

Fisiopatología del dolor crónico: de la periferia al cortex cerebral. Vías de transmisión. Sistemas moleculares. Neurotransmisores. Neuromoduladores.

Antonio Montes Pérez
Hospital Mar-Esperanza. IMAS.

1. Dolor: definición, tipos y características
2. Neuroanatomía
 - 2.1. Sistemas periféricos: nociceptores
 - 2.2. Aferencias nociceptivas al SNC (neuronas de primer orden)
 - 2.3. Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neuronas de segundo orden)
 - 2.4. Vías ascendentes
 - 2.5. Mecanismos tálamo-corticales
 - 2.6. Modulación inhibitoria de la nocicepción
3. Neuroquímica
 - 3.1. Mecanismos de activación y modulación de los nociceptores
 - 3.2. Transmisión y modulación de la información nociceptiva en el SNC
4. Plasticidad neuronal

1. DOLOR: DEFINICION, TIPOS Y CARACTERISTICAS

Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como: "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión" ¹. Esta definición aceptada de forma universal considera en primer lugar que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que incluye además componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa; en segundo lugar esta definición evita decir claramente que el dolor está producido únicamente por el daño tisular, pudiendo aparecer sin causa somática que lo justifique. Los criterios de clasificación del dolor son múltiples, y en la Tabla I se incluyen los más relevantes.

Tabla I

Criterios de clasificación del dolor

Criterio	Clasificación
Duración	Agudo, crónico
Etiología	No-neoplásico, neoplásico, inflamatorio
Mecanismo	Nociceptivo (somático, visceral), neuropático
Localización	Localizado, difuso
Intensidad	Leve, moderado, intenso
Calidad	Urente, lanzinante, punzante, quemante

Dolor agudo y dolor crónico

La diferenciación entre dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo, como en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor². El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos; se manifiesta generalmente después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de “alarma” a nivel del tejido lesionado. Los síntomas psicológicos asociados son escasos y habitualmente limitados a una ansiedad leve. Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

El dolor crónico, sin embargo, no posee una función protectora, y más que un síntoma de una lesión, puede considerarse en sí mismo una enfermedad. Se ha definido como un dolor que persiste al menos un mes después de la lesión causal, pudiendo perpetuarse por un periodo de tiempo prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia lesión periférica. El dolor crónico suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos: depresión, ansiedad, miedo, insomnio y alteraciones del comportamiento, en especial de las relaciones sociales.

Dolor nociceptivo y dolor neuropático

En función de los mecanismos neurofisiológicos que originan el dolor, se definen dos tipos distintos, el **nociceptivo** y el **neuropático**. El **dolor nociceptivo**, también denominado dolor “normal” o “fisiológico”, se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de individuos forma parte de la reacción normal frente a dicha lesión. El dolor somático se origina por una lesión a nivel de la piel, los músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis...). El dolor visceral se origina

por la lesión de órganos internos, aunque en condiciones fisiológicas, no todas las vísceras manifiestan dolor en respuesta a estímulos nocivos. El dolor visceral se caracteriza por ser difuso y extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado. Con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina (por ejemplo el dolor en la extremidad superior izquierda en la angina de pecho), y en estos casos se denomina dolor referido. Se acompaña con frecuencia de reacciones vegetativas.

El **dolor neuropático**, llamado también “anormal” o “patológico”, aparece en una minoría de individuos y es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del Sistema Nervioso Periférico (SNP) o Central (SNC). En este caso no existe relación causal entre la lesión tisular y el dolor. Una de sus principales características, que se puede considerar patognomónica, es la presencia de *alodinia*, es decir la aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos; así por ejemplo en pacientes con neuralgia post-herpética, el roce de las sábanas sobre la zona afectada, produce dolor. Otros ejemplos de dolor neuropático son las radiculopatías, la neuralgia del trigémino, el dolor de miembro fantasma, los síndromes de dolor regional complejo y distintas neuropatías periféricas (diabética, urémica).

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una amplia sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso³⁻⁵. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre lesión y dolor; sin embargo, estímulos nociceptivos muy intensos, prolongados o repetitivos, inducen alteraciones en este equilibrio dando lugar a variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios son habitualmente temporales ya que el sistema tiende a restaurar el equilibrio, pero en algunos pacientes aparecen cambios persistentes en la integración de la información nociceptiva y como consecuencia, se pierde toda relación entre lesión tisular y dolor.

En base a las características del estímulo nociceptivo y la respuesta al mismo, se han descrito tres fases o tipos de dolor, que se producen por mecanismos neurofisiológicos diferentes⁵. El dolor de “fase 1” es aquel que aparece tras un estímulo nocivo breve, señala o indica la presencia de una lesión tisular y es una sensación necesaria para la supervivencia del individuo. Las vías y mecanismos de transmisión implicados pueden sufrir una modulación inhibitoria a distintos niveles, hasta alcanzar la corteza cerebral (Figura 1). En esta fase existe una correlación estrecha entre los cursos temporales del estímulo nocivo y la sensación dolorosa.

El dolor de la “fase 2” aparece como respuesta a estímulos prolongados que producen lesión tisular e inician procesos inflamatorios y muestra la capacidad de respuesta o “adaptación” del sistema nervioso frente a una agresión que requiere un proceso de curación y cicatrización. El mecanismo de transmisión de este tipo de dolor es distinto al de “fase 1”, ya que la transmisión nociceptiva experimenta dos cambios importantes. Por una parte, la presencia de factores tisulares liberados por el proceso inflamatorio causa una sensibilización de los nociceptores periféricos, lo que

produce una disminución del umbral de excitación y un aumento de las descargas de las vías aferentes. Estos cambios originan a nivel del SNC, un aumento de la excitabilidad neuronal y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación de las respuestas. Como consecuencia, se pierde la estrecha correlación entre la intensidad del estímulo y magnitud de la respuesta (dolor), persistiendo el dolor aun en ausencia de nueva lesión tisular.

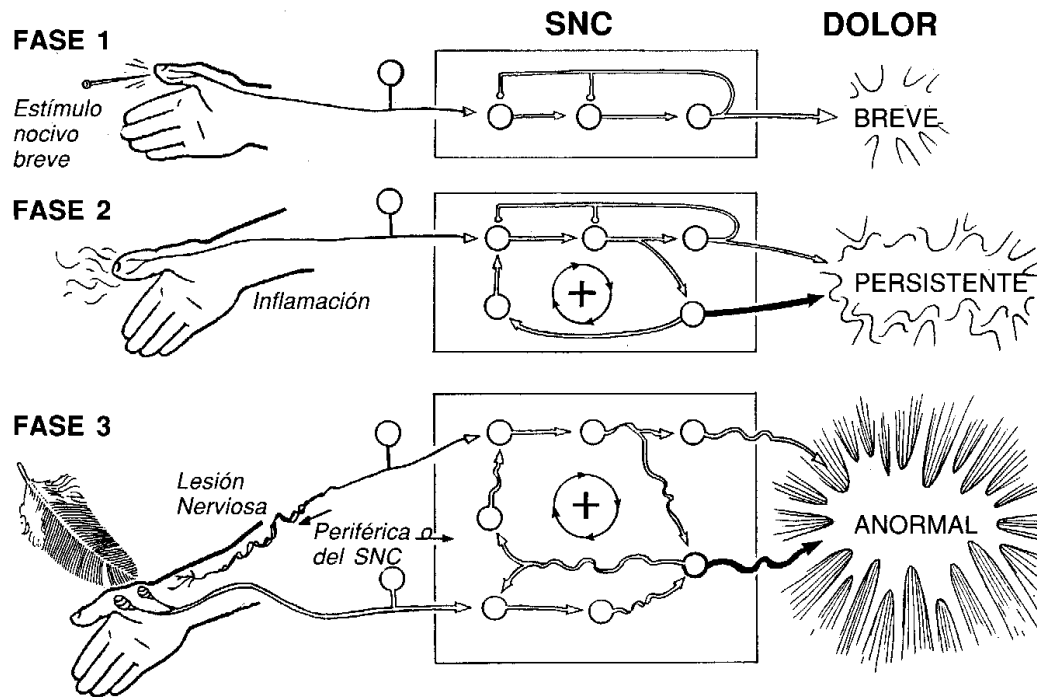


Figura 1. Representación esquemática de los posibles mecanismos implicados en la transmisión del dolor en relación a las características del estímulo nociceptivo. (Modificado de Cerveró F y cols, 1995²)

Los dolores de la “fase 3” corresponden a estados dolorosos anormales, debidos generalmente a lesiones de los nervios periféricos o del SNC y se caracterizan por la falta de relación entre lesión y dolor. Los dolores de las “fases 1 y 2” son debidos a estímulos nocivos de corta duración o a lesiones periféricas, mientras que los dolores de “fase 3” son síntoma de enfermedad neurológica y aparecen como dolores espontáneos provocados por estímulos inocuos o dolores intensos ante estímulos nocivos de baja intensidad. En esta fase el sistema nociceptivo se comporta de forma anómala ya sea por alteraciones intrínsecas a nivel del SNC o por descargas repetidas de origen periférico. Teniendo en cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se utilizan son también distintas, aunque en ambos casos se intentan prevenir los cambios a nivel del SNC (característicos de las “fases 2 y 3”) que puedan aparecer como consecuencia de la lesión periférica⁴.

2. NEUROANATOMIA

2.1. SISTEMAS PERIFERICOS: NOCICEPTORES

En la mayor parte de los órganos y sistemas del organismo existe un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores (abreviación del término noci-receptor). La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de activarse frente a estímulos de una determinada intensidad, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja. El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante, sino que depende del tejido donde se encuentre el nociceptor⁵. Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor”, sin embargo no todos los tipos de dolor se deben a la activación de este grupo de receptores, por lo en el presente trabajo utilizaremos el término “nociceptores” y no el de “receptores del dolor”. Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares - articulares, y viscerales.

Nociceptores cutáneos

Hasta el momento han sido los más estudiados, por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales:

- a) Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan sólo frente a estímulos nocivos intensos.
- b) Capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menor intensidad de los estímulos nocivos.
- c) Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de las fibras aferentes: los nociceptores A- δ , que son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción entre 5 y 30 metros/segundo, y que responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico. Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el tacto. Los nociceptores A- δ responden especialmente al pinchazo y al pellizco aplicados a la piel, o a la penetración de objetos punzantes. El segundo tipo de nociceptor se denomina de tipo C y son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1,5 metros/segundo. Son simples terminaciones libres en la dermis y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como la bradicinina, la histamina, la acetilcolina y los iones

de potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado “nociceptores polimodales”. Existe un grupo particular de nociceptores denominados “silenciosos”, que sólo se activan tras la lesión tisular, y en estas condiciones responden frente a una gran variedad de estímulos.

Nociceptores musculares y articulares

En el ámbito muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A- δ (que a este nivel reciben el nombre de fibras del grupo III) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV). Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos tales como la presión, el calor y la isquemia muscular. Existen además fibras (Ia, Ib y II) situadas a nivel de los husos musculares que detectan la contracción muscular y están implicadas en la regulación cardiovascular durante el ejercicio.

Las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas (grupo IV) y mielínicas (grupo III). Están localizados a nivel de la cápsula articular, los ligamentos, el periostio y la grasa articular, pero no en el cartílago. En base a su respuesta frente a la presión y los movimientos articulares, estos nociceptores se clasifican en cinco categorías: 1-2) de bajo umbral, que se activan por movimientos y presiones normales; 3) de alto umbral, que se activan exclusivamente por movimientos-presiones que exceden el rango habitual de movimiento de la articulación; 4) de respuesta sólo a presiones elevadas pero no al movimiento; 5) sin respuesta alguna a cualquier tipo de estímulo mecánico en una articulación normal (“nociceptores silenciosos”). Además se estimulan en presencia de mediadores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación⁶.

Nociceptores viscerales

Son los nociceptores menos conocidos, por la dificultad en su estudio a causa de su escasa accesibilidad. Se ha demostrado la existencia de dos tipos: unos de elevado umbral, que responden únicamente a estímulos nociceptivos intensos y se encuentran en el corazón, esófago, sistema biliar, intestino delgado, colon, uréter, vejiga urinaria y útero. El segundo tipo de nociceptores viscerales (no específicos) puede responder tanto a estímulos inocuos como nocivos, y se han descrito en el corazón, esófago, testículos, colon y vejiga urinaria. El dolor agudo visceral, como por ejemplo el del cólico biliar, se inicia por la activación de los nociceptores de alto umbral. Sin embargo, una estimulación visceral más prolongada, como la originada por la hipoxia y la inflamación tisular, produce una sensibilización tanto de los nociceptores de alto umbral, como de los receptores sensoriales no específicos, que en estas circunstancias responden a estímulos nocivos⁵. La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardíaca, la irritación del árbol

traqueobronquial, la congestión y el embolismo pulmonares, las lesiones testiculares, los cólicos renales y biliares, y en el dolor del trabajo de parto.

Todas estas terminaciones nerviosas (nociceptores) no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar neurotransmisores por “activación antidrómica”, entre ellos encontramos: la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y el glutamato. Estas sustancias se liberan en la cercanía de los vasos sanguíneos de pequeño calibre e inducen vasodilatación y extravasación plasmática, con la aparición de edema. Más adelante se expondrán las sustancias implicadas en este proceso.

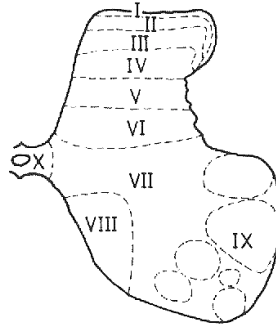
Los nociceptores transforman, por tanto, estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras sensoriales aferentes primarias hacia el SNC.

2.2. AFERENCIAS NOCICEPTIVAS AL SNC (neuronas de primer orden)

Las fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o ganglios de la raíz dorsal, alcanzando sus ramas centrales la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior. Por tanto la primera neurona de las vías de transmisión del dolor, tiene una terminación en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y la terminación central en el asta posterior de la médula espinal. Utilizando técnicas de marcaje neuronal intracelular se han podido identificar las terminaciones centrales de las fibras sensoriales aferentes, obteniendo los patrones anatómicos de distribución en el asta posterior de la médula y observando que esta distribución depende en gran medida de las propiedades funcionales de los nociceptores periféricos. La localización anatómica de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes en la médula espinal, se ha establecido de forma convencional según el esquema laminar de Rexed (Figura 2). La sustancia gris está dividida en diez láminas o capas: las seis primeras (láminas I a VI) forman el asta posterior de la médula espinal, aunque funcionalmente la lámina X, situada alrededor del canal central, también puede ser incluida.

Las terminales centrales de la primera neurona siguen un patrón característico en función del tipo de nociceptor que contienen (Figura 2). Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre ($A\beta$) que contienen a nivel periférico mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV, V (conjunto que forma el denominado “nucleus proprius”) y en la porción dorsal de la lámina VI. Las fibras $A\delta$ terminan fundamentalmente en las láminas I (zona marginal) y V, mientras que las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque algunas terminan en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III. Las fibras de los nociceptores musculares y articulares sinapsan en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de los nociceptores C viscerales

lo hacen las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral⁵. Aparentemente la lámina II (también denominada sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C⁷.



FIBRAS AFERENTES														
PIEL			MUSCULO					VISCERA						
Mecano - Receptores		Termo - receptores	Huso			Noci - ceptores		Noci - ceptores						
Aβ	Aδ	C	Aδ	C	Aδ	C	Ia	Ib	II	III	IV	Aβ	Aδ	C

FIBRAS EFERENTES					
C	S	S	S	S	S
P	C	T	R	M	B

			Δ	Δ	Δ				Δ	Δ			Δ	I		o	o	o	o	o
		Δ	Δ		Δ									II						
Δ	Δ													III	o	o				
Δ	Δ							Δ						IV	o	o	o			o
Δ	Δ		Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ	Δ		Δ	V		o	o	o	o	o
Δ	Δ					Δ	Δ	Δ						VI						o
						Δ	Δ	Δ					Δ	VII			o	o	o	o
														VIII			o	o		o
						Δ		Δ						IX						
				Δ	Δ						Δ			X			o	o		

Figura 2. Fibras aferentes y eferentes a nivel de la médula espinal. La figura muestra la organización laminar de la sustancia gris de la médula (arriba), los patrones de terminación de las fibras aferentes primarias (izquierda) y la localización de los cuerpos celulares que dan origen a las vías sensoriales ascendentes (derecha). Las Δ / o indican la población de fibras que terminan (Δ) o

proyectan (o) a partir de una determinada lámina de Rexed. CP: columnas posteriores; SC: fascículo espino-cervical; ST: fascículo espino-talámico; SR: fascículo espino-reticular; SM: fascículo espino-mesencefálico; SB: fascículo espino-cerebeloso. (Modificado de Cerveró F y cols, 1995²).

En resumen podemos decir que las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial, presentan una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o músculo-articular) y del tipo de fibra (A δ o C) que transmite o vehiculiza el estímulo.

2.3. NEURONAS NOCICEPTIVAS DE LA MEDULA ESPINAL (neuronas de segundo orden)

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en las zonas donde terminan las fibras sensoriales aferentes primarias: láminas I, II, IV, VI y especialmente en la lámina V. Tradicionalmente se han considerado dos grupos de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas:

- a) De clase II: neuronas activadas tanto por estímulos aferentes de bajo umbral (no nociceptivos), así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD).
- b) De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras (NR) o nociceptivas específicas.

Las neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I.

Neuronas de clase II (ARD)

La mayoría de estas neuronas se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI), y en menor proporción en las capas superficiales (I, II). Reciben aferencias excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Son incapaces de distinguir entre estímulos inocuos de estímulos nocivos. Además carecen de la capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos, ya que poseen campos receptores muy amplios al recibir información de un elevado número de nociceptores. Poseen la propiedad de sensibilizarse frente a estímulos repetidos, a diferencia de las neuronas sensoriales (clase I) que tienden a desensibilizarse con la estimulación repetida.

Neuronas de clase III (NR)

Se encuentran principalmente en la lámina I, y en menor número en la V. Responden exclusivamente a la activación de aferencias nociceptivas, por lo que tienen un papel importante en la

señalización del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores limitados por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

Interneuronas intrínsecas espinales

A nivel de la sustancia gelatinosa (lámina II) se encuentran células que por una parte sinapsan o conectan con aferencias primarias (tanto nociceptivas como no nociceptivas) y por otra con neuronas de segundo orden situadas sobre todo en la lámina I. Habitualmente estas interneuronas se inhiben por estímulos de elevada intensidad y en cambio se estimulan por el tacto. Aunque algunas participan en la transmisión excitatoria, en su mayoría parecen estar implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas.

Otras células del asta posterior de la medula

En las láminas VI y VII existen una gran densidad de “células complejas”, que se caracterizan por poseer grandes campos receptores, con frecuencia bilaterales y que se activan o se inhiben en función del tipo de estímulo (Tabla II).

Tabla II

Características de las diferentes neuronas del asta posterior implicadas en la transmisión nociceptiva. (Modificado de Sorkin LS, 1997⁸).

Tipo de célula	Localización Predominante	Tacto ligero	Pinchazo Presión	Tamaño del campo receptor
NR	Lámina I	Sin respuesta	↑↑↑	Pequeño
ARD	Lámina V	↑	↑↑↑	Mediano
Complejas	Lámina VI-VII	↑↑↑	↑↑↑ y ↓	Grande
S Gelatinosa	Lámina II	↓↓ o ↑↑	↓↓ o ↑↑	Pequeño

NR = nocirreceptoras; ARD = amplio rango dinámico

↑ a ↑↑↑ = excitación leve a intensa; ↓ a ↓↓↓ = inhibición leve a intensa

2.4. VIAS ASCENDENTES

Estudios morfológicos, electrofisiológicos y más recientemente estudios utilizando imagen funcional⁹ han podido demostrar la presencia de un gran número de “vías ascendentes nociceptivas”,

cuya contribución específica a la transmisión del dolor permanece en muchos casos aún por definir. Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos, siendo los más importantes el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente (Figura 3). Los fascículos mejor definidos anatómicamente son el espino-talámico, el espino-reticular y el espino-mesencefálico, aunque la mayor parte de vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas.

Estudios realizados en animales muestran que las neuronas de la lámina I (sobre todo nociceptivas específicas, NR) establecen conexiones a nivel medular con el sistema simpático toracolumbar y participan en los reflejos somato-simpáticos. También establecen conexiones con las neuronas de la médula ventro-lateral y con la porción caudal del núcleo del tracto solitario, dos zonas implicadas en la regulación cardiorrespiratoria; otras proyecciones se dirigen al área lateral parabraquial del mesencéfalo y a la sustancia gris ventrolateral periacueductal (SGPA), cuya activación origina reacciones cardiovasculares “de conservación”, como son una disminución en la presión arterial, inmovilidad, hiporeactividad, etc ¹⁰.



Figura 3. Distribución de las vías nociceptivas ascendentes en la región anterolateral de la médula. Distribución somatotrópica de los axones procedentes de los dermatomas sacros (S), lumbares (L), torácicos (T) y cervicales (C). (Modificado de Villanueva y cols, 1999¹⁰).

Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior (especialmente neuronas de ARD) proyectan sobre todo hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales. Otros fascículos implicados en la transmisión / modulación nociceptiva se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, el funículo dorsolateral descendente (con funciones antinociceptivas), y las columnas dorsales especialmente relacionadas con la

transmisión del dolor de origen visceral. La idea de “tractos” o “fascículos” como vías medulares que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos es un concepto relativamente obsoleto ya que trabajos recientes sugieren la presencia de múltiples conexiones capaces de transmitir información en sentido bidireccional¹⁰.

2.5. MECANISMOS TALAMO-CORTICALES

La sensación de dolor incluye o comprende dos componentes: el discriminativo-sensorial y el afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están integrados a nivel del complejo ventro-basal del tálamo y la corteza somatosensorial (áreas S1 y S2), zonas que poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal, con propiedades que permiten clasificarlas dentro de las clases II y III (multirreceptoras o de ARD y nocirreceptoras). El componente afectivo de las sensación dolorosa podría estar localizado en los núcleos talámicos mediales y zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales (PF) y especialmente la corteza supraorbital. Tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativo-sensorial y afectivo del dolor ocurría a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos.

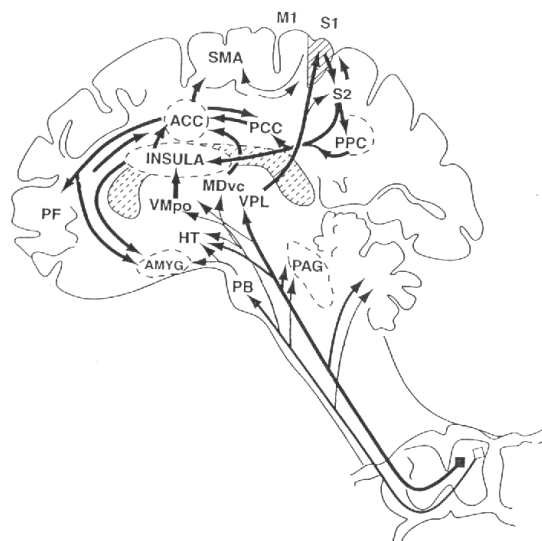


Figura 4. Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión nociceptiva. PAG (sustancia gris periacueductal). PB (núcleo parabraquial de la protuberancia). VMpo (parte ventromedial del complejo posterior). MDvc (parte ventrocaudal del núcleo medio-dorsal). VPL (núcleo ventro-posterior lateral). ACC (cortex cingulado anterior). PCC (cortex cingulado posterior). HT (hipotálamo). S1, S2 (áreas somatosensoriales corticales). PPC (complejo parietal posterior). SMA (área motor suplementaria). AMYG (amígdala). PF (cortex prefrontal). (Modificado de Price DD, 2000¹¹).

Recientemente se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final, llegando la información desde el tálamo hasta la corteza cerebral a través de neuronas específicas¹¹. Respecto al componente discriminativo-sensorial, una de las proyecciones más

importantes parece ser la que va desde los núcleos del tálamo ventroposterior lateral (VPL) y ventroposterior inferior (VPI) hasta las áreas corticales S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria¹¹ (Figura 4).

2.6. MODULACIÓN INHIBITORIA DE LA NOCICEPCION

Los estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Desde un punto de vista morfológico, los sistemas inhibitorios mejor caracterizados son aquellos que se encuentran a nivel del ADME donde se han caracterizado neuronas intrínsecas espinales inhibitorias, así como fibras descendentes de proyección supraespinal responsables de la modulación inhibitoria de la nocicepción. Diversos sistemas endógenos de proyección supraespinal modulan la información nociceptiva aferente. El sistema de control inhibitorio descendente mejor caracterizado es el que desde la sustancia gris periacueductal (SGPA), la formación reticular encefálica, el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y el tegmento pontino dorsolateral, proyecta hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula (Figura 5).

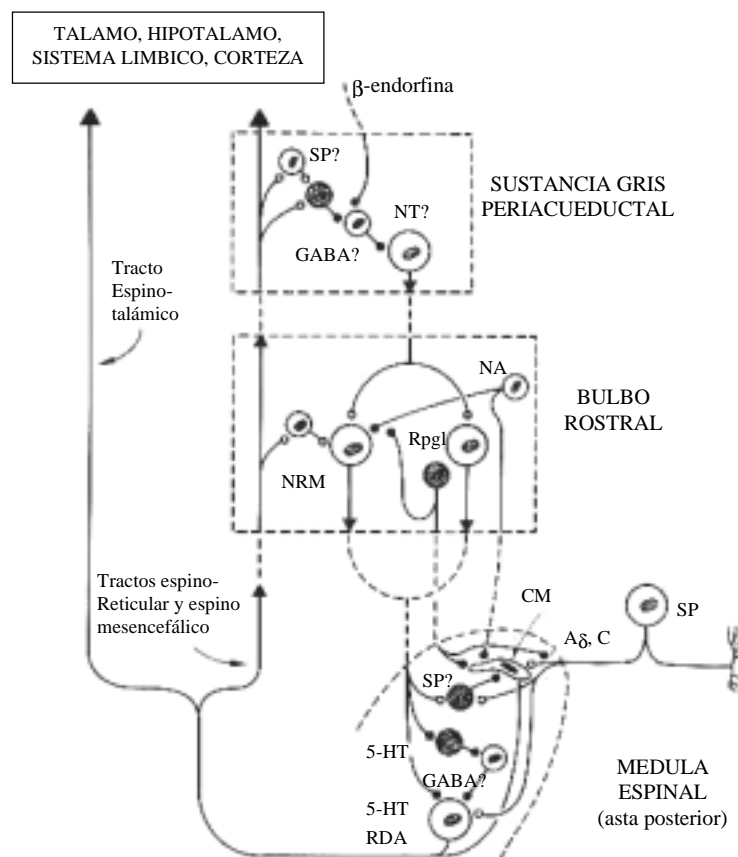


Figura 5. Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los círculos blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibitorio. NA: noradrenalina; NT: neurotensina; SP: sustancia P; RDA: células amplio rango dinámico; Rpgl:

núcleo reticular paragigantocelular; NRM: núcleo magnus del rafe; CM: célula marginal en lámina 1.

3. NEUROQUIMICA

Los estímulos nociceptivos periféricos activan fibras sensoriales A δ y C, que conducen esta información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula espinal (ADME). Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso⁴. Actualmente no se conoce con exactitud si estos transmisores excitatorios se liberan simultánea o secuencialmente en relación al tipo/duración/intensidad del estímulo periférico. A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son el opioide, el α_2 -adrenérgico, el colinérgico, y el gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociceptivo, y podrían actuar de forma sinérgica.

En base a los conocimientos actuales sobre los procesos de transición/modulación nociceptiva, sería posible obtener analgesia bloqueando la transmisión excitatoria y/o activando los sistemas inhibitorios endógenos que modulan la transmisión sensorial. Sin embargo, las características del estímulo (modalidad, duración) modifican el procesamiento de la información nociceptiva en el SNC y es probable que influyan en la respuesta a los distintos analgésicos de que se dispone en la actualidad. La transmisión nociceptiva es el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores excitatorios e inhibitorios, que actúan tanto a nivel periférico como central, confluyendo especialmente en la médula espinal. A continuación se revisan los principales sistemas implicados en la transmisión y modulación de la información nociceptiva.

3.1. MECANISMOS DE ACTIVACION Y MODULACION DE LOS NOCICEPTORES

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones sensoriales periféricas o nociceptores. Entre otras encontramos: iones (H⁺ y K⁺), aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), cininas (bradicinina) y péptidos (sustancia P, somatostatina, CGRP, entre otros). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C (“polimodal”), mientras que otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes³. En la Figura 6 se muestran las

sustancias que provenientes de los tejidos, vasos sanguíneos, células inmunes y fibras nerviosas presentes en la zona lesionada, activan o sensibilizan a las fibras C.

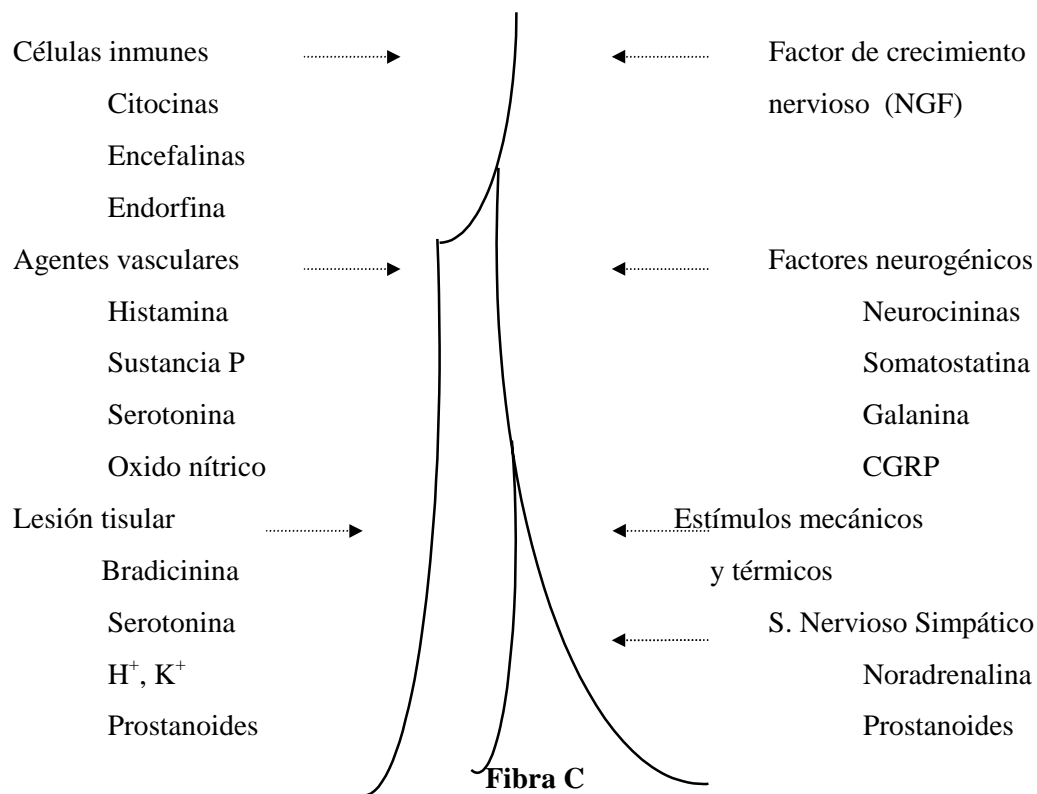


Figura 6. *Mediadores químicos, transmisores y otros factores implicados en la activación de nociceptores de fibras nerviosas periféricas C. (Modificado de Dickenson AH, 1996³).*

La activación e inactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal en la conductancia al sodio, potasio y calcio, que pueden ser producidos por acción directa sobre el canal iónico, o mediante la apertura de canales iónicos asociados a receptores de membrana. En la Tabla III mostramos los tipos de receptores que han sido caracterizados en las terminaciones sensoriales primarias, de los que se han descrito cuatro tipos: tipo I) implicados en la excitación-inhibición neuronal rápida, del orden de milisegundos; tipo II) asociados a procesos de modulación, y que actúan en una escala de segundos-minutos; tipos III y IV) producen efectos a partir de cambios en la transcripción genética, actuando en periodos de horas-días.

Aparentemente, los distintos tipos de receptores pueden interactuar entre sí, aunque en la mayoría de casos se desconocen los mecanismos y la función específica que desempeñan.

Tabla III

Tipos de receptores presentes en las terminaciones periféricas de neuronas sensoriales y sus efectos celulares. (Modificado de Rang HP y cols, 1994¹²).

Receptor	Unión al canal iónico	Ejemplo	Efecto celular
Tipo I	Directa	Capsaicina H ⁺ 5-HT (5-HT ₃) ATP (P ₂) Glutamato GABA (GABA-A)	Excitación
Tipo II	Acoplados a proteínas G	GABA (GABA-B) Somatostatina Opioides Adenosina α_2 adrenérgicos Neuropéptido Y 5-HT (5-HT ₁₋₂)	Inhibición de la liberación de transmisores: inhibición pre-sináptica
		Bradicinina 5-HT (5-HT ₁₋₂) Histamina Eicosanoides PGE ₂	Excitación y/o sensibilización
Tipo III	Ninguna	Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Modificación expresión genética

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones: la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo de corta duración (mecánico, térmico o químico) activa un subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, hecho que genera un potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros superiores. Si el estímulo es de una intensidad suficiente, pero no claramente lesivo, aparecerá dolor, recuperando el nociceptor al poco tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo¹³.

A continuación se revisan los mediadores más conocidos implicados en la activación y sensibilización de los nociceptores periféricos.

Hidrogeniones y potasio. Los hidrogeniones y el potasio presentes en los exudados inflamatorios, inducen sobre ciertas neuronas sensoriales una despolarización rápida y mantenida, como consecuencia del aumento de la conductancia a Na^+ y Ca^{++} . En ocasiones activan nociceptores “silenciosos”¹⁴.

Serotonina. La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) fue identificada inicialmente en el tracto gastrointestinal y posteriormente en el SNC, donde se observó que tiene un papel importante como neurotransmisor. Actualmente se han identificado diversos subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT₁₋₅), localizados a distintos niveles anatómicos y con funciones fisiológicas diferentes. Los receptores 5-HT₃ se encuentran a nivel del SNC y en la periferia donde están localizados en las neuronas nociceptivas aferentes, y posiblemente participan en la transmisión de ciertos tipos de dolor¹⁵. La serotonina interviene en la transmisión nociceptiva a distintos niveles y por mecanismos diferentes que no han sido completamente establecidos. A nivel periférico, la lesión tisular induce liberación de 5-HT, que activa los nociceptores a través de receptores 5-HT₃ situados en fibras C. Otros subtipos de receptores 5-HT son capaces de potenciar la activación de diferentes transmisores/mediadores sobre las terminaciones nerviosas periféricas¹⁵. A nivel del SNC (medula y cerebro) la 5-HT participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción mediante su interacción con receptores tipo 5-HT₃.

Noradrenalina. Carece de efecto sobre tejidos intactos, en cambio en presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales primarias expresan receptores α -adrenérgicos, cuya activación induce una excitación de las fibras y/o una sensibilización de los nociceptores en la que participan las prostaglandinas I₂. A nivel de la medula espinal y otros centros superiores, la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción a través de la activación de receptores α_2 adrenérgicos.

Histamina. Es liberada por diversos estímulos a partir de los mastocitos (por ejemplo por la Sustancia P que procede de los nociceptores), originando vasodilatación y extravasación de plasma. Su papel en la activación directa del nociceptor se desconoce en la actualidad.

Oxido Nítrico. El oxido nítrico (NO) es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos¹⁶; aparentemente, podría estar implicado en los procesos de la transmisión nociceptiva tanto a nivel periférico como central. El NO se sintetiza mediante la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina, proceso que se produce por la NO sintetasa (NOS), de la que se han caracterizado tres isoformas. A nivel periférico el papel del NO no está completamente establecido y es probable que favorezca la transmisión nociceptiva durante procesos inflamatorios¹⁸. Sin embargo en el SNC, el NO modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato, acetilcolina, noradrenalina) y podría participar en procesos de plasticidad y

sensibilización neuronales. Apparently el sistema del NO/GMPc esta implicado en la analgesia inducida por anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), opioides y probablemente anestésicos locales¹⁹.

Bradicinina (BC). Las cininas (BC y otros péptidos relacionados) participan en múltiples procesos fisiológicos, como el control de la presión arterial, la contracción y relajación del músculo liso, la respuesta inflamatoria y la nocicepción. Actúan mediante la activación de dos tipos de receptores: B1 y B2, siendo los B2 los mejor caracterizados. La activación de los nociceptores por la BC parece seguir la siguiente secuencia: unión a receptores B2 y activación de fosfolipasas C β y A2. La activación de la fosfolipasa C moviliza Ca⁺⁺ del retículo endoplásmico y abre canales para cationes, aumentando el Ca⁺⁺ intracelular y despolarizando la membrana del nociceptor. Además la activación de la fosfolipasa A2, conduce a la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas E2/I2), citocinas (interleukina-6, interleukina-8), y NO, lo que da idea de la importancia de las cininas en la aparición y mantenimiento de los procesos inflamatorios y nociceptivos²⁰.

Prostaglandinas (PG). Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico por la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX). En general no activan directamente los nociceptores, pero juegan un papel importante en la sensibilización de los mismos a otros mediadores químicos como la bradicinina. Aumentan la liberación de péptidos a nivel de las aferencias primarias e incrementan la conductancia al Ca⁺⁺ en las terminaciones de las fibras C. Las más importantes a niveles de los tejidos inflamados son las PG E2, D2 e I2.

Leucotrienos. También son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa y contribuyen de forma indirecta a la sensibilización de los nociceptores al estimular la liberación de sustancias neuroactivas.

Citocinas. Son citocinas las interleukinas (IL), el factor de necrosis tumoral o los interferones, siendo liberadas por células fagocíticas. Estimulan a los nociceptores de forma indirecta al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas.

Factor de crecimiento nervioso (NGF). Se sintetiza en pequeñas cantidades por un número limitado de células (fibroblastos, células de Schwann, etc). Actúa uniéndose a receptores de la membrana (Tipo III), siendo transportado a continuación hacia el soma neuronal, donde regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de sustancia P y el CGRP. Estos a su vez, a través de la activación de mastocitos y la liberación de interleukina-1, pueden estimular la síntesis de NGF. El incremento de los niveles de NGF puede inducir una sensibilización central, a través del aumento en la expresión de

estos neuropéptidos (SP y CGRP) en los ganglios de la raíz dorsal y la facilitación de la transmisión mediada por receptores NMDA en el asta posterior de la médula espinal.

Sustancia P. La sustancia P (SP) es un decapeptido perteneciente a la familia de las taquicininas, que incluye a las neurocinina-A y B. Se han caracterizado tres tipos de receptores, neurocinina-1 (NK-1), NK-2 y NK-3; la SP se une preferentemente (tiene mayor afinidad) por el receptor NK-1²¹. La SP es liberada a partir de las terminaciones periféricas de los nociceptores y produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos. Estos efectos contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de los nociceptores, aunque aparentemente la sustancia P no produce una activación directa de los mismos¹³.

Además de los mediadores implicados en la activación/sensibilización de los nociceptores, se han identificado a nivel periférico sistemas inhibitorios que participan en la modulación inhibitoria del proceso inflamatorio. Entre ellos tiene especial relevancia el sistema opioide endógeno (SOE), formado por transmisores/moduladores de naturaleza peptídica y receptores específicos (μ , δ y κ). Este sistema se encuentra ampliamente distribuido en el organismo y entre otras funciones fisiológicas, participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción. Actualmente se ha demostrado la presencia de genes que codifican para los transmisores y receptores opioides en localizaciones periféricas, concretamente a nivel de los ganglios de la raíz dorsal, en células endocrinas y en el sistema inmune. En la periferia los receptores opioides están localizados en las fibras sensoriales y simpáticas de distintas estructuras (piel, articulaciones, plexos intestinales, etc) y en células inmunes. Estas últimas expresan además genes que codifican β -endorfina y encefalinas y es posible que a nivel periférico, el SOE constituya uno de los mecanismos de modulación inhibitoria de la inflamación²².

En resumen, la lesión tisular activa simultáneamente mecanismos excitatorios e inhibitorios a nivel periférico que determinan las características de la señal o impulso nociceptivo que alcanza el ADME. Desde un punto de vista terapéutico el bloqueo o la reducción en la activación de los nociceptores en la periferia puede tener relevancia para prevenir alteraciones centrales y la aparición de cuadros de dolor crónico de difícil tratamiento.

3.2. TRANSMISION Y MODULACION DE LA INFORMACION NOCICEPTIVA EN EL SNC

La información nociceptiva que alcanza la médula espinal sufre una modulación inhibitoria por sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecos espinales) y descendentes (bulbo-espinales). Una vez procesada a nivel espinal la información nociceptiva alcanza centros superiores, donde induce respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y se hace “consciente” (se percibe el

dolor como tal). A nivel supraespinal la modulación inhibitoria de la nocicepción esta menos estudiada, por lo que describiremos los procesos de integración de señales o impulsos excitatorios e inhibitorios a nivel del ADME.

Integración de los impulsos nociceptivos en el asta dorsal de la medula espinal (ADME)

Las neuronas sensoriales primarias transfieren la información nociceptiva desde la periferia hacia el SNC mediante la liberación de neurotransmisores a nivel medular. Estos transmisores excitatorios son de diversos tipos: aminoácidos, adenosina trifosfato (ATP), péptidos, prostaglandinas y oxido nítrico.

Aminoácidos excitatorios (AAE). Existen diversos aminoácidos que se comportan como neurotransmisores excitadores: glutamato, aspartato, ácido cisteico, ácido homocisteico y N-acetilaspargilglutamato. Aparentemente el que está más implicado en la transmisión de información nociceptiva por las aferencias primarias es el L-glutamato, presente en el 45-70 % de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. El glutamato actúa como agonista sobre los diversos subtipos de receptores para aminoácidos excitatorios implicados en la transmisión nociceptiva²³: los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), los AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazole-propionico)/kainato y los metabotrópicos. Estos receptores se encuentran a nivel postsináptico en las neuronas de segundo orden del ADME, especialmente en la sustancia gelatinosa; en el caso del receptor NMDA se cree que es postsináptico respecto a una interneurona que libera glutamato²⁴ (Figura 7). En esta figura se muestran de forma esquemática los principales sistemas del ADME que participan en el procesamiento de la información nociceptiva. La actividad de las fibras A δ y C desencadena la liberación de diversos neuropéptidos (SP, CGRP) y aminoácidos excitatorios (glutamato). Estos péptidos y aminoácidos actúan postsinápticamente sobre los receptores NK-1, NMDA y no-NMDA de las neuronas de segundo orden incrementando su excitabilidad. Además, la activación de las fibras C induce la estimulación de interneuronas en la porción más externa de la sustancia gelatinosa, que favorece también la liberación de glutamato. Todo ello produce un incremento del Ca⁺⁺ intracelular que conduce a la activación de fosfolipasa A2, formando ácido araquidónico y liberando prostanoides. Así mismo, conduce a la formación de NO a través de la activación de la NOS presente en las fibras C de la aferencia primaria y en las neuronas de segundo orden del asta dorsal. Ambas sustancias difunden extracelularmente y facilitan la liberación de transmisores, tanto desde las aferencias primarias como de las secundarias, ya sea por acción directa (NO) o interaccionando con receptores específicos (receptores para prostanoides, EP), por lo que el NO y los prostanoides se consideran neurotransmisores “retrógrados”. La fosforilación de proteínas intracelulares potencia esta “sensibilización” de las neuronas de segundo orden.

La ocupación del receptor NMDA desencadena un incremento del Ca^{++} intracelular y la activación de una serie de sistemas enzimáticos; como resultado se produce una despolarización mantenida, en contraste con los receptores no-NMDA que se activan más rápidamente y originan una despolarización de corta duración. Actualmente se cree que el glutamato es el neurotransmisor responsable de los potenciales postsinápticos excitadores rápidos (despolarización de milisegundos) generados en neuronas espinales tras la estimulación de determinadas aferencias primarias. La activación de receptores AMPA/kainato se produce por la estimulación de fibras de bajo umbral (no nociceptivas), mientras que la activación de receptores NMDA se origina por la estimulación de fibras nociceptivas A δ y C.

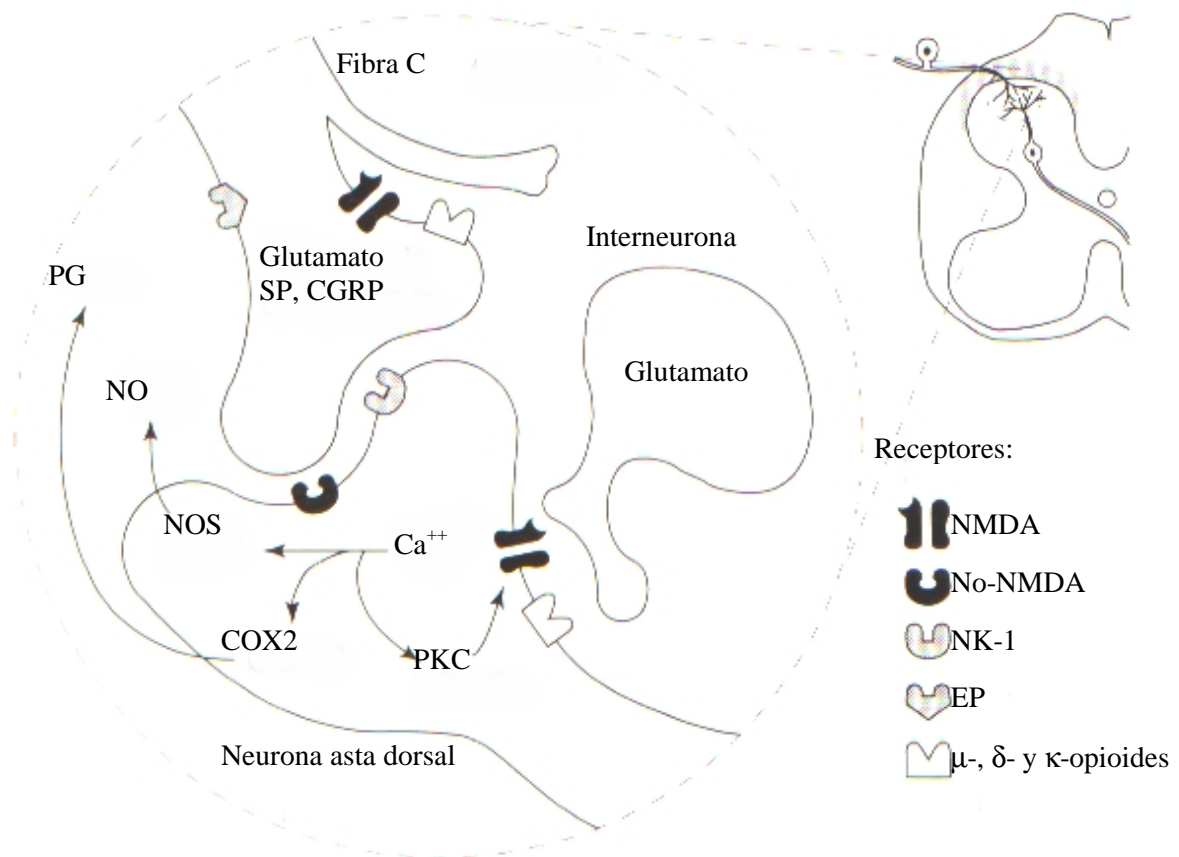


Figura 7. Esquema de los principales sistemas del asta dorsal que participan en el procesamiento de la información nociceptiva. (Modificado de Yaksh TL y cols, 1999²⁴).

ATP. Está presente en una menor proporción en las aferencias primarias, y parece actuar como un neurotransmisor sináptico rápido.

Neuropéptidos. El número de neurotransmisores peptídicos que pudieran participar en la transmisión nociceptiva no se conoce con exactitud siendo los mejor caracterizados la Sustancia P, el CGRP, la colecistocinina (CCK), la galanina y la somatostatina. En general se consideran neurotransmisores

sinápticos lentos (despolarización que persiste durante segundos o minutos) siendo su papel en la transmisión de la información sensorial muy complejo.

Sustancia P

Fue el primer neuropéptido identificado y es el mejor estudiado. Las aferencias primarias que contienen SP se distribuyen ampliamente en zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Se postula que actúa como un neurotransmisor excitatorio lento potenciando los efectos del glutamato; sin embargo algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales se inhiben por la SP, por lo que en ocasiones podría inducir un efecto antinociceptivo.

CGRP

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) se encuentra en terminaciones que se concentran en las láminas I, II y V del asta dorsal y es liberado por estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y eléctricos. Aunque per se tiene efectos escasos, potencia el efecto de la SP y del glutamato, ya que tiene una acción reguladora de la liberación de este último a nivel de las aferencias primarias.

Somatostatina y galanina

Al igual que la SP estos neurotransmisores tienen efectos excitatorios pero también inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva.

Sistemas endógenos de control inhibitorio de la nocicepción

En el ADME existe dos mecanismos principales de control inhibitorio que se encuentren también a nivel supraespinal. Están formados por mecanismos intrínsecos espinales (interneuronas inhibitorias) y sistemas descendentes supraespinales que proyectan a las láminas superficiales del asta dorsal de la médula (Figura 5). Los transmisores implicados en la regulación inhibitoria de la nocicepción a nivel del SNC se resumen a continuación:

Inhibición de estímulos de alta intensidad:

Serotonina. Las vías inhibitorias descendentes más importantes en relación con el control de la nocicepción son serotoninérgicas; se originan en el BRVM y terminan en las láminas I, II, V, VI y VII del asta dorsal. Aunque en general las influencias serotoninérgicas son inhibitorias, dependiendo del tipo de estímulo nociceptivo y del área considerada, pueden observarse respuestas excitadoras. A

nivel supraespinal el efecto inhibitorio se produce por la activación de receptores 5-HT₂₋₃. Inducen una anti-nocicepción difusa, poco localizada y esta es la razón por la que los agonistas 5-HT tienen escasa eficacia analgésica.

Noradrenalina. Es el principal transmisor del sistema noradrenérgico inhibitorio descendente. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran en los núcleos pontobulbares, locus coeruleus y núcleo subcoeruleus y terminan en las láminas I, II, IV, VI y X. Sus acciones antinociceptivas en el ámbito espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2, mientras que a nivel supraespinal participan tanto receptores α -1 como α -2 adrenérgicos.

Péptidos opioides. La SGPA contiene receptores opioides, sobre todo μ , y δ , así como péptidos opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas y endorfina); la estimulación eléctrica o la inyección local de opioides en la SGPA libera opioides endógenos y probablemente activa (indirectamente) las vías descendentes inhibitorias y produce antinocicepción espinal y supraespinal.

Acetilcolina. En estudios realizados en animales la inhibición de la colinesterasa espinal produce un incremento dosis-dependiente en la latencia de la respuesta a estímulos nociceptivos; los efectos se antagonizan mediante la administración de atropina, lo que indica un la participación de receptores muscarínicos.

Inhibición de estímulos de baja intensidad:

Acido γ aminobutírico (GABA). Este neurotransmisor actúa sobre receptores post-sinápticos GABA_A y GABA_B, y como consecuencia se produce una hiperpolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato²⁵.

Los conocimientos actuales referentes a la modulación inhibitoria de la nocicepción podrían explicar la analgesia inducida por métodos poco convencionales como son ciertas formas de acupuntura, maniobras de contrairritación, hipnosis, analgesia por placebo, etc. Estos procedimientos podrían activar los sistemas antinociceptivos endógenos (incluyendo el opioide) y producir analgesia. Por otra parte, la implicación de estructuras supraespinales en procesos cognitivos, discriminativos y afectivos y de memoria pone en marcha toda una serie de procesos neuroquímicos, casi totalmente desconocidos, que podrían afectar de forma sustancial la percepción del dolor y la respuesta al mismo.

Por tanto, un mejor conocimiento en el futuro de estos sistemas endógenos de modulación del dolor ayudaría a aumentar la eficacia de los tratamientos analgésicos.

4. PLASTICIDAD NEURONAL

La idea de que lesiones tisulares periféricas capaces de activar los sistemas nociceptivos pueden inducir alteraciones en funcionales del SNC no es reciente²⁶; su demostración científica se debe a los trabajos de Woolf y cols²⁷ quien fue el primero en aportar evidencia de que un estímulo periférico puede desencadenar un incremento sostenido de la excitabilidad central. La plasticidad neuronal consiste por tanto, en la capacidad de las neuronas para cambiar su estructura, su función, o su perfil génico²⁸. Este fenómeno ocurre tanto a nivel de las neuronas aferentes primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior (neuronas de segundo orden) y de centros superiores, pudiendo distinguirse tres fases distintas: activación, modulación y modificación²⁹.

Activación

Tal como se ha comentado anteriormente, en condiciones fisiológicas, la transmisión nociceptiva se inicia por activación de los nociceptores por estímulos químicos, térmicos o mecánicos. Si el estímulo es lo suficientemente intenso se origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal (Figura 8). Esta primera fase de plasticidad neuronal, se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos³⁰. Este fenómeno ocurre o se manifiesta a dos niveles:

- a) A nivel de los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado autosensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado heterosensibilización).
- b) A nivel del asta posterior de la médula espinal: la activación de los nociceptores por estímulos de baja frecuencia, origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos en las neuronas del asta posterior, que determinan el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo nociceptivo. Estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neurotransmisores (como SP y glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos) que se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el Ca^{++} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de

acción³¹. El resultado final es una amplificación del potencial de acción (fenómeno denominado “windup”).

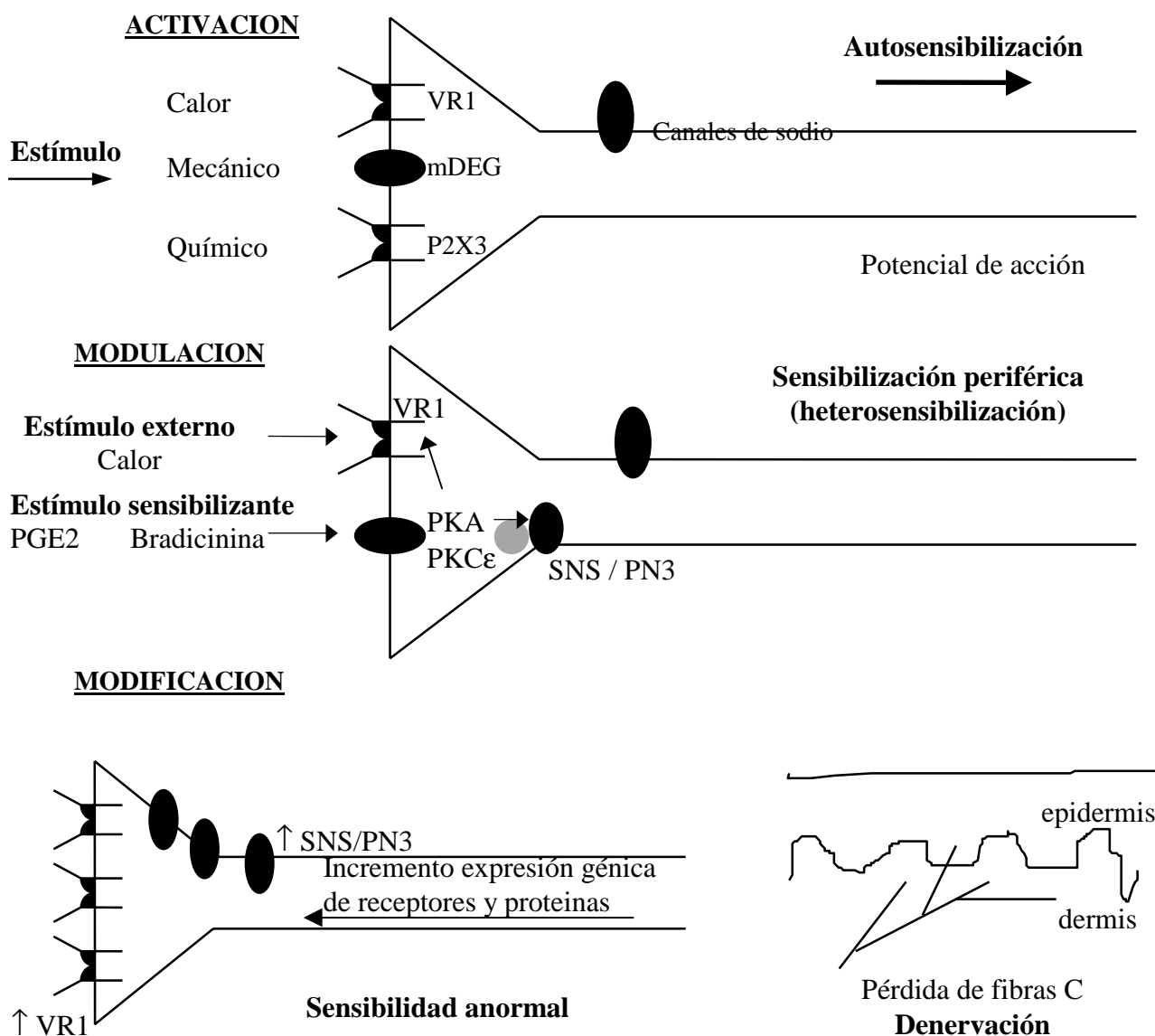


Figura 8. Plasticidad en las neuronas sensoriales primarias. Activación, modulación y modificación en los nociceptores periféricos. VR1: receptor vanilloide, responde a estímulos térmicos; mDEG: receptor para estímulos mecánicos; P2X3: receptor para estímulos químicos; PKA/PKCε: proteinkinاسas; EP: receptor para prostanoideos; BC: receptor para bradicinina; SNS/PN3: canales específicos para sodio. (Modificado de Woolf CJ y cols, 2000³¹).

Modulación

En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad neuronal (aférentes primarias y neuronas del asta posterior) debido a la activación de cascadas intracelulares. El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas

reguladoras asociadas, que altera las propiedades de los canales tanto en las terminaciones periféricas como en las neuronas del asta posterior.

- a) Modulación en los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por los mediadores de la inflamación (PGE₂, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inmunes. Esta sensibilización es el resultado de la activación de quinasas intracelulares, proteinkinasa A (PKA) y proteinkinasa Cε (PKCε) después de la disociación de las proteínas G de membrana unida a los receptores. Estas quinasas fosforilan canales de sodio específicos (SNS y VR1), incrementando la corriente de Na⁺⁺ durante la despolarización (Figura 8). Se ha observado que distintos mediadores actúan sobre distintos receptores periféricos, pudiendo producir efectos similares, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar la sensibilización periférica.
- b) Modulación en el asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y probablemente disminuyen la modulación inhibitoria. Este fenómeno se produce no sólo a nivel de las sinapsis activadas por el estímulo nociceptivo (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y aparezca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la sensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada)³². En el ADME, la potenciación homosináptica a nivel de receptores AMPA se puede inducir experimentalmente mediante estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y breve duración, y aparentemente depende de la activación de receptores NMDA. En cambio la potenciación heterosináptica se inicia cuando estímulos de baja frecuencia (1 Hz) excitan sinapsis no activadas, induciendo un aumento de tamaño de los campos receptores.

Así, siempre que existe una activación continua de nociceptores tipo C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente relevante tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático³³. La implicación de los receptores NMDA se produce por dos mecanismos; en primer lugar por una despolarización mantenida (por la sumación de potenciales lentos) que lleva a la supresión del bloqueo por Mg⁺⁺ de los canales asociados a estos receptores; y en segundo lugar por la apertura de estos canales que se favorece por la convergencia de la activación de receptores acoplados a la proteína G (NK1, EP, o mGlu). Un punto clave en esta fase es la activación de quinasas que incrementan las corrientes de Ca⁺⁺ y el Ca⁺⁺ intracelular, que a su vez incrementa la actividad de las quinasas y facilita la activación de receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales³⁴.

Otro aspecto importante en esta fase es la disminución de la actividad de los mecanismos inhibitorios espinales que aparentemente se produce a nivel de la sustancia gelatinosa.

Modificación

Este fenómeno aparece también a nivel de las terminaciones primarias y en el SNC, por lo que se revisaran estos dos aspectos individualmente:

- a) Modificaciones en la primera neurona: existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal³⁵. En general su síntesis aumenta tras la inflamación y disminuye después de una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana. Durante la inflamación aumenta el transporte de receptores (VR1 y SNS) a la terminación periférica incrementando su sensibilidad, y por otra parte aumenta la síntesis de neuromoduladores como la sustancia P y factores neurotróficos³⁰. Además se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A β (no nociceptivas) son capaces de producir SP y factores neurotróficos (Figura 8).

Por otra parte, después de una lesión nerviosa periférica, algunos de los cambios que se producen son opuestos a los observados tras la inflamación, de tal forma que pueden disminuir la SP, el CGRP y los receptores VR1, SNS y opioides μ ³⁶. Sin embargo, otras modificaciones son similares, como el aumento en la liberación de factores neurotróficos. Las lesiones nerviosas inducen además una disminución en la densidad de neuronas sensoriales aferentes primarias, que afecta principalmente a las fibras C y en menor proporción a las fibras A δ ; este hecho determina una reorganización central de estas fibras, dando lugar a nuevas sinapsis³⁷, que podrían ser una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean de difícil tratamiento.

- b) Modificaciones en las neuronas del asta posterior: tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios significativos en las neuronas del asta posterior. Estos incluyen cambios en la transducción/transcripción de receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) y enzimas (COX, NOS). A este nivel se han descrito dos patrones distintos, en uno de ellos la inflamación periférica induce un aumento en la expresión de aquellos receptores/transmisores que están incrementados en las neuronas aferentes primarias³⁵. En el segundo, la lesión nerviosa produce una reducción en la modulación inhibitoria como consecuencia de la disminución en la expresión de transmisores, receptores o de la densidad (número) de neuronas inhibitorias.

En conclusión podríamos decir que los fenómenos de *hipersensibilidad nociceptiva* son la expresión de la plasticidad neuronal, la cual está determinada por los patrones de activación, modulación y modificación, que no son más que distintas fases de un proceso continuo de transformaciones neuronales. Por tanto el dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información nociceptiva desde la periferia hasta la corteza, sino un proceso activo generado parte en la periferia y parte en el SNC en relación a múltiples cambios neuronales. Desde un punto de vista

clínico, el sistema somatosensorial *alerta* al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica (en especial cuando hay lesión nerviosa), se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden ponerse en evidencia como una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos pueden persistir después de que haya desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores contribuyen en las primeras fases del dolor patológico después de la agresión cuando la lesión tisular y la inflamación son prevalentes. Sin embargo, la persistencia del dolor después de curar la lesión tisular es debida a cambios permanentes en la morfología y función del SNC, que están en relación con la neuroplasticidad²⁸.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Classification of chronic pain. Merskey H, Bogduk N (eds). IASP Press, Seattle, 1994: 210.
- 2.- Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
- 3.- Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T (eds). Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, IASP Press, Seattle, 1996: 113-121.
- 4.- Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. Trends Pharmacol Sci 1999; 20:329-337.
- 5.- Cervero F. Laird J. Visceral pain. Lancet 1999; 353:2145-2148.
- 6.- Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. Pain 1993; 55:5-54.
- 7.- Willis WD. Central plastic responses to pain. En: Gebhart, Hammond DL, Jensen TS (eds). Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol 2. Seattle, IASP Press 1994:301-324.
- 8.- Sorkin LS. Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. En: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh T (Eds). Anesthesiology Clinics of North America., Saunders Company, Philadelphia, 1997; 15 (2): 235-249.
- 9.- Casey KL. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:7668-7674.

- 10.- Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). Progress in Pain Research and Management Vol 16, 2000; IASP Press, Seattle, 371-386.
- 11.- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science 2000; 288:1769-1772.
- 12.- Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En: Wall PD, Melzack R (eds). Textbook of pain, 1994; Churchill Livingstone, New York, 57-78.
- 13.- Dray A, Urban L, Dickenson AH. Pharmacology of chronic pain. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:190-197.
- 14.- Mason P. Central mechanisms of pain modulation. Curr Opin Neurobiol 1999; 9:436-441.
- 15.- Wood JN, Akopian AN, Cesare P, Ding Y, Garcia R, Heath M, Liapi A, Malik-Hall M, Nassar M, Okuse K, Ravenall S, Rufian O, Souslova V, Sukumaran M. The primary nociceptor: special functions, special receptors. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). Progress in Pain Research and Management Vol 16, 2000; IASP Press, Seattle, 47-62.
- 16.- Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. Brain Res Bull 1996; 41:131-141.
- 17.- Eisenach J. Update on spinal cord pharmacology of pain. Acta Anesthesiol Scand Suppl 1997; 110:124-126.
- 18.- Anbar M, Gratt BM. The role of nitric oxide in the physiopathology of pain. J Pain Sytom Manage 1997; 14:225-254.
- 19.- Janicki PK, Jeske-Janicka M. Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. Current Review of Pain 1998; 2 (4):211-216.
- 20.- Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM. Kinins in pain and inflammation. Pain 2000, 87:1-5.
- 21.- Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Anesth Analg 1993; 76:182-91.
- 22.- Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. Reg Anesth Pain Med 1999; 24:59-67.
- 23.- Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC (eds). Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Progress in pain research and management, Vol 1. Seattle: IASP Press, 1994: 173-87.
- 24.- Yaskh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:7680-7686.
- 25.- Alvares D, Fitzgerald M. Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurones during development and following peripheral axotomy. Pain 1999, S6: S71-S85.

- 26.- Sturge WA. The phenomena of angina pectoris and their bearing upon the theory of counter irritation. *Brain* 1883; 5:492-510.
- 27.- Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
- 28.-Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
- 29.- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768.
- 30.- Reichling DB, Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain* 1999; Suplemento 6:103-9.
- 31.- Morisset V, Nagy F. Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19(17):7309-16.
- 32.- Ali Z, Meyer A, Campbell JN. Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain* 1996; 68(2-3):401-11.
- 33.- Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(9):1124-32.
- 34.- Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, Browning MD, MacDonald JF. G-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci* 1999; 2(4):331-8.
- 35.- Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(14):7723-30.
- 36.- deGroot JF, Coggeshall RE, Carlton SM. The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neurosci Lett* 1997; 233(2-3):113-6.
- 37.- Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci* 2000; 20(4):1538-49.