

Dr. Daniel Arbaiza
Aldazabal

NEUROFISIOLOGIA DEL DOLOR

— *Neurólogo Asistente del Departamento de Neurooncología del INEN.*

— *Profesor del curso de Neurología de la UPCH.*

— *Profesor del curso de Inmunología Básica de la UPSMP.*

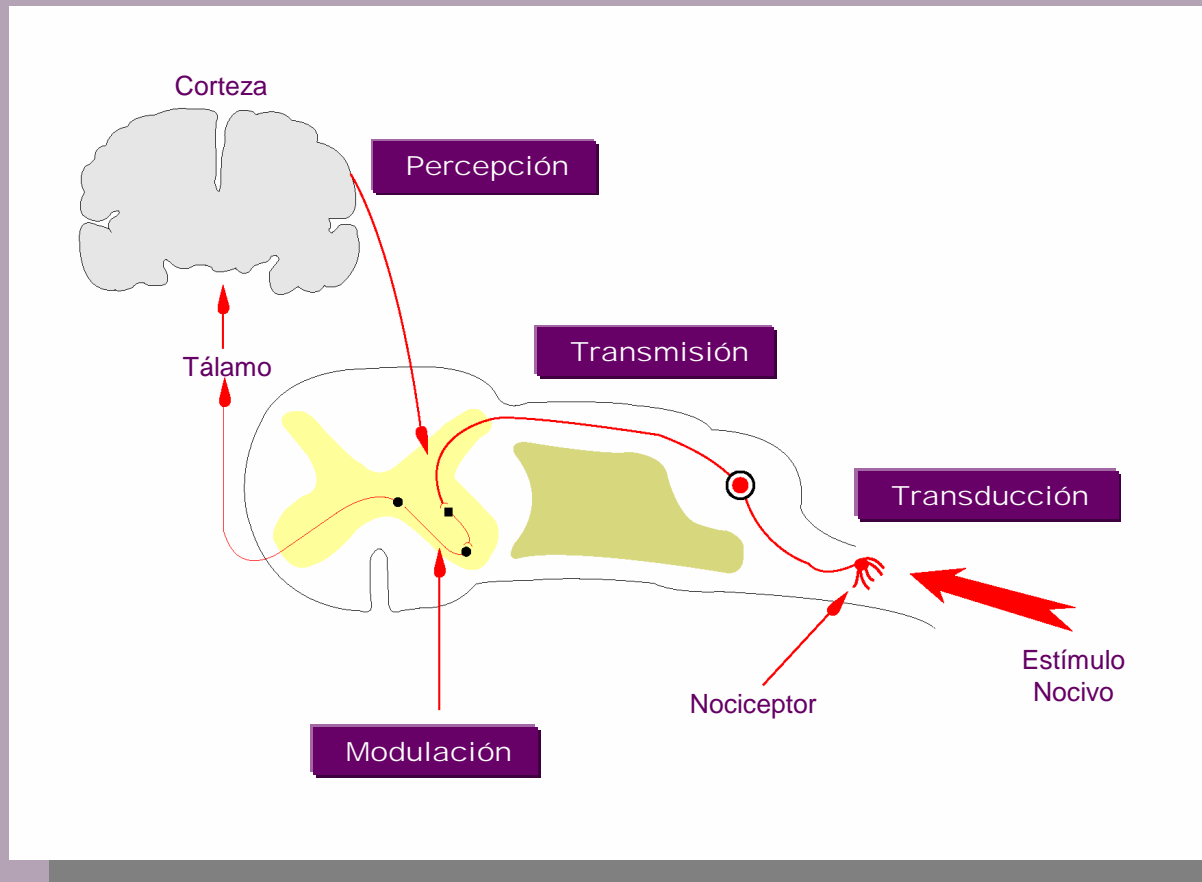


Son muy variadas las estructuras nerviosas que participan en la percepción de la experiencia dolorosa y de todo el cortejo que la acompaña. Existen niveles de integración creciente donde la información del dolor es procesada de forma organizada y sometida al control de los sistemas individuales.

Entre el sitio activo del tejido dañado y la percepción de dicho daño se producen una serie de eventos fisiológicos que colectivamente se denominan **nocicepción (Figura 1)**. Este comprende 4 procesos:

- La **transducción**: Proceso por el que los estímulos nocivos son convertidos en un potencial de acción a nivel de los receptores.
- La **transmisión**: Proceso por el que el potencial de acción se propaga de manera centrípeta y ascendente a través de las vías del sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC).
- La **modulación o antinocicepción**: Proceso por el que la transmisión es atenuada en distintos niveles.
- La **percepción**: Es el proceso final por el que la transducción, la transmisión y la modulación interactúan con la psicología del paciente para crear la experiencia emocional y, como tal, subjetiva que se percibe como dolor.

Figura 1
Proceso neurofisiológico de la nocicepción



Transducción

El receptor del dolor llamado nociceptor no viene a ser sino la terminación periférica de una neurona bipolar cuyo cuerpo neuronal se encuentra en el ganglio raquídeo de la raíz dorsal, los nociceptores son receptores no encapsulados también llamados: Terminaciones nerviosas libres, la función primordial del nociceptor es la de distinguir entre un estímulo inocuo de otro potencialmente dañino.

El nociceptor se clasifica de acuerdo al tipo de fibra que la constituye, distinguiéndose los receptores A delta y C (**Tabla 1**), las fibras A delta son mielinizadas y las fibras C son no mielinizadas de conducción más lenta. Ambos tipos de nociceptores se encuentran a nivel de la piel y tejidos somáticos profundos, en cambio a nivel visceral predominan los receptores de tipo C. En este último nivel el tipo de estímulo que despolariza el receptor varía de acuerdo al órgano en el que se encuentra, por ejemplo: en el corazón: estímulo químico; pulmón: vasoconstricción, congestión y edema; vías respiratorias: estímulo mecánico y químico; vías biliares: distensión, contracción e hipertensión; tracto génito urinario: tracción, distensión e irritación.

Tabla 1

Clasificación de las fibras nerviosas según su tamaño y velocidad de conducción

Tipo	Intervaciones	Diámetro(μ)	Velocidad (m/s)
A alfa	Motoras extrafusales.	15 (12-20)	100 (70-120)
A beta	Aferencias táctiles y de presión	8 (5-15)	50 (30-70)
A gamma	Motoras intrafusales	6 (6-8)	20 (15-30)
A delta	Mecano, termo y nociceptoras	<3 (1-4)	15 (12-30)
B	Simpáticas preganglionares.	3 (1-3)	7 (3-15)
C	Mecano, termo y nociceptoras. Simpáticas postganglionares	1 (0,5-1,5)	1 (0,5-2)

Existen receptores silentes o dormidos, que se encuentran en diferentes tejidos y se vuelven activos durante la inflamación, despolarizándose ante estímulos que normalmente no ocasionan dolor, como por ejemplo el mover una articulación inflamada.

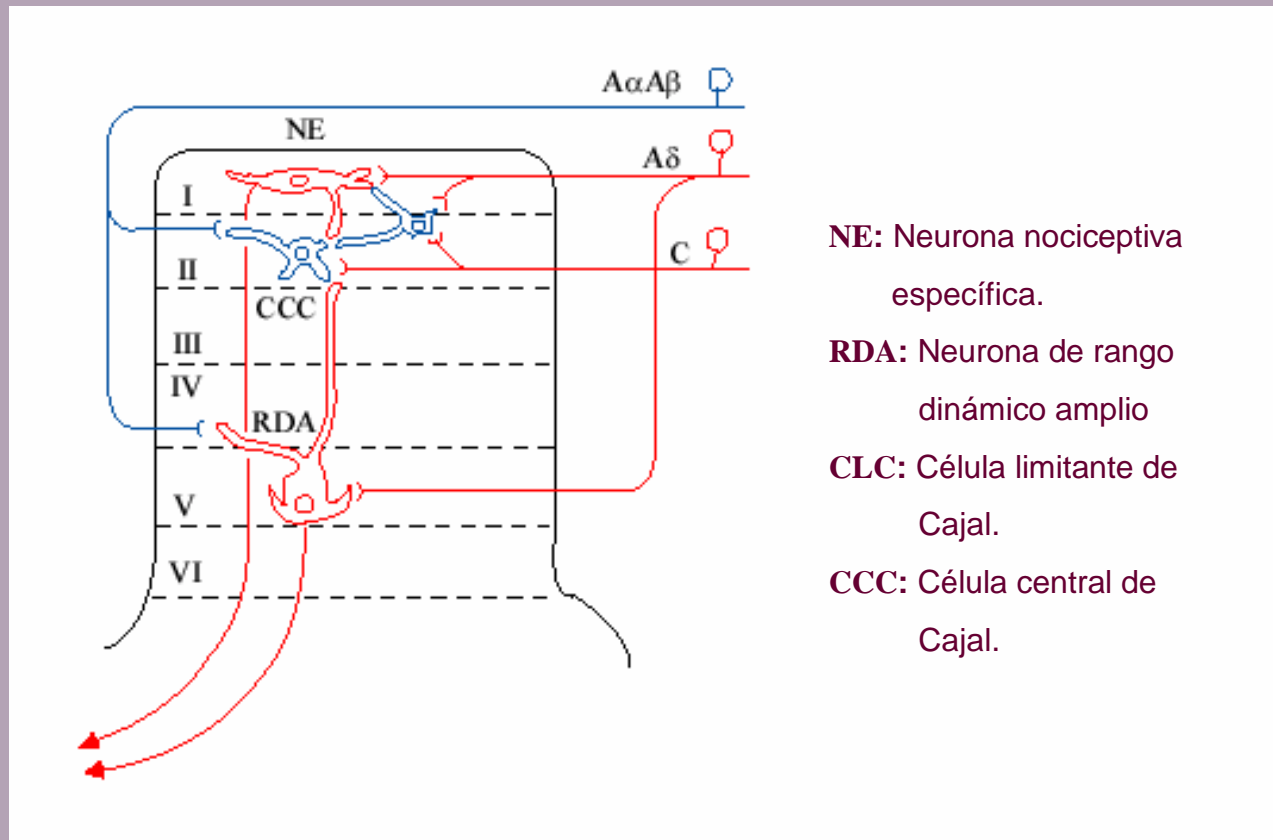
En el nociceptor se dan dos tipos de procesos de transducción: la activación y la modificación en la sensibilidad. La activación desencadena la generación de un potencial de acción. Mientras que la modificación en la sensibilidad puede ser hacia una mayor sensibilidad (up-regulation) o una menor sensibilidad (down-regulation). Entre los mediadores químicos que provienen del tejido circundante al receptor y que modifican su sensibilidad tenemos a: las prostaglandinas (Pg), las bradicininas y la histamina que regulan hacia arriba la sensibilidad del nociceptor, mientras que el óxido nítrico lo regula hacia abajo.

Transmisión

Las fibras ingresan a la médula espinal por el surco posterolateral y se introducen en las láminas del asta posterior de la médula espinal (APME). Aparte de este esquema general es importante saber que un porcentaje de fibras delgadas entran por la raíz ventral, la mayoría son no mielinizadas y representan hasta el 15% de las fibras de la raíz anterior, lo que puede explicar algunos fracasos de las rizotomías dorsales para el alivio del dolor.

Siguiendo criterios citoarquitectónicos, se puede dividir la sustancia gris de la médula espinal en una serie de capas o láminas (láminas de Rexed), correspondiendo al APME de la lámina I a la VI (**Figura 2**).

Figura 2
Esquema del asta posterior de la médula espinal



NE: Neurona nociceptiva específica.

RDA: Neurona de rango dinámico amplio

CLC: Célula limitante de Cajal.

CCC: Célula central de Cajal.

En la lámina I o zona marginal se encuentran las neuronas nociceptivas específicas (NE) o nocirreceptoras ya que reciben información nociceptiva exclusivamente, constituyen parte de la segunda neurona de la vía nociceptiva y forman del 20-25% de las fibras ascendentes, estas neuronas identifican la localización del estímulo y hasta cierto punto la modalidad.

En la lámina V se encuentra otro tipo de segunda neurona que forma la mayor parte de las fibras ascendentes, las denominadas neuronas de rango dinámico amplio (RDA), ya que recibe aferencias de diverso origen y naturaleza, tanto nociceptivas (A delta y C) como no nociceptivas (A alfa y A beta), estas neuronas identifican las diferentes intensidades de dolor.

Cada neurona recibe aferencias procedentes de nociceptores de la piel, músculos, articulaciones y vísceras, lo que es una atractiva explicación del llamado dolor referido en el dolor visceral.

La lámina X también se relaciona con la transmisión nociceptiva, se halla situada profundamente alrededor del canal del epéndimo y está relacionado con la transmisión del dolor visceral.

Desde el punto de vista neuroquímico, el APME es también una encrucijada compleja en la que coexisten abundantes sistemas de transmisión como la Sustancia P, glutamato, ATP, colecistoquinina, péptido relacionado al gen de la calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina, varios péptidos opioides, la bombesina y otros más. La función precisa de muchos de ellos está por aclarar, la acción de algunos puede ser a largo plazo, y puede explicar algunos de los conceptos relacionados a la plasticidad. La lesión de algunas de las fibras aferentes supone la pérdida del equilibrio establecido entre los diversos sistemas Nt y el establecimiento de un nuevo orden en el que pueden predominar elementos excitatorios sobre los inhibitorios. Esto puede explicar ciertos fenómenos dolorosos secundarios a la desafrenciación.

Las vías ascendentes forman el tracto espinotalámico, el espinoreticular y el espinomesencefálico, las que se concentran principalmente en el cuadrante anterolateral de la médula espinal. El haz espinotalámico es la vía más importante en el humano (alrededor del 90% de todas las vías ascendentes), cruza la línea media a través de la comisura anterior. Las fibras que constituyen los haces espinoreticular y espinomesencefálico se originan probablemente en las láminas profundas del APME y ascienden tanto homolateral y contralateralmente. La bilateralidad de algunas de las vías ascendentes explica en parte la recidiva del dolor luego de una cordotomía.

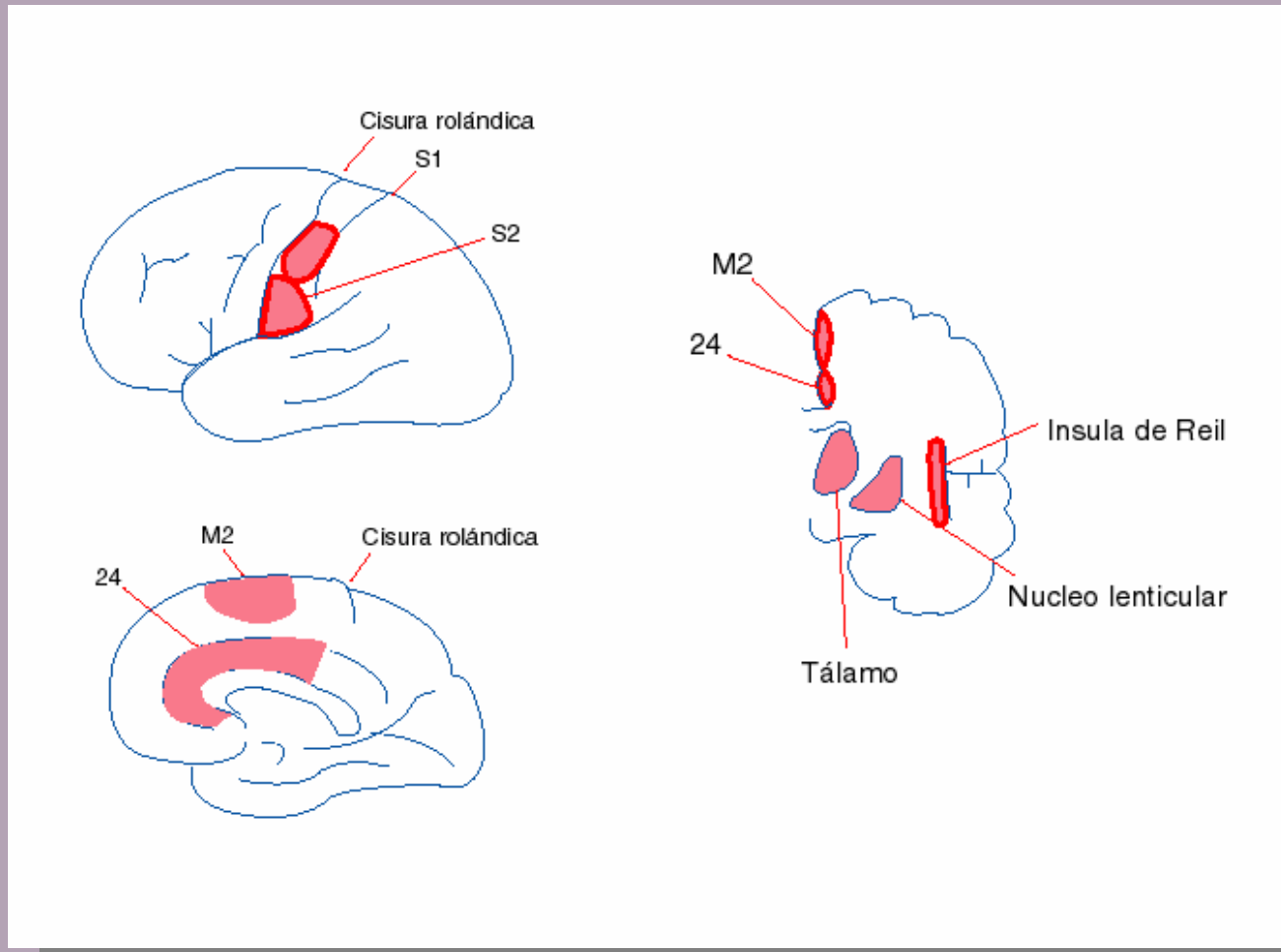
Estas vías pueden organizarse funcionalmente en dos sistemas diferentes, el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico. El neoespinotalámico más reciente filogenéticamente que aparece en los primates, es la vía directa espinotalámica y está constituida en exclusiva por la parte lateral del haz espinotalámico, asciende directamente hasta el núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo óptico, donde recambian con la tercera neurona tálamocortical. Es por lo tanto una vía de transmisión oligosináptica, rápida y específica; está implicado mayormente en los procesos senso discriminativos del dolor, es decir, nos ayuda a determinar la localización e intensidad del estímulo doloroso.

El tracto más antiguo el paleoespinalámico está formado por la parte medial del haz espinotalámico y los haces espinoreticular y espinomesencefálico. Termina en estructuras más difusas y de la línea media, en concreto en la formación reticular de la médula espinal, bulbo, protuberancia y mesencéfalo, sustancia gris periacueductal (SGPA) y núcleos mediales del tálamo e intralaminares, para proyectarse al hipotálamo y el sistema límbico. Se trata de una vía más difusa e indirecta de la transmisión nociceptiva, ya que es polisináptica y lenta. Conduce la información sobre el dolor quemante, persistente y poco localizado, constituye el componente afectivo-aversivo del dolor y sus proyecciones pueden alterar las funciones respiratoria, circulatoria y endocrino.

A nivel cortical (**Figura 3**) en humanos la estimulación dolorosa en el antebrazo de voluntarios sanos activa de manera contralateral el área cortical somatosensorial primaria (S1), que ocupa la circunvolución parietal ascendente y se corresponde con las áreas 1, 2 y 3 de Brodmann, encargada del aspecto sensorial discriminativo y el área 24 (región anterior de la circunvolución del cíngulo) encargada del aspecto afectivo-aversivo del dolor, de manera bilateral activó el tálamo, el área somatosensorial secundaria (S2) y la ínsula. Además también se activaron el núcleo lenticular y la corteza motora secundaria o suplementaria (M2), todo esto es muy interesante por estar estas estructuras relacionadas con la planificación de los movimientos, es decir, que sin proponérselo, los sujetos sometidos al estudio pusieron en marcha los mecanismos necesarios para separar eventualmente el antebrazo del estímulo doloroso. Por lo tanto no hay una "área del dolor", esta compleja sensación parece producirse cuando muchas regiones corticales y subcorticales se activan simultáneamente.

Figura 3

Regiones del cerebro humano donde aumenta el flujo sanguíneo (en rojo) cuando se aplica un estímulo doloroso.



Modulación

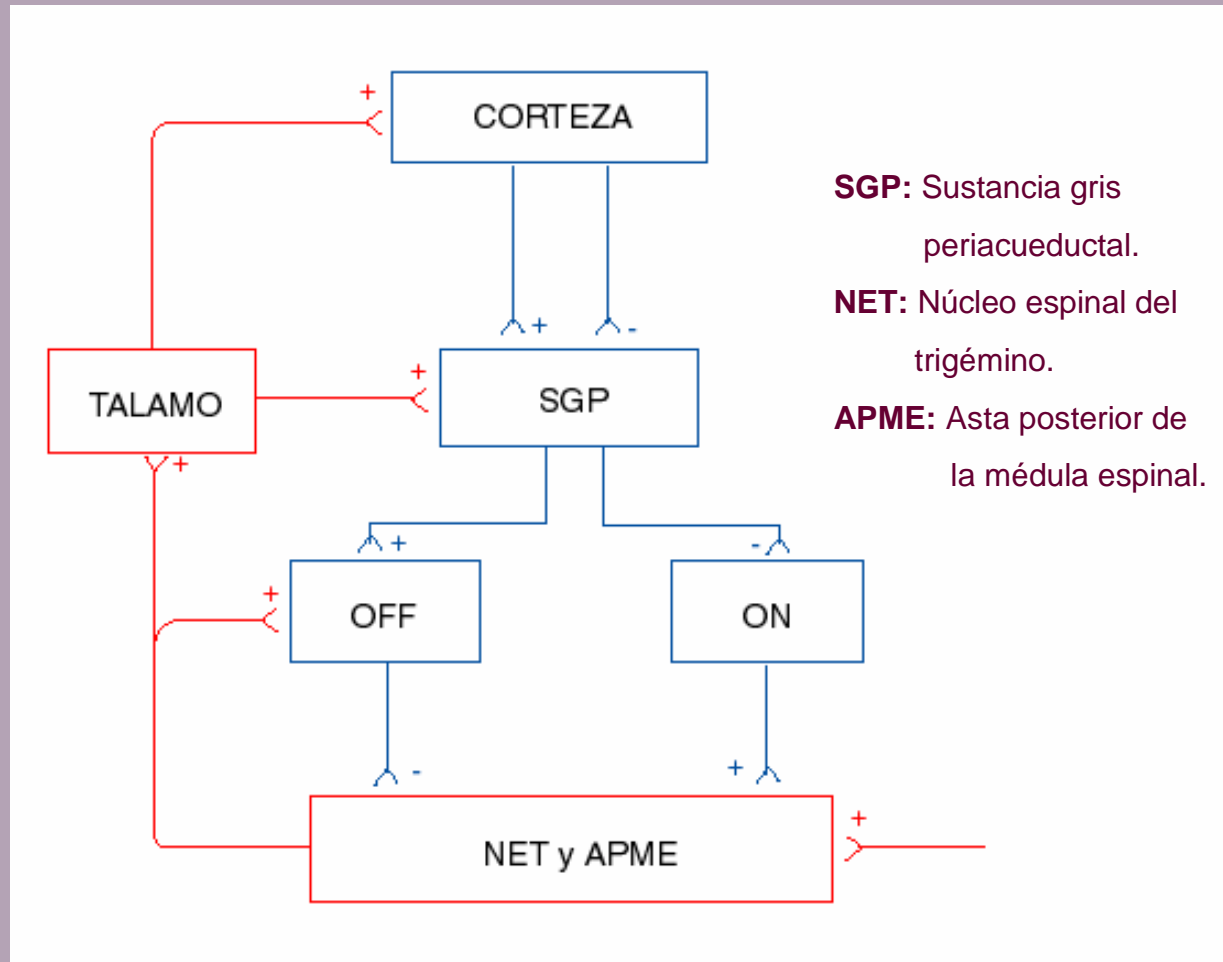
A diferencia del sistema de transmisión nociceptiva de características centrípeta y ascendente, el sistema inhibitor endógeno es de características eminentemente descendente y centrífugo. La analgesia no es sólo la cesación de la transmisión nociceptiva, esta es una función coordinada y altamente compleja que regula, controla y limita la transmisión nociceptiva para prevenir el caos y la inestabilidad que puede producirse si sólo existiera mecanismos excitatorios.

Mediante estudios de estimulación eléctrica a nivel de la sustancia gris periacueductal (SGPA) de la rata, Reynold en 1969 produjo la liberación de compuestos con propiedades semejantes al opio, que llamó opiáceos endógenos (OE). En 1977 Richardson provocó la liberación de OE en humanos, al estimular la SGPA (acueductal) y la SGPV (ventricular). El tipo de analgesia conseguida es de gran precisión y especificidad, ya que no altera otras formas de comportamiento, ni reduce la actividad o la atención de la persona. La duración de la analgesia se prolonga durante mucho más tiempo que el de la misma estimulación y es inhibida por la naloxona.

El sustrato morfológico de este sistema se encuentra en las estructuras mediales del tronco cerebral como la SGPA la cual se encuentra rodeando el acueducto de Silvio y a nivel del bulbo tenemos el núcleo magno del rafe (NMR) (**Figura 4**). La SGPA recibe proyecciones de diverso origen, como el hipotálamo, áreas cerebrales implicadas en funciones sensoriales (regiones parietales), emocionales-motivacionales (sistema límbico) y de atención (regiones prefrontales). La SGPA se proyecta al NIM y de éste al núcleo espinal del trigémino para la cara y el APME para el resto del cuerpo para ejercen su acción inhibitora de la transmisión nociceptiva.

Figura 4

Organización general de los centros nerviosos con el sistema descendente inhibitor del dolor (en azul) y su relación con el sistema ascendente de transmisión nociceptiva (en rojo)



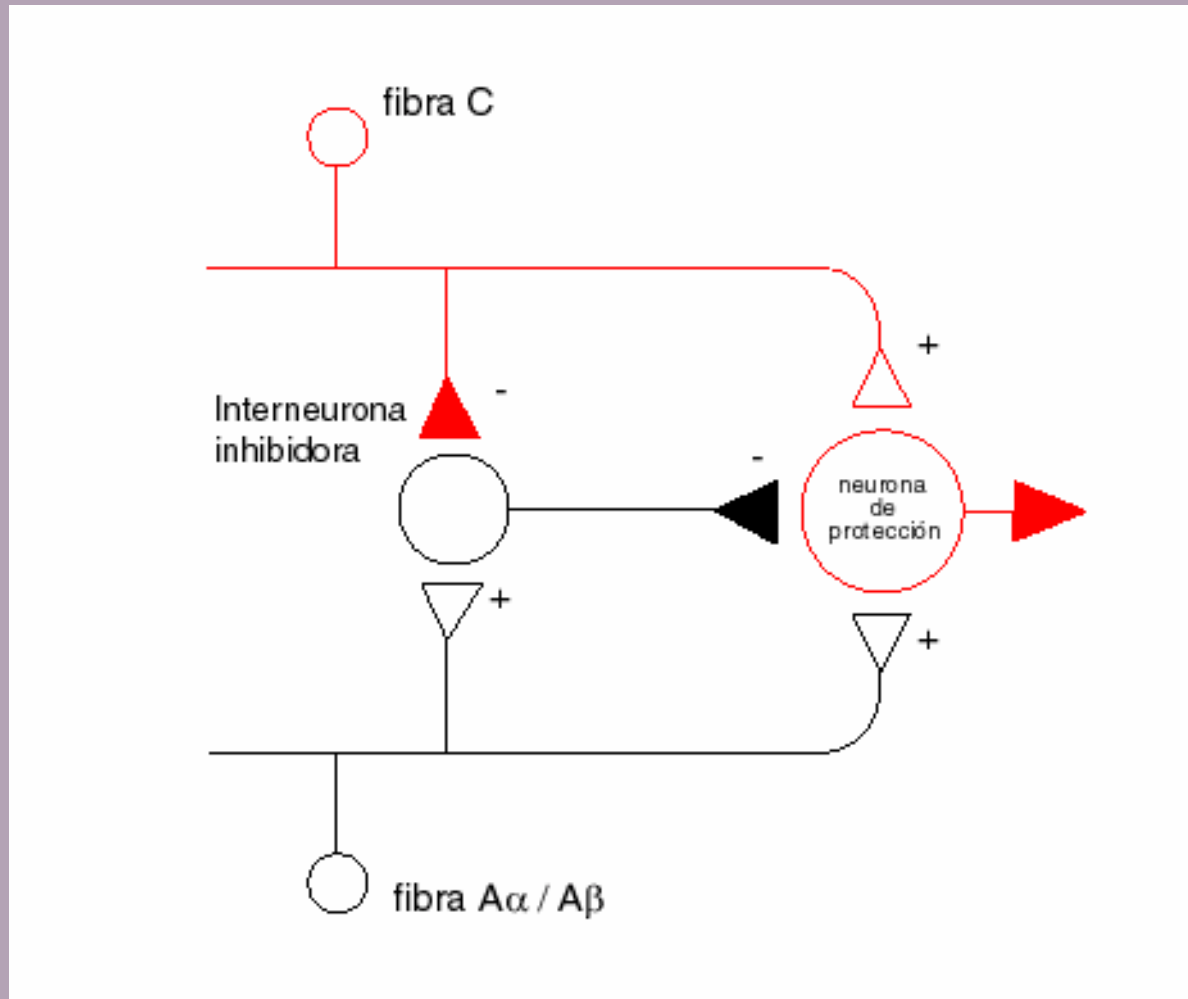
En el APME es la lámina II o sustancia gelatinosa de Rolando donde se lleva a cabo la inhibición de la nocicepción. En ella se distinguen dos tipos de interneuronas, las células limitantes de Cajal (CLC) y las células centrales de Cajal (CCC) (**Figura 2**) Precisamente a este nivel se ubicó anatómicamente el primer modelo de control del dolor, en concreto la compuerta de control medular de Melzack y Wall (**Figura 5**), se describe que las fibras aferentes de tacto y presión (fibras A alfa y A beta) también pueden modular la vía nociceptiva, mediante la estimulación de interneuronas encefalinérgicas inhibitorias las que bloquean a la primera neurona de la vía del dolor. Es decir que existe otro mecanismo independiente de modulación del dolor, la cual explica muchos fenómenos clínicos y terapéuticos como la utilización del TENS y la acupuntura en el alivio del dolor, y es válida en el sentido que existe una modulación de entrada. Actualmente se sabe que la modulación de entrada se realiza principalmente a través de las fibras A delta, es decir, de las mismas fibras del dolor. Por ejemplo en el herpes zoster hay compromiso de las fibras A delta e integridad de las fibras C, el dolor se produce por la alteración de este mecanismo inhibitorio "natural", sin embargo los TENS pueden ser efectivos al estimular una vía inhibitoria alterna.

El sustrato neuroquímico es más complejo, terminaciones nerviosas y/o neuronas de naturaleza opioide, pertenecientes a los 3 sistemas opioides (beta-endorfina, encefalina y dinorfina) se encuentran ampliamente representados a nivel de la SGPA, NMR y el APME.

De la SGPA se generan impulsos descendentes hacia el NXM en los que se liberan endorfinas y encefalinas. Del NMR se generan impulsos excitatorios que descienden por el cordón dorsolateral de la médula espinal y terminan en la lámina II del APME, donde se libera serotonina, estimulando una neurona internuncial inhibitoria, que libera encefalina, la que finalmente inhibe la neurona.

Figura 5

Esquema de la hipótesis del control de la compuerta en el asta posterior de la médula espinal de Melzack y Wall.



Percepción

La experiencia del dolor sólo puede ser definida en términos de conciencia humana y como toda experiencia sensorial no hay forma de cuantificarla. Dolor no es igual que nocicepción, nocicepción es la respuesta a la estimulación de los nociceptores, si bien la nocicepción puede darnos una experiencia dolorosa, la nocicepción también puede ocurrir en ausencia de dolor y el dolor puede estar presente en ausencia de nocicepción. Esto explica la existencia de términos como dolor no nociceptivo (Ejm. dolor neuropático y psicógeno) y el dolor nociceptivo (Ejm. dolor inflamatorio).

Bibliografía

1. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. 1906. Scribner, New York.
2. Cassem NH. "Dolor" en: Tópicos actuales en medicina de Scientific American. 1989 Vol. I pp. 1-21. Ed. Científica Médica Latinoamericana, México
3. Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. J Neurophysiology 1969; 32: 1025-1043.
4. Schmidt R, Schmelz M y Col. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. J Neurosciencie 1995; 15: 333-341.
5. Tillman DB, Treede RD, Meyer RA y Col. Response of C fibre nociceptors in the anesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans. J Physiology 1995; 485: 767-774.
6. Schmidt R, Schmelz M, Ringkamp M, y Col. Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. J Neurophysiology. 1997; 78, 2641-2648.
7. Nordin M. Low-threshold mechanorreceptive and nociceptive units with unmyelinated C fibres in the human supraorbital nerve. J. Physiology (London) 1990; 426: 229-240.
8. Ringkamp M, Peng YB, Campbell JN y Col. Intradermal capsaicin produces a vigorous discharge in mechanically-insensitive A-fiber nociceptors of the monkey. Society for Neuroscience. 1997, Abstracts 23: 1258.
9. Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ. Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin. J Comparative Neurology 1981; 198: 137-154.
10. Gibbins IL, Wattchow D, Coventry B. Two immunohistochemically identified populations of calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive axons in human skin. Brain Research 1987; 414: 143-148.

11. Holland NR, Crawford TO, Hauer P y Col. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998; 44: 47-59.
12. LaMotte RH, Campbell JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgements of thermal pain. *J Neurophysiology* 1978; 41: 509-528.
13. Vann Hess J, Gybels JC. Nociceptor activity in human nerve during painful and nonpainful skin stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 600-607.
14. Torebjörk HE, LaMotte RH, Robinson CJ. Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: simultaneous recording in humans of sensory judgments of pain and evoked responses in nociceptors with C-fibers. *J Neurophysiology* 1984; 51: 325-339.
15. Meyer RA, Campbell JN. Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science* 1981; 213: 1527-1529.
16. Davis KD, Meyer RA, Turnquist y Col. Cutaneous injection of the capsaicin analogue, NE-21610, produces analgesia to heat but not to mechanical stimuli in man. *Pain* 1995; 61: 17-26.
17. Garell PC, McGillis SLB, Greenspan JD. Mechanical response properties of nociceptors innervating feline hairy skin. *J Neurophysiology* 1996; 75: 1177-1189.
18. Greenspan JD, McGillis SLB. Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing. *Somatosensory and Motor Research*. 1994; 11: 311-317.
19. LaMotte RH, Thalhammer JG. Response properties of high-threshold cutaneous cold receptors in the primate. *Brain Research* 1982; 244: 279-287.
20. Carlton SM y Coggeshall RE. Nociceptive integration: does it have a peripheral component?. *Pain Forum* 1998; 7: 71-78.
21. Mizumura K, Sato J, Kumazawa T. Strong heat stimulation sensitizes the heat response as well as the bradykynin response of visceral polymodal receptors. *J Neurophysiology* 1992; 68: 1209-1215