

1. MECANISMOS DE LA TRANSMISION DOLOROSA: ANATOMIA Y NEUROBIOLOGIA DEL DOLOR

1.1. Definiciones

1.1.1. Dolor

1.1.2. Dolor agudo y dolor crónico

1.1.3. Dolor nociceptivo y dolor neuropático

1.2. Neuroanatomía

1.2.1. Sistema periférico:

1.2.1.1. Nociceptores

1.2.1.2. Tipos de nociceptores

1.2.2. Vías centrales del dolor:

1.2.2.1. Aferencias nociceptivas al SNC (neurona de primer orden)

1.2.2.2. Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neurona de segundo orden)

1.2.2.3. Vías ascendentes (neurona de segundo orden)

1.2.2.4. Mecanismos talamo-corticales (neurona de tercer orden)

1.3. Modulación endógena del dolor: neurotransmisores y sistemas neuromoduladores

1.3.1. Neurobiología de la activación de los nociceptores

1.3.2. Transmisión y modulación de la información nociceptiva en el SNC

1.3.2.1. Neurobiología de las aferencias primarias en el asta posterior

1.3.2.2. Sistemas endógenos de control del dolor

1.3.3. Plasticidad neuronal

1. MECANISMOS DE LA TRANSMISION DOLOROSA: ANATOMIA Y NEUROBIOLOGIA DEL DOLOR

1.1. DEFINICIONES

1.1.1. DOLOR

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como: "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión hística real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión" ¹.

Esta definición supuso en su momento un cambio con respecto a las anteriores, al introducir dos nuevos conceptos: en primer lugar considera que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva, sino que está integrada además por componentes emocionales y subjetivos; en segundo lugar puede producirse sin causa somática que la justifique.

1.1.2. DOLOR AGUDO Y DOLOR CRONICO

La diferenciación entre dolor agudo y crónico se realiza más que en función del factor tiempo, en base a los distintos mecanismos fisiopatológicos que los originan². El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación del sistema nociceptivo, generalmente por un daño tisular somático o visceral, es autolimitado desapareciendo habitualmente con la lesión que lo originó. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma 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 receptores específicos.

El dolor crónico, sin embargo, no posee una función protectora, y más que un síntoma de una enfermedad, es en sí mismo una enfermedad. No es un proceso autolimitado, pudiendo persistir por tiempo prolongado después de la lesión inicial, incluso en ausencia lesión periférica. Además suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a numerosos síntomas psicológicos: ansiedad crónica, miedo, depresión, insomnio y alteraciones en las relaciones sociales.

1.1.3. DOLOR NOCICEPTIVO Y DOLOR NEUROPATICO

En función de los distintos mecanismos neurofisiológicos que los originan, se definen dos tipos distintos de dolor, el **nociceptivo** y el **neuropático**, que de hecho representan los dos extremos de un abanico de sensaciones integradas en el sistema nervioso central (SNC)³. El **dolor nociceptivo**, también denominado dolor normal, aparece en todos los individuos y se produce por un daño somático o visceral.

El dolor somático se origina por una lesión a nivel de piel, músculo, 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 afecta a órganos internos, aunque no todas las vísceras son sensibles al dolor. Se caracteriza por ser un dolor mal localizado que se extiende más allá 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), es lo que se denomina dolor referido. Suele acompañarse 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 o enfermedad del Sistema Nervioso Periférico o Central. El sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, existiendo una falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor. Una de sus características más típicas, patognomónica, es la existencia de alodinia: aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos (así el roce de las sábanas produce dolor sobre una zona con neuralgia post-herpética). Son ejemplos de dolor neuropático las monoradiculopatías, la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, el dolor de miembro fantasma, el síndrome de dolor regional complejo y distintas neuropatías periféricas.

Teniendo en cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se han de llevar a cabo son distintas, pero haciendo siempre un gran hincapié en la prevención de los cambios centrales que pueden aparecer como consecuencia de la lesión periférica⁴.

1.2. NEUROANATOMIA

1.2.1. SISTEMA PERIFERICO

1.2.1.1. NOCICEPTORES

En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo existen un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores (abreviación del término nocirreceptor). 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 codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja, si bien, el valor absoluto de las intensidades nocivas no es constante entre todos los tejidos sino que depende del órgano inervado⁵.

Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor”, lo cual no es estrictamente correcto ya que no todas las sensaciones dolorosas son debidas a la activación de este grupo de receptores, ni toda estimulación de los nociceptores conlleva siempre la producción de una sensación dolorosa, por estos motivos es más correcto utilizar el término “nociceptores”.

1.2.1.2. TIPOS DE NOCICEPTORES

En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores:

- + Cutáneos
- + Musculares y articulares
- + Viscerales

NOCICEPTORES CUTANEOS

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 intensos
- b) Capacidad para codificar la intensidad de los estímulos en el rango nocivo
- 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 sus fibras aferentes:

+ Nociceptores A- δ :

Son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción entre 5 y 30 metros/seg., 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 sentido del tacto. Los nociceptores A- δ responden especialmente bien a pinchazos y pellizcos aplicados a la piel, o a penetraciones de objetos punzantes.

+ Nociceptores C:

Son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1,5 metros/seg. Son simples terminaciones libres en la piel y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como: bradicinina, histamina, acetilcolina e iones de potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado “nociceptores polimodales”.

Existen un grupo particular de nociceptores denominados silentes, que sólo se activan tras inflamación o lesión tisular, y una vez activados responden a una gran variedad de estímulos.

NOCICEPTORES MUSCULARES Y ARTICULARES

A nivel muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A- δ (llamadas fibras del grupo III a nivel muscular) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV también a este nivel). 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 como presión, calor e isquemia muscular.

Las articulaciones están inervadas por nociceptores que responden a movimientos articulares nocivos y son las terminaciones de fibras aferentes amielínicas. Se estimulan en presencia de factores 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. Se ha documentado su existencia en el corazón, pulmones, tracto respiratorio, testículos, sistema biliar, uréter y útero. Otras vísceras, especialmente las del tracto gastrointestinal están inervadas por receptores sensoriales no específicos. Los nociceptores viscerales responden a estímulos capaces de causar dolor visceral, pero solamente a intensidades de estimulación por encima del rango nocivo, mientras que los receptores sensoriales no específicos responden tanto a estímulos nocivos como a intensidades de estímulo inocuas⁵. 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, irritación del árbol traqueobronquial, congestión y embolismo pulmonar, lesiones testiculares, cólicos renales y biliares y en el dolor del trabajo de parto.

Estas terminaciones nerviosas no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar sustancias por “activación antidrómica”, entre ellas sustancia P (SP) y glutamato, y a causa de la cercanía de estas terminaciones a pequeños vasos sanguíneos y a mastocitos, se origina vasodilatación y extravasación plasmática, que si es en la cantidad suficiente origina edema. Más adelante se expondrán las sustancias implicadas en este proceso. En resumen los nociceptores transforman factores ambientales en potenciales de acción que se transmiten hacia el SNC.

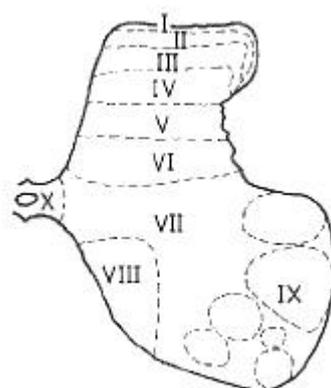
1.2.2. VIAS CENTRALES DEL DOLOR

1.2.2.1. AFERENCIAS NOCICEPTIVAS AL SNC (neurona de primer orden)

Las fibras aferentes primarias que inervan los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos, alcanzando sus ramas centripetas 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 del dolor, tiene su extremo distal en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y el extremo proximal en el asta posterior de la médula espinal.

Con técnicas de marcaje intracelular se han podido identificar las terminaciones proximales de las fibras sensoriales aferentes, obteniendo los patrones anatómicos de distribución en asta

posterior de la médula, observándose que esta distribución depende en gran medida de las propiedades funcionales de los receptores sensoriales a los que inervan.



| AFERENCIAS | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----|---|---------------------|---|----|--------|----|----|------------------|-----|------------------|----|----|---|
| PIEL | | | | | | MUCULO | | | | | 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 |

| EFERENCIAS | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|
| 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 1. Aferencias y eferencias 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 los lugares de localización de los somas de origen de vías sensoriales ascendentes (derecha). 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 y cols, 1995²).

La localización anatómica en la médula espinal de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes se suele hacer con referencia al esquema laminar de Rexed (Figura 1), por el cual la sustancia gris está dividida en diez láminas o capas de las cuales las seis primeras (láminas I a VI) constituyen el asta posterior de la médula espinal, aunque funcionalmente la lámina X, situada alrededor del canal central, también puede ser incluida.

Las terminales axónicas de la primera neurona siguen un patrón característico en función del tipo de receptor (Figura 1). Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre ($A\beta$) que están conectadas a mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV, V (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 ipsilateral, aunque unas pocas poseen terminaciones 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 terminan 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 contralateral. Por tanto, la lámina II (sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C⁷.

En resumen los extremos proximales de la primera neurona tienen una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o músculo-articular) y del tipo de fibra ($A\delta$ o C) que vehiculiza el estímulo.

1.2.2.2. NEURONAS NOCICEPTIVAS DE LA MEDULA ESPINAL (neurona de segundo orden)

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en la zona de terminación de las fibras aferentes conectadas con nociceptores: 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 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).

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 algunas en las 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 (es decir, reciben 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 pequeños por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

OTRAS CELULAS DEL ASTA POSTERIOR

A nivel de la sustancia gelatinosa (lámina II) se encuentran células con pequeños campos receptores, que habitualmente se inhiben por estímulos de elevada intensidad y en cambio se estimulan por el tacto. Parecen estar implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas.

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

Tabla I

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 | Pelliczo compresión | Campo receptor tamaño |
|-----------------------|--|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 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 potente; - a --- = inhibición leve a potente

1.2.2.3. VIAS ASCENDENTES (neurona de segundo orden)

Investigaciones anatómicas, electrofisiológicas y más recientemente estudios de imagen funcional⁹ han demostrado un gran número de “vías ascendentes del dolor”, cuya contribución particular a la transmisión dolorosa permanece en muchos casos aún por definir.

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas medulares envían 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 (Figura 2), aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente. Los fascículos anatómicamente mejor definidos son el espino-talámico, espino-reticular y 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) establecen conexiones con el sistema simpático toraco-lumbar (lo que parece que puede constituir la base para los reflejos somato-simpáticos), con la porción caudal del núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral (dos zonas implicadas en la regulación cardiorespiratoria); otras proyecciones se dirigen al área lateral parabraquial del mesencéfalo y a la sustancia gris ventrolateral periaqueductal (SGPA) (su activación origina reacciones cardiovasculares defensivas¹⁰).

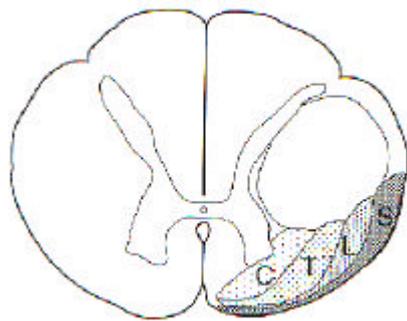


Figura 2. Distribución de las vías nociceptivas ascendentes en la región anterolateral de la médula, en base a la correlación de las pérdidas sensoriales con la localización de las transecciones. Se muestra la distribución somatotrópica de los axones procedentes de los dermatomas sacros (S), lumbares (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) se proyectan sobre todo hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales frente a los estímulos nociceptivos.

Otros fascículos implicados en la transmisión nociceptiva se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, el funículo dorsolateral con funciones antinociceptivas descendentes, y las columnas dorsales especialmente relacionadas con el dolor de origen visceral.

Aunque la idea de “tractos” o “fascículos” como vías medulares que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos es un concepto clásico, a la luz de los conocimientos actuales es simple y obsoleta pues existen múltiples conexiones que además funcionan en muchas ocasiones en sentido bidireccional.

1.2.2.4. MECANISMOS TALAMO-CORTICALES (neurona de tercer orden)

La sensación de dolor comprende dos componentes distintos: el discriminativo-sensorial y el componente afectivo. Los elementos discriminativo sensoriales están mediados principalmente por el complejo ventro-basal del tálamo y por la corteza somatosensorial, estas áreas 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 sensaciones dolorosas está mediado por núcleos talámicos mediales y por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital.

Aunque tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativos, sensoriales y afectivos del dolor se hacía a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos, se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final, llegando la información modulada desde el tálamo hasta el cortex cerebral a través de las neuronas de tercer orden. 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 3)

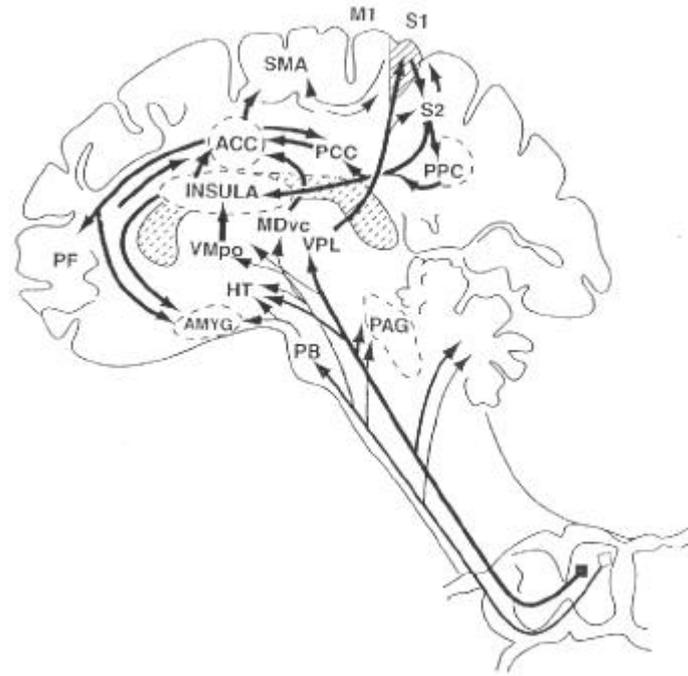


Figura 3. Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión dolorosa. PAG (sustancia gris periacueductal). PB (núcleo parabraquial de la protuberancia). VMpo (parte ventromedial del complejo posterior). MDvc (parte ventrocaudal del núcleo medio-dorsal). VPL (núcleo ventro-posterior lateral). ACC (cortex cingulado anterior). PCC (cortex cingulado posterior). HT (hipotalamo). S-1, S-2 (áreas somatosensoriales corticales). PPC (complejo parietal posterior). SMA (área motor suplementaria). AMYG (amígdala). PF (cortex prefrontal). (Modificado de Price DD, 2000¹¹).

1.3. MODULACION ENDOGENA DEL DOLOR: NEUROTRANSMISORES Y SISTEMAS NEUROMODULADORES

Durante su transmisión el estímulo nociceptivo puede ser modulado por numerosos mecanismos. Existen un gran número de mediadores químicos y sustancias transmisoras implicados en el dolor, tanto a nivel periférico (en el lugar de la lesión) como en el sistema nervioso central (SNC). La sensación final del dolor dependerá por tanto de la interacción entre estas sustancias. La clave para entender estas interacciones es el conocimiento de los receptores, ya que su activación es necesaria para la acción de los transmisores y mediadores químicos. Algunos receptores son excitatorios y otros inhibitorios, unos producen grandes cambios en la actividad neural mientras que otros producen cambios leves o moderados. La estimulación de receptores excitatorios produce una activación neuronal que incrementa la liberación de transmisores y aumenta la excitabilidad neuronal. Por el contrario, la estimulación de receptores inhibitorios disminuye la actividad neuronal,

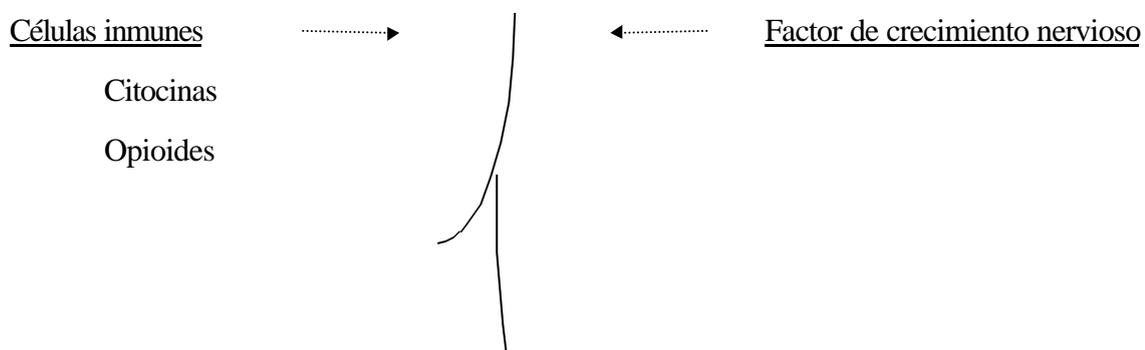
reduciendo la liberación de transmisores y haciendo las neuronas menos excitables. Los receptores excitatorios son claves en la generación de dolor y en su transmisión, mientras que la analgesia puede ser producida tanto por activación de sistemas inhibitorios como por el bloqueo de los sistemas excitatorios. Por tanto, actualmente la transmisión del dolor ya no se contempla como un simple proceso de transmisión nerviosa, sino como el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores, tanto excitatorios como inhibitorios, tanto a nivel periférico como central, convergiendo especialmente en la médula espinal. Una consecuencia de este complejo proceso es la distinta respuesta que muestra cada individuo frente a un mismo estímulo nociceptivo.

Entre la activación de la membrana celular de la fibra sensorial y la integración cerebral de la información dolorosa, existe un procesamiento en el que participan numerosos mediadores químicos y procesos fisiológicos, que a continuación se exponen.

1.3.1. NEUROBIOLOGIA DE LA ACTIVACION DE LOS NOCICEPTORES

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias son: iones (H^+ y K^+), neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), aminas (histamina), cininas (bradicinina) y péptidos (sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C (“polimodal”), mientras que otras modulan su sensibilidad nociceptiva³. (Figura 4).

La activación e inactivación de los nociceptores es consecuencia de los flujos iónicos a través de sus membranas e implican cambios en la conductancia al sodio, potasio y calcio, cambios derivados de la apertura de canales asociados a receptores de membrana o al efecto sobre los mismos de la activación de cascadas de segundos mensajeros.



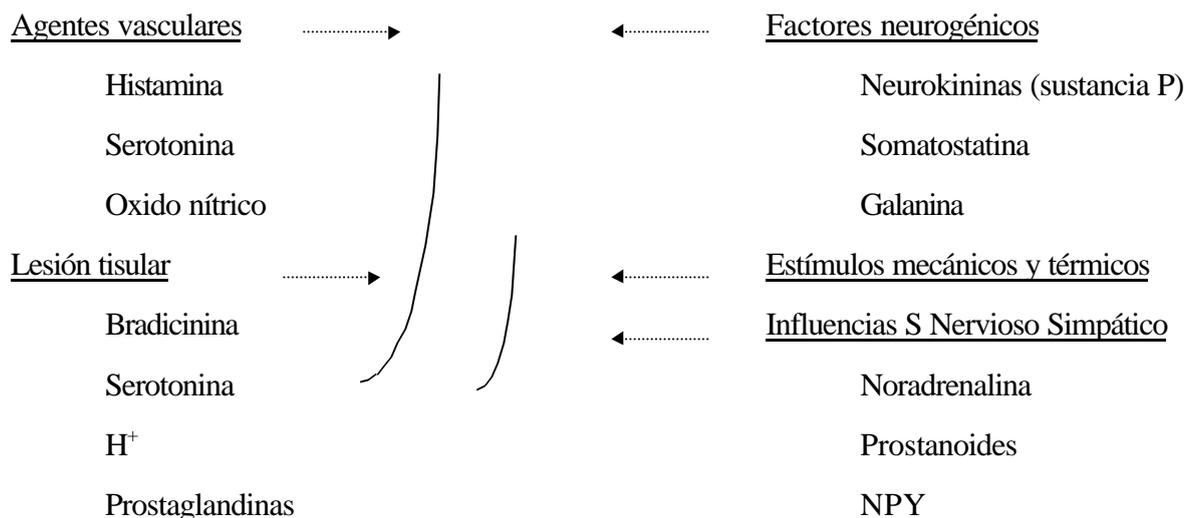


Figura 4. *Mediadores químicos y otros factores implicados en la activación de nociceptores periféricos C. (Modificado de Dickenson AH, 1996³)*

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones: la estimulación simple de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor inmerso en una “sopa inflamatoria” característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo (mecánico, térmico o químico) a un subtipo determinado de nociceptor, induce la despolarización de la membrana del nociceptor y la generación de un potencial de acción hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros encefálicos. Si el estímulo es de una intensidad suficiente para causar dolor, pero no claramente lesivo, se producirá la percepción dolorosa, recuperando el nociceptor en breve 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 nociceptivo¹².

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

Hidrogeniones y potasio

Los hidrogeniones y potasio que aparecen en los exudados inflamatorios, originan sobre ciertas neuronas sensoriales una despolarización rápida y mantenida, como consecuencia del aumento de la conductancia a Na⁺ y Ca⁺⁺. En ocasiones activan nociceptores silentes¹³.

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 tres subtipos principales de receptores serotoninérgicos: 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃, con una distribución anatómica diferente. Los receptores 5-HT₁ se subdividen a su vez en A, B, C y D y se localizan principalmente en el SNC (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}), neuronas entéricas y vasos sanguíneos. Los receptores 5-HT₂ se encuentran en el SNC, músculo liso y plaquetas; y los receptores 5-HT₃ están principalmente en el sistema nervioso periférico, sobre todo en las neuronas aferentes nociceptivas. Todos estos subtipos tienen por tanto un papel importante en la transmisión del dolor¹⁴.

La serotonina interviene en los mecanismos del dolor por diversas vías. A nivel periférico, la lesión tisular produce liberación de 5-HT, facilitando la activación de nociceptores periféricos, sobre todo a través de la activación de receptores 5-HT₃ en fibras C. Los otros subtipos de receptores potencian la activación de otras fibras nerviosas frente a diversas sustancias químicas.

Oxido Nítrico

El oxido nítrico (NO) es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos¹⁵ y está implicado en el proceso de la transmisión dolorosa, tanto a nivel periférico como central. El NO se comporta de forma parecida a un segundo mensajero, pero con la particularidad de ser soluble en medios lípidos y acuosos, lo que le permite difundir rápidamente desde su lugar de síntesis hasta otras células de su entorno.

El NO se sintetiza en la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina, proceso que ocurre por la NO sintetasa (NOS). En mamíferos se han detectado tres isoformas de esta enzima, siendo la neuronal NOS (nNOS) la que está presente en mayor proporción a nivel del sistema nervioso y en menor medida la endotelial NOS (eNOS).

La activación de la nNOS está favorecida por el incremento de Ca⁺⁺ intracelular y su unión a calmodulina, por otra parte la activación de receptores NMDA incrementan los complejos Ca⁺⁺-calmodulina, con el incremento final en los niveles de NO. En sentido contrario existen inhibidores de la NOS, la mayoría de ellos son sustancias análogas a la L-arginina e interfieren en la captación celular de ésta.

El NO incrementa la actividad (hasta 200 veces) de la enzima soluble guanidil ciclasa (sGC), la cual convierte al GTP en el segundo mensajero cGMP, el cual está implicado en diversos procesos celulares (canales iónicos, proteinkinasa, ...). A nivel del sistema nervioso central el NO influye en la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato, acetilcolina, noradrenalina) aunque su significación aun no está bien establecida; también está implicado en fenómenos de plasticidad, como la potenciación o inhibición de neuronal de larga duración, y en la sensibilización de neuronas espinales¹⁶. En cambio a nivel periférico los resultados obtenidos de los estudios realizados son mucho más difíciles de evaluar, ya que varían en función del modelo animal y del tipo de estímulo aplicado; así NO parece poseer un efecto inflamatorio especialmente en lesiones articulares¹⁷ y en cambio potencia la analgesia producida por morfina periférica en procesos inflamatorios.

En resumen, actualmente la función del NO en la transmisión dolorosa no está bien definida, pero sí sabemos que está implicado en la analgesia que se obtiene con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), opiáceos y anestésicos locales¹⁸.

Noradrenalina

Su acción es nula sobre nociceptores intactos, en cambio, su papel es importante cuando entra en contacto con nociceptores lesionados, que expresan en sus membranas receptores α -adrenérgicos, cuya activación conduce a la excitación de los nervios lesionados o a la sensibilización de nociceptores a través de la síntesis de prostaglandina I₂.

Histamina

Es liberada por diversos estímulos desde los mastocitos, originando vasodilatación y extravasación de plasma. Su papel en la activación directa del nociceptor es muy cuestionable.

Bradicinina (BC)

Las cininas (BC y otros péptidos relacionados) están implicadas en múltiples procesos fisiológicos, como el control de la presión arterial, la contracción y relajación del músculo liso, la respuesta inflamatoria y en la nocicepción. La BC es un péptido producido por la acción de proteasas tisulares y plasmáticas (calicreinas), tanto a nivel del plasma como de tejidos periféricos. Los efectos más importantes están determinados por la activación de dos tipos distintos de

receptores: B1 y B2; siendo los B2 los mejor caracterizados. Los receptores B1 están presentes en poca cantidad en tejidos normales, pero se expresan con rapidez por la acción de agentes pro-inflamatorios (lipopolisacáridos y citocinas).

Su activación del nociceptor parece seguir la siguiente secuencia: acción sobre receptores B2 y activación de fosfolipasas $C\beta$ 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), productos celulares de los mastocitos (serotonina e histamina) y óxido nítrico, lo que da idea de la importancia de las cininas en el desarrollo y mantenimiento de los procesos inflamatorio y nociceptivo¹⁹. In vitro se ha demostrado que la activación de receptores B2 favorece la fosforilación de diferentes tipos de kinasas (tirosina-kinasa, mitógeno-activado-kinasa, ribosoma-proteína S6 kinasa y fosfatidil inositol-3-kinasa).

En resumen la BC y otras cininas son unos de los más potentes mediadores alérgicos endógenos, actuando tanto activando directamente las fibras A δ y C, como facilitando la liberación de numerosos mediadores inflamatorios.

Prostaglandinas (PG)

Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico como productos de 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 por los aferentes primarios e incrementan la conductancia al Ca^{++} en los terminales de las fibras C. Las presentes en los tejidos inflamados son las PG E2, D2 e I2.

Leucotrienos

Los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa, contribuyen de forma indirecta a la sensibilización de nociceptores, al estimular la liberación por otras células de sustancias neuroactivas (por ejemplo contribuyen a la síntesis de otros eicosanoides al inducir la expresión genética de macrófagos y basófilos).

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)

Es sintetizado y liberado por los tejidos inervados por el nociceptor. Su producción se eleva en tejidos inflamados, estimulando la liberación de diversos péptidos como la sustancia P y el CGRP, los cuales a su vez a través de la activación de mastocitos y la liberación de interleukina-1 pueden estimular la síntesis de NGF. Además el incremento de los niveles de NGF puede conducir a la sensibilización central e hiperalgesia, a través del aumento de la expresión de diversos neuropéptidos (SP y CGRP) en las células de los ganglios de la raíz dorsal y de la facilitación de la transmisión mediada por receptores NMDA en el asta posterior de la médula espinal.

Opioides

Actualmente se ha demostrado la existencia de genes que codifican la aparición de receptores opioides en localizaciones periféricas: ganglio de la raíz dorsal, células endocrinas y en el sistema inmune. En el sistema nervioso periférico los receptores opioides se encuentran en las fibras sensoriales y simpáticas de la piel y articulaciones, en el plexo submucoso del intestino, la vejiga urinaria y en el deferente. Hay sistemas como el tracto digestivo que tienen receptores opioides en condiciones normales, pero en otras estructuras como la piel y articulaciones sólo se expresan los receptores opioides después de una lesión tisular y en presencia de inflamación. No se conoce con certeza si los receptores opioides en la periferia se expresan “de novo” o aumenta su expresión desde un estado basal (sensibilización). En fases tardías de la inflamación, se ha demostrado un transporte axonal de receptores opioides hacia las terminales sensoriales.

Los efectos antinociceptivos de los opioides en la periferia aparecen en la fase inicial de la inflamación. En esta fase la inflamación produce una pérdida de continuidad en el perineuro, facilitando el acceso de agonistas a los receptores opioides, además la acidosis local potencia la interacción del receptor opioide μ con la proteína G de membrana aumentando la eficacia de los opioides para inhibir la adenil-ciclasa. La consecuencia de todo ello es una disminución en la excitabilidad de la neurona primaria aferente.

Sustancia P

La sustancia P (SP) es un decapeptido perteneciente a la familia de las taquikinas, que también incluye a la neurokinina-A y a la neurokinina-B. Estos péptidos tienen tres tipos de receptor, neurokinina-1 (NK-1), neurokinina-2 (NK-2) y neurokinina-3 (NK-3), siendo la SP el principal activador del receptor NK-1²⁰. La liberación de SP por las terminales periféricas de los nociceptores activados por estímulos nociceptivos, produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad, 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 la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de nociceptores (aunque la sustancia P no produce una activación directa de los mismos)¹².

En resumen, resulta evidente que la activación de los nociceptores, sobre todo en presencia de inflamación, es el resultado de complejas interacciones con la participación de una gran variedad de mediadores químicos. Una consecuencia de estas interacciones (como se describirá más adelante) es el fenómeno de la hiperalgesia periférica, desencadenante en muchas ocasiones de una hipersensibilidad central en la médula espinal, de ahí que el bloqueo o la reducción en la activación de los nociceptores en la periferia es de gran importancia para prevenir alteraciones centrales y la aparición de cuadros de dolor crónico de difícil tratamiento.

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

La información nociceptiva que llega a la médula espinal sufre un primer procesamiento por sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecamente espinales) y descendentes (encefálico-espinales). Una vez procesada a nivel espinal la información nocigénica accede a centros superiores, donde pone en marcha respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y se hace consciente, en este

camino esta información sufre modulaciones en diferentes “estaciones de relevo” que se corresponden con diversas áreas del SNC. Esta neuromodulación se lleva a cabo a través de la integración de distintos sistemas neurobiológicos.

A continuación se describen los sistemas neurobiológicos implicados en la transmisión y modulación de la información nociceptiva en el contexto de las diversas áreas del SNC.

1.3.2.1. NEUROBIOLOGIA DE LAS AFERENCIAS PRIMARIAS EN EL ASTA POSTERIOR

Las neuronas sensoriales primarias transfieren información desde la periferia hacia el SNC, lo cual se lleva a cabo mediante la liberación de neurotransmisores a nivel medular. Estos neurotransmisores son de tres tipos: aminoácidos, adenosina trifosfato (ATP) y neuropéptidos.

Aminoácidos excitatorios (AAE)

Existen diversos aminoácidos que se comportan como neurotransmisores excitadores: glutamato, aspartato, ácido cisteico, ácido homocisteico y N-acetilaspargilglutamato. El más implicado en la transmisión de información 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 de todos los subtipos de receptores para aminoácidos excitatorios definidos e implicados en la transmisión dolorosa²¹, N-metil-D-aspartato (NMDA) y no-NMDA: AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazole-propionico)/kainato y metabotrópicos. Estos receptores se encuentran a nivel postsináptico en las neuronas del asta dorsal, especialmente a nivel de la sustancia gelatinosa, y en el caso del receptor NMDA se cree que es postsináptico respecto a una interneurona liberadora de glutamato²².(Figura 5).

La ocupación del receptor NMDA desencadena un incremento del Ca^{++} intracelular y la activación de una serie de sistemas enzimáticos; siendo el resultado final una despolarización mantenida, en contraste con los receptores no-NMDA que son más rápidamente activados 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 decenas 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.

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 es muy amplio y crece día a día, los más estudiados son la Sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), otros menos conocidos son: colecistokinina (CCK), galanina y 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; aunque entre otras funciones parecen modular a los AAE a nivel de las sinapsis primarias.

Sustancia P

Fue el primer neuropéptido identificado y es el más estudiado. Como ya se ha expuesto pertenece a la familia de las taquikinininas, las cuales activan receptores específicos: NK-1, NK-2, NK-3, siendo las acciones de la SP mediadas por la activación de receptores NK-1. 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 excitador lento potenciando los efectos excitadores del glutamato; sin embargo algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales resultan inhibidas por la SP, por lo que en ocasiones puede poseer una acción analgésica.

CGRP

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es, posiblemente, el mejor ejemplo de péptido neuromodulador. Las terminaciones que lo contienen 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 limitados, potencia el efecto de la SP; además parece tener una acción reguladora sobre la liberación de glutamato por las aferencias primarias.

Somatostatina y galanina

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

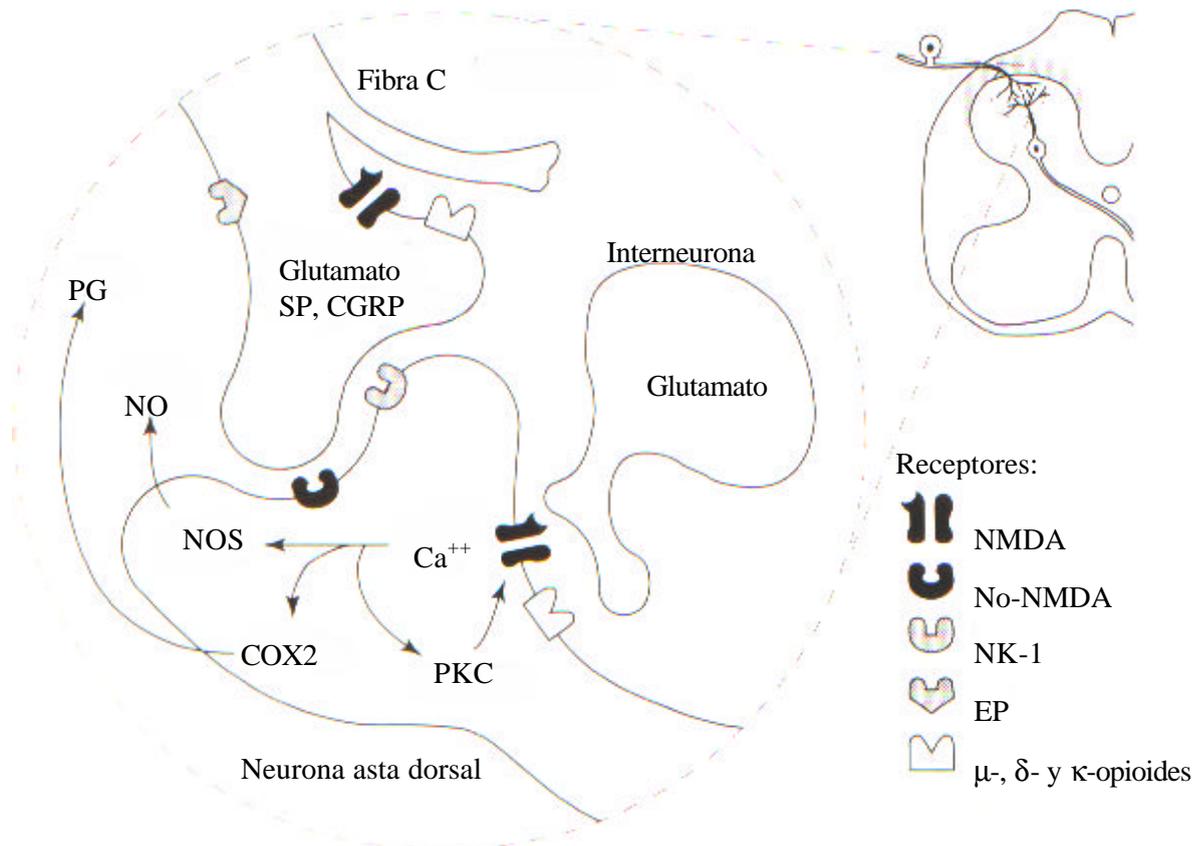


Figura 5. Organización de los sistemas del asta dorsal que contribuyen al procesamiento de la información nociceptiva. La actividad de las fibras C desencadena la liberación de diversos neuropéptidos (SP, CGRP) y aminoácidos excitatorios (glutamato). Las neuronas del asta dorsal contienen NOSintetasa (NOS), liberando NO durante su despolarización. Estos péptidos y aminoácidos actúan postsinápticamente en los receptores NK-1 y no-NMDA de las neuronas de segundo orden incrementando su excitabilidad. Además, esta activación de las fibras C interacciona con interneuronas presumiblemente en la lámina superior de la sustancia gelatinosa desencadenando una liberación adicional de glutamato que interacciona con receptores NMDA. 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. Todos estos

agentes 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 prostanoïdes=EP). La fosforilación de proteínas intracelulares potencia de forma adicional este aumento de sensibilidad. (Modificado de Yaksh TL y cols, 1999²²).

1.3.2.2. SISTEMAS ENDOGENOS DE CONTROL DEL DOLOR

Son diversos los sistemas endógenos que desde centros supraespinales modulan la información aferente. El sistema de control descendente más estudiado es el que pone en conexión la sustancia gris periacueductal (SGPA) y la formación reticular encefálica con el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y el tegmento pontino dorsolateral; y a estos últimos las láminas superficiales del asta dorsal que contienen neuronas de proyección espino-encefálica.

La activación de la SGPA por aminoácidos excitatorios, opioides y péptidos induce la activación de un flujo inhibitorio descendente bulboespinal. Las sustancias implicadas en esta regulación supraespinal son las siguientes:

Péptidos opioides

La SGPA contiene receptores opioides, sobre todo μ , y además contiene las tres familias de péptidos opioides (encefalinas, dinorfinas y beta-endorfinas); por este motivo la estimulación eléctrica o la inyección de opioides en la SGPA produce una intensa analgesia. También el BRVM es muy sensible a la inyección de opioides, conteniendo encefalina muchas de sus neuronas.

Serotonina

La vía serotoninérgica descendente más importante en relación al control de la nocicepción, nace en el BRVM y termina 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 este efecto inhibitorio se produce por activación de receptores 5-HT₂.

Noradrenalina

Es el neurotransmisor del segundo gran sistema monoaminérgico descendente. Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se encuentran en los núcleos pontobulbares, locus coeruleus y núcleo subcoeruleus y terminan en las láminas I, II, IV, VI y X. Sus acciones a nivel espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2, mientras que a nivel supraespinal lo son por α -1 y α -2.

Acido g aminobutírico (GABA)

Este neurotransmisor tiene una acción inhibitoria mediada por una hiperpolarización de membrana al activar receptores postsinápticos GABA_A y GABA_B, y al disminuir la liberación de neurotransmisores al activar receptores presinápticos GABA_B, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato²³.

Por último hay que señalar que existen métodos que inducen analgesia (ciertas formas de acupuntura, maniobras de contrairritación, hipnosis, analgesia por placebo, etc) que probablemente tienen poca relación con los sistemas moduladores mencionados. Además, la intervención de estructuras superiores implicadas en procesos cognitivos, discriminativos y afectivos y de memoria pone en marcha toda una serie de procesos neuroquímicos, casi totalmente desconocidos, que afectan 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 ayudará a aumentar la efectividad de los tratamientos para controlar el dolor.

1.3.3. PLASTICIDAD NEURONAL

El sistema somatosensorial sirve en condiciones normales de funcionamiento para alertar al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica o nerviosa, con frecuencia se desarrolla un estado en el cual aparece 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 hacia tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos persisten después de que halla desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores contribuyen a 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 patológico después de curar la lesión tisular son debidos a cambios en la función del SNC, lo que se ha denominado neuroplasticidad²⁴.

La idea de que una lesión o estímulo nociceptivo produce alteraciones en la función del SNC afectando la sensibilidad dolorosa no es nueva²⁵, pero las evidencias científicas de esta teoría son más recientes, así Woolf²⁶ fue el primero en aportar evidencias de que un estímulo periférico puede desencadenar un incremento sostenido de la excitabilidad central.

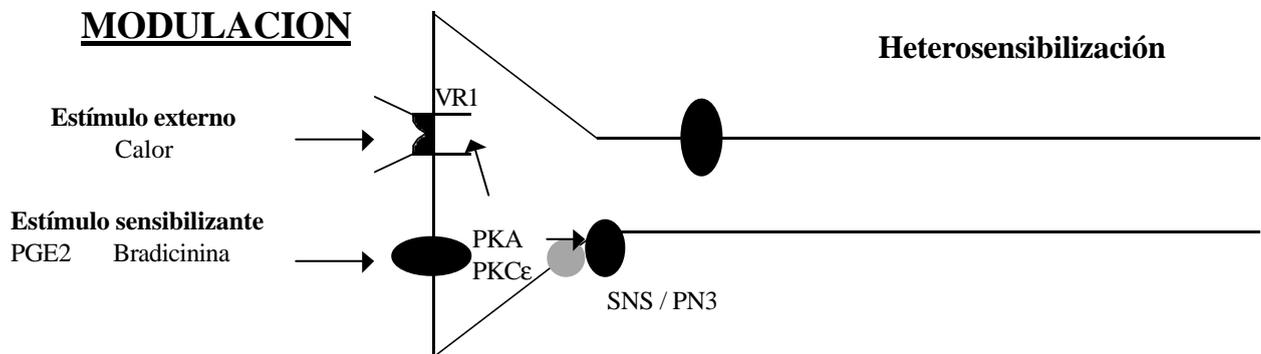
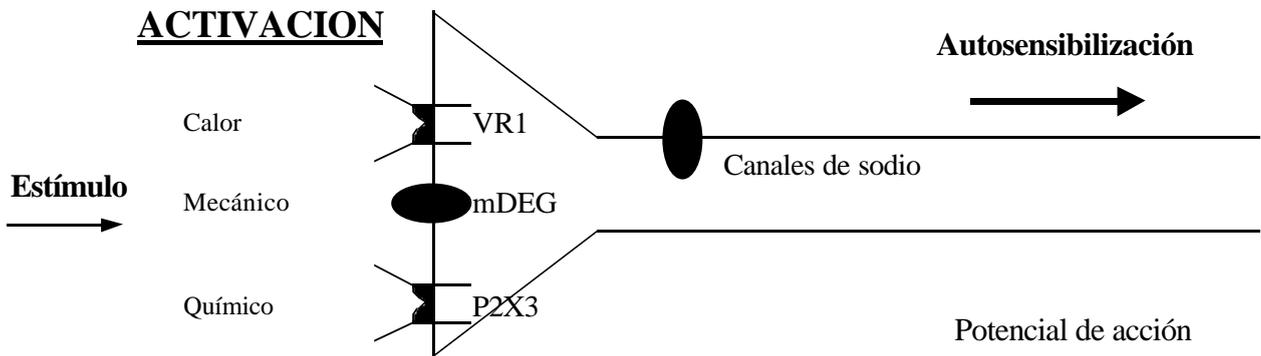
La plasticidad neuronal consiste en la capacidad de las neuronas para cambiar su función, su estructura o su perfil químico. Esto ocurre tanto a nivel de las neuronas primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior, pudiendo distinguirse tres fases o formas distintas de plasticidad: activación, modulación y modificación²⁷ (Figura 6).



Figura 6. Se ilustran las tres formas de plasticidad neuronal, mostrando las principales modificaciones de cada fase y sus efectos en la transmisión dolorosa. (Modificado de Woolf CJ y cols, 2000²⁷).

Activación

En condiciones que podemos denominar fisiológicas, el dolor se inicia en las terminales periféricas (nociceptores) por la activación de los complejos formados por receptor-canal iónico, lo cual origina una corriente de despolarización en respuesta al estímulo nocivo, que puede ser químico, térmico o mecánico²⁸ (Figura 7). Esta despolarización, si es lo suficientemente intensa, 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.



MODIFICACION

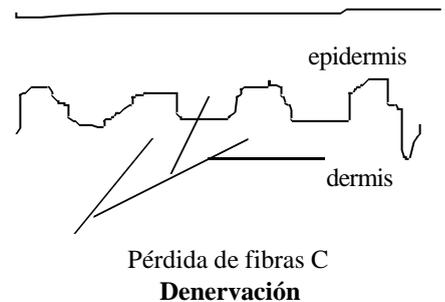
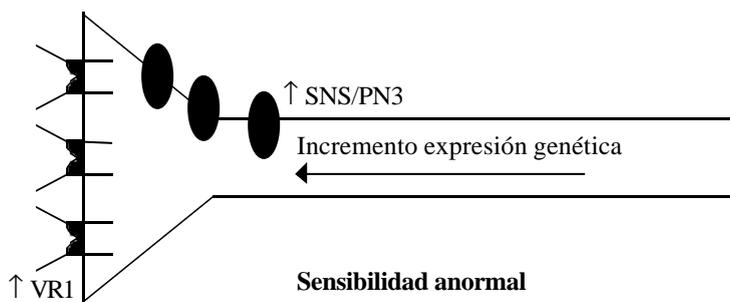


Figura 7. *Plasticidad en las neuronas sensoriales primarias. Activación, modulación y modificación en los nociceptores periféricos. VR1:receptor vallinoide, responde a estímulos térmicos; mDEG: receptor para estímulos mecánicos; P2X3: receptor frente a estímulos químicos; PKA/PKCe: proteinkinasa; EP: receptor para prostanoideas; BC: receptor para bradicinina. (Modificado de Woolf CJ y cols, 2000²⁷).*

Esta primera fase de plasticidad se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos. Esto ocurre 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 (“windup”): la activación de los nociceptores con estímulos de baja frecuencia origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos (en las neuronas del asta posterior), los cuales tienen como función señalar el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo. Mientras que estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neuromoduladores (como glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos de duración), los cuales se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Por otra parte, esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el Ca^{++} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción²⁹. El resultado final es una amplificación (“windup”) del potencial de acción.

Modulación

En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad de las aferencias periféricas y en las neuronas del asta posterior, por 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 a nivel de los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por mediadores de la inflamación (PGE2, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y

factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inflamatorias. La modulación es el resultado de la activación de kinasas intracelulares, proteinkinasa A (PKA) y proteinkinasa Cε (PKCε) por la proteína G de membrana unida a los receptores. Estas kinasas fosforilan canales de sodio específicos (SNS y VR1), incrementando la corriente de Na⁺⁺ durante la despolarización (Figura 7). Se ha observado que mediadores diferentes actúan en distintos receptores periféricos produciendo el mismo resultado, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar de forma completa la sensibilización periférica.

- b) Modulación en asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y disminuyen los fenómenos inhibitorios. Esto no sólo ocurre en las sinapsis activadas (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y se produzca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la hipersensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada)³⁰.

La potenciación homosináptica de receptores AMPA en el asta posterior se produce experimentalmente por estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y breve duración, y depende de la activación de receptores NMDA. En cambio la potenciación heterosináptica se inicia por estímulos de baja frecuencia (1 Hz), potenciando a sinapsis no activadas, siendo este una de las principales causas del aumento de los campos receptores.

Así, siempre que existe una activación continuada de nociceptores C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente de gran relevancia tanto en el dolor neuropático como en el inflamatorio³¹. Esta implicación de los receptores NMDA es atribuible a dos mecanismos; en primer lugar a una despolarización mantenida por la sumación de potenciales lentos que llevan a la supresión del bloqueo por Mg⁺⁺ de los canales asociados a receptores NMDA; y en segundo lugar la potenciación de la apertura de estos canales a través de la convergencia de distintas cascadas de la proteína G unida a los receptores (como receptores NK1, EP para prostanoides, o mGlu (glutamato metabotrópicos)). Un punto clave en la convergencia de la proteína G unida al receptor y la señal del receptor son las proteinkinasas que potencian las corrientes a través de los receptores NMDA, esto permite una mayor entrada de Ca⁺⁺, aumentando el Ca⁺⁺ intracelular, lo cual a su vez incrementa aún más la actividad de las

proteinkininas y activa a los receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback, de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales³².

Otro aspecto importante en esta fase es la depresión de los mecanismos inhibitorios espinales. Esto ocurre principalmente a nivel de las sinapsis aferentes primarias en la sustancia gelatinosa.

Modificación

- a) Modificaciones a nivel de la primera neurona: existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal³³. Su producción aumenta tras la inflamación y disminuye tras una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana.

Con 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 neurotróficos cerebrales²⁸. Además de este incremento en la expresión génica, se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A (no nociceptivas) comienzan a producir sustancia P y factores neurotróficos tras inflamación (Figura 7).

Tras una lesión nerviosa periférica algunos de los cambios que se producen son contrarios a los aparecidos tras inflamación, disminuyen sustancia P, CGRP y los receptores VR1 y SNS; otras modificaciones son similares, como el aumento en factores neurotróficos cerebrales; y otras son específicas, como la disminución en receptores opiáceos μ ³⁴. Además, las lesiones nerviosas producen una pérdida de neuronas sensoriales, siendo este fenómeno mucho más intenso para fibras C que para fibras A, dando lugar a una reorganización central de fibras A, que crecen desde láminas profundas del asta posterior hasta láminas más superficiales, donde terminan normalmente las fibras C, dando lugar a nuevas sinapsis³⁵; pudiendo ser estas nuevas conexiones una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean intratables.

- b) Modificaciones a nivel de las neuronas del asta posterior: tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios de transcripción en las neuronas del asta posterior. Estos incluyen cambios en receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) e inducción de la COX2 en estas neuronas. Se han observado dos patrones de modificaciones centrales, en uno se produce (tras inflamación periférica) un aumento en la expresión de

receptores en las neuronas medulares para transmisores incrementados en las neuronas primarias³³; en el segundo se observa (tras lesión nerviosa) una reducción en la inhibición, por una reducción en los transmisores, en los receptores o por una disminución de neuronas inhibitorias.

En conclusión la hipersensibilidad dolorosa es una 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 reacciones neuronales. Por tanto el dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de una información nociceptiva desde la periferia hasta el cortex, sino un proceso activo generado parte en la periferia y parte en el SNC por múltiples cambios neuronales y de su entorno.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- IASP Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. Pain 1986; Suplemento 3: S215-S221.
- 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.- Dray A, Urban L, Dickenson AH. Pharmacology of chronic pain. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:190-197.
- 13.- Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. Pain 1993; 55:5-54.

- 14.- 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.
- 15.- Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996; 41:131-141.
- 16.- Eisenach J. Update on spinal cord pharmacology of pain. *Acta Anesthesiol Scand Suppl* 1997; 110:124-126.
- 17.- Anbar M, Gratt BM. The role of nitric oxide in the physiopathology of pain. *J Pain Sytom Manage* 1997; 14:225-254.
- 18.- Janicki PK, Jeske-Janicka M. Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. *Current Review of Pain* 1998; 2 (4):211-216.
- 19.- Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000, 87:1-5.
- 20.- Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:59-67.
- 21.- 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.
- 22.- 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.
- 23.- 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.
- 24.-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.
- 25.- Sturge WA. The phenomena of angina pectoris and their bearing upon the theory of counter irritation. *Brain* 1883; 5:492-510.

- 26.- Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
- 27.- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768.
- 28.- Reichling DB, Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain* 1999; Suplemento 6:103-9.
- 29.- 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.
- 30.- 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.
- 31.- 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.
- 32.- Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, Browning MD, MacDonald JF. G-protein-coupled recG-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci* 1999; 2(4):331-8.
- 33.- Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(14):7723-30.
- 34.- 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.
- 35.- 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.