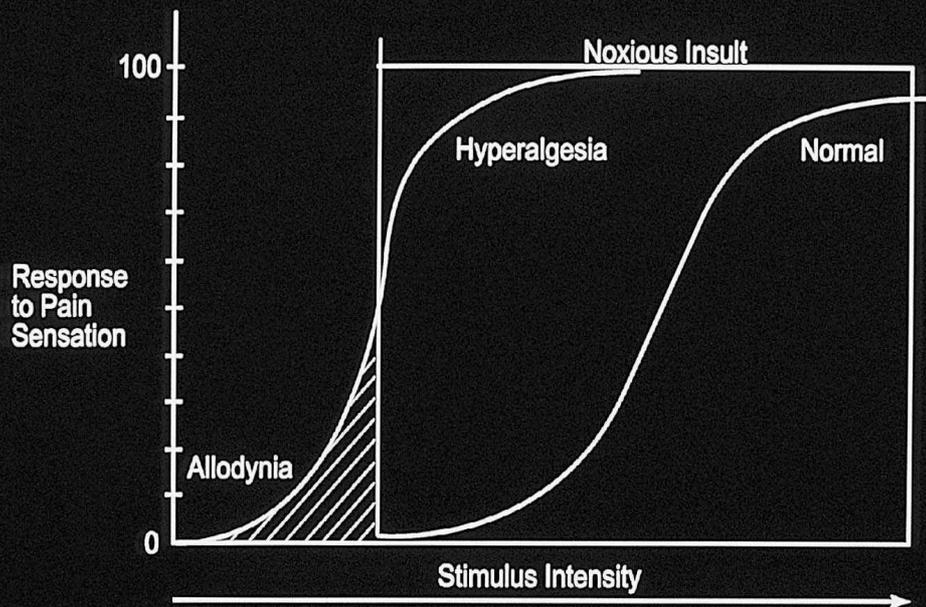
- una reducción del umbral del dolor (**alodinia**),
- una respuesta exaltada al estímulo nocivo (**hiperalgesia**),
- un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (**dolor persistente**)
- una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (**dolor referido**).

Todos estos fenómenos pueden persistir aunque haya desaparecido la lesión periférica.

LAS ALTERACIONES EN LA PERCEPCIÓN DOLOROSA SE DEBEN A CAMBIOS TANTO MORFOLÓGICOS COMO FUNCIONALES DERIVADOS DE LA EXISTENCIA DE LA NEUROPLASTICIDAD.



Hyperalgesia vs. Allodynia



Martin WJ et al. *Curr Biol* 1998;8:R525-7.