

# Bases fisiopatológicas del dolor

Rafael Cobos Romana

Facultativo de la Clínica del Dolor. Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla

## Dolor síntoma, dolor sensación

Cuando planteamos la pregunta de ¿Qué es el dolor?, solemos obtener respuestas diversas, según se enfoque la respuesta a la anatomía, fisiología del dolor o si lo ampliamos a la repercusión global, que el dolor genera en el individuo. Así, desde la definición de Descartes, el dolor es un síntoma producto de un mecanismo reflejo, por el cual una lesión en nuestra economía, se transmite hasta el cerebro, y allí se genera una respuesta de retirada o aislamiento del foco lesivo.

Sin embargo, todos somos conscientes de que el dolor tiene características especiales que lo hacen único para cada individuo, en tanto es la suma de la sensación, la respuesta a la misma y la experiencia previa que puede llegar a modificarlo. Influye en él, la experiencia, la raza, el sexo, el nivel educacional, el estado emocional, etc...de aquí que la International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como: «El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño orgánico, real o potencial y descrita en términos de dicho daño».

Partiendo de inicio de la complejidad del dolor, y atendiendo especialmente a su naturaleza sensorial, debemos contemplar el sustrato anatomofuncional que permite el desarrollo de las complejas interacciones que desembocan en la expresión y percepción del dolor.

Podemos decir que el dolor o el sistema nociceptivo, tiene tres elementos estructurales básicos y un elemento funcional: receptores periféricos (nociceptores), vías ascendentes y descendentes, centros de integración (corteza), neurotransmisores y moduladores. Este verdadero «aparato del dolor» encierra la complejidad de sus integrantes a lo que

habremos de añadir la derivada de sus alteraciones, lo que lo hace aún más complicado. Únanse en íntima relación, estructura nerviosa y actividad química celular, para dar como resultante una «verdadera experiencia», única para cada individuo.

## Neuroanatomía del dolor

Los llamados receptores al dolor o 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 de estímulo con carácter nocivo no es constante entre todos los tejidos, dependiendo de las características de los nociceptores del órgano inervado.



Ilustración 1. Imagen del texto de Descartes

	TERMINACIONES LIBRES	CORPÚSCULOS DE PAININ	DISCOS MERRILL CORP. RUFFINI	CORPÚSCULO DE MEISSNER
A-beta	—	Presión Vibración (250-500 Hz) (Cocuyoel?)	Tacto Presión	Tacto Vibración (30-60 Hz)
A-delta	Frío Dolor punzante	—	—	—
C	Calor Dolor quemante Presión	—	—	—
ADAPTACION	Muy lenta	Muy rápida	Lenta	Rápida
MODALIDAD	Temperatura Dolor	Tacto-vibración (detector de aceleración)	Tacto (detector de posición y velocidad)	Tacto-vibración (detector de velocidad)

Ilustración 2. Fibras y receptores al dolor

Fibra	Mielina	nº fibra	Veloc.	Localización	Función
A $\alpha$	+	13-22	70-120	Aferentes y Eferentes. Musc. Art.	Motora Propioceptiva
A $\beta$	+	5-13	30-70	Aferentes y Eferentes. Musc. Art.	Motora Propioceptiva
A $\gamma$	+	3-8	15-40	Eferentes. Husos musculares	Tono muscular
A $\delta$	+	1-4	12-25	Nervios sensitivos aferentes	Dolor-temperatura-tacto
B	+	1-3	3-15	Simpático pre-ganglionar	Autonómica
sC	-	0.3-1.3	0.7-1.3	Simpático post-ganglionar	Autonómica
d $\gamma$ C	-	0.4-1.2	0.1-2	Nervios sensitivos aferentes	Dolor-temperatura-tacto

Ilustración 3. Fibras y funciones sensoriales

Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también «receptores del dolor», lo cual no es muy 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».

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

- Cutáneos
- Musculares y articulares
- Viscerales

Hoy día se distinguen dos tipos de receptores al dolor cutáneos en función de la velocidad de conducción, lo cual depende de dos elementos, el grosor de la fibra aferente, y la presencia o no de vaina de mielina.

La diferencia de velocidad es clave para entender las modalidades sensoriales, y ésta velocidad depende de la presencia de mielina y del grosor de la fibra.

### Organización medular. Láminas de Rexed

Rexed, sobre la médula del gato, estableció la diferenciación de la sustancia gris en cuanto a la llegada de fibras y su procedencia. La localización anatómica en la médula espinal de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes a su llegada a la sustancia gris está dividida en diez láminas o capas de las cuales las seis primeras (láminas I a VI) corresponden al asta posterior, especializada en la recepción

de fibras sensoriales de dolor. Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre (A $\beta$ ) conectadas con mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral terminan en las láminas III, IV, V y en la porción dorsal de la lámina VI. Las fibras A $\delta$  terminan fundamentalmente en las láminas I y V, mientras que las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II, 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 viscerales lo hacen las láminas I, V y X. Por tanto, la lámina II (sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos con fibras amielínicas.

Las vías que van a seguir estas fibras son múltiples, bien directamente en los cordones posteriores (sistema lemniscal), bien en la zona más periférica de las astas posteriores (zona marginal de Lissauer), estableciendo conexiones en las distintas láminas de Rexed (1ª, 2ª, 3ª y 4ª) o bien directamente hacía la 4ª o 5ª lámina de Rexed, para estimular la neurona central o 2ª neurona de las fibras rápidas de grueso calibre, que van a irrumpir en los cordones posteriores. Desde la primera neurona la sensación dolorosa es enviada al asta posterior de la médula espinal; pero antes de contactar con la misma; la fibra nociceptiva se bifurca y hace conexión con varios segmentos espinales superiores e inferiores al correspondiente. Esto lo realiza a nivel del tracto marginal de Lissauer, y posteriormente penetra en la sustancia gelatinosa de Rolando, del asta posterior. Existen conexiones con esta neurona central a la 5ª lámina de Rexed, atravesando la zona gelatinosa de Rolando. Estas fibras A $\delta$  dan más colaterales que las fibras C, haciendo sinapsis con las pequeñas neuronas existentes en la sustancia gelatinosa de Rolando.

### Especialización de las neuronas espinales

A nivel medular existe una especialización de las neuronas en relación a su grado de sensibilidad y especificidad, según la cual se consideran tres tipos de neuronas:

De clase I: activadas exclusivamente por receptores sensoriales de bajo umbral, se les denominan mecanorreceptoras

De clase II: neuronas activadas por fibras aferentes de bajo umbral y por aferencias nociceptivas, por esto también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (WDR).

De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras.

### Neuronas de clase II

Estas neuronas se sitúan en 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. Carecen de la capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos, ya que poseen campos receptores muy amplios (reciben información de un elevado número de nociceptores).

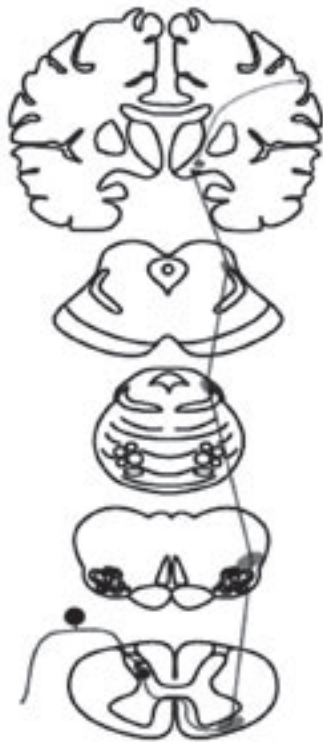


Ilustración 4. Via nociceptiva clásica

### Neuronas de clase III

Situadas 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 muy importante en la ubicación 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.

Existe convergencia de la entrada de información de la superficie externa del cuerpo (piel) y de las vísceras sobre las neuronas espinales individuales. Cuando la actividad se inicia en vísceras, el dolor se refiere a la porción de la superficie del cuerpo que «comparten» estas neuronas. Esto permite dar una explicación para dolor referido.

Por último debemos destacar la existencia de neuronas enlazadas a los llamados receptores «silentes», en relación a tacto, temperatura, sobre todo están relacionados con vísceras. Se activan cuando se lesionan las fibras de calibre fino, y son los responsables de la alodinia y parestesias dolorosas.

A partir de la neurona espinal que ha recibido varias informaciones, en distintos tiempos y de distintas fibras; parten las sensaciones dolorosas a través de los axones en dos direcciones: hacia el cordón homolateral o ipsilateral, o cruzando la sustancia gris, al cordón lateral o ventral heterolateral.

Tradicionalmente se ha dicho que la sensación dolorosa camina por el haz espinotalámico o cordón lateral. Estas fibras ascendentes caminan por el lado heterolateral hasta el tálamo, donde estimulan la tercera neurona en la región más ventral lateral y posterior del tálamo, llamado ventrolateral posterior (NVLP). Esta tercera neurona que parte del tálamo va a estimular la corteza postrolándica o zona somestésica.



Ilustración 5. Vías ascendentes del dolor

De forma clásica se aceptaba 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, pero se ha demostrado, 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 una tercera neurona.

La sensación de dolor comprende dos componentes distintos: el discriminativo-sensorial y el componente afectivo. Los elementos discriminativos 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 y nocirreceptoras). El componente afectivo de las sensaciones dolorosas está mediado por núcleos talámicos mediales y por zonas de la corteza como la prefrontal y especialmente la corteza supraorbital. La ínsula, cada vez tiene una mayor importancia en la integración de información del dolor.

De otro lado, sabemos que el hipotálamo interviene en el control del hambre y la sed, en la regulación térmica, en el tono visceral, y a través de la adenohipófisis, en el control de las glándulas de secreción interna; esto indica los cambios viscerales que se experimentan cuando una sensación o una emoción inciden poderosamente en nuestro soma. Las influencias al hipotálamo, van a llegar a través de una vía ascendente, a través de la formación reticular, y otras descendentes, a través del sistema límbico con participación del fórnix.

El colorido afectivo que acompaña a las sensaciones nociceptivas, se deben en gran parte a la participación del sistema límbico, o parte más antigua del cerebro, que tiene relaciones y conexiones con el neocórtex, con el hipotálamo y con la formación reticular. De esta forma, este sistema límbico, actúa de moderador entre la actividad visceral y las funciones superiores del córtex, o sea, es responsable de la matización de las sensaciones nociceptivas, dependiendo de la circunstancia y de la persona.

Además del sistema límbico, hay que considerar el área orbitaria, que no nos localiza el dolor, pero lo hace

SUSTANCIA	FUENTE	ENTIMA	EFECCO	EFECCO EFECTENTE
POTASIO	CÉLULAS DAÑADAS		++	ACTIVA
SEROTONINA	PLAQUETAS		++	ACTIVA
BRADICININA	KINOLENO	KALICREINA	++	ACTIVA
			+	
TRITAMINA	MARTOCITOS		++	ACTIVA
PROSTAGLANDINAS	CÉLULAS DAÑADAS	CICLOOXIGENASA	+	SENSIBILIZANTE
LEUCOTRIENOS	CÉLULAS DAÑADAS	LIPOOXIGENASA	+	SENSIBILIZANTE
SUSTANCIA P	AFERENTE 1°		+	SENSIBILIZANTE

Ilustración 6. Sustancias activadoras y sensibilizadoras

desagradable; de ahí, que las leucomías orbitarias dejan la sensibilidad dolorosa intacta, pero el paciente se muestra indiferente y convive con su dolor

## Bioquímica de la activación de los nociceptores

La lesión tisular determina la liberación de sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias son: iones ( $H^+$  y  $K^+$ ), neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), mediadores (bradicinina, prostaglandinas, citokinas) y péptidos (sustancia P y Péptido relacionado genéticamente con la calcitonina (CGRP)). Algunas de estas sustancias excitan o activan directamente la membrana del nociceptor C («polimodal»), mientras que otras sensibilizan o modulan su sensibilidad nociceptiva.

La activación e inactivación de los nociceptores es consecuencia de los flujos iónicos a través de la membrana e implican cambios en la conductancia al sodio, potasio y calcio. Los cambios derivados de la apertura de canales asociados a receptores de membrana o al efecto de la activación de cascadas de segundos mensajeros, desencadenen mecanismos excitatorios o inhibitorios. Cuando se produce la activación de un nociceptor caben dos posibilidades: la estimulación simple de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor en el contexto de un «estado mantenido inflamatorio» propio de procesos lesionales 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 centros encefálicos. Cuando el estímulo es de una intensidad suficiente para causar dolor, pero no claramente lesivo, se producirá la percepción dolorosa, y el nociceptor recupera en breve tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, donde reside la clave de los procesos de cronificación del dolor, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del

nociceptor, modificando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo. Este fenómeno está en relación a la llamada neuroplasticidad y sensibilización del dolor.

## Fenómenos bioquímicos ligados a la activación de los nociceptores

### Hidrogeniones

Los hidrogeniones 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  $Ca^{++}$ .

### Adenosina trifosfato (ATP)

El ATP se encuentra en concentraciones escasas en todas las células, pudiendo a estas concentraciones excitar determinadas subpoblaciones neuronales, a través del aumento de la permeabilidad catiónica.

### 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.

Los somas neuronales serotoninérgicos se encuentran en los núcleos del rafe y bulbo pontinos, desde donde proyectan sus axones hacia diversas estructuras corticales y diencefálicas, así como hacia la médula espinal. La vía serotoninérgica descendente nace en el bulbo rostral ventro medial (BRVM) y termina en las láminas I, II, V, VI y VII de las astas dorsales.

Actualmente se han identificado tres subtipos principales de receptores serotoninérgicos: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, con una distribución anatómica distinta. Los receptores 5-HT<sub>1</sub> se subdividen a su vez en A, B, C y D. Los receptores 5-HT<sub>1</sub> se localizan en el SNC, neuronas del aparato digestivo y vasos sanguíneos. Los receptores 5-HT<sub>2</sub> se encuentran en el SNC, músculo liso, plaquetas y los receptores 5-HT<sub>3</sub> están presentes en el sistema nervioso periférico, sobre todo en las neuronas aferentes nociceptivas. Todos, juegan un papel muy importante en la transmisión del dolor.

La serotonina participa en los mecanismos del dolor por diversas rutas. A nivel periférico, la lesión tisular produce liberación de 5-HT, activando los nociceptores periféricos. En el SNC las neuronas serotoninérgicas están implicadas en la transmisión y en la inhibición del dolor inducida por agonistas opiáceos. Posee un potente efecto inhibitorio en la transmisión del dolor tanto a nivel de la médula espinal como en el cerebro; la mayor parte de este efecto inhibitorio está en relación a la activación de receptores 5-HT<sub>1</sub>, concretamente los 5-HT<sub>1B</sub>, dado que los 5-HT<sub>1A</sub>, actúan como facilitadores de la respuesta nociceptiva. Los receptores 5-HT<sub>2</sub> tienen localización supraespinal e participan de los sistemas inhibitorios descendentes.

### Noradrenalina

No actúa sobre nociceptores intactos, pero si entra en contacto con nociceptores que han sufrido lesión

(axonometsis), provoca fenómenos excitatorios o promueve la sensibilización de los nociceptores por la vía de síntesis de la prostaglandina I<sub>2</sub>.

## **Histamina**

Es liberada por estímulos desde los mastocitos, provoca vasodilatación y extravasación de plasma. No parece que sea activador directo.

## **Bradicinina**

Es un péptido derivado de la acción de proteasas tisulares y plasmáticas (calicreinas). Es capaz de activar el nociceptor por acción sobre receptores B2 y activación de fosfolipasas C y A2. La activación de la fosfolipasa C moviliza Ca<sup>++</sup> del retículo endoplásmico y abre los canales para cationes, despolarizando la membrana del nociceptor. La activación de la fosfolipasa A2, conduce a la síntesis de eicosanoides con capacidad sensibilizante del nociceptor.

## **Prostaglandinas**

Derivan del metabolismo del ácido araquidónico como productos de la actividad enzimática de la enzima ciclooxigenasa. No son activadoras pero sí son claves en la sensibilización de los nociceptores a otros mediadores químicos como la bradicinina.

## **Leucotrienos e hidroxiácidos**

Los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa, y contribuyen de forma indirecta a la sensibilización de nociceptores, por tener la capacidad de estimular la liberación por otras células de sustancias activadoras neuronales.

## **Citokinas**

Pertencen a este grupo las interleucinas, el factor de necrosis tumoral y los interferones, siendo liberadas por células fagocíticas. Su efecto de estimulación de los nociceptores, se produce por activar la síntesis y liberación de prostaglandinas, por lo que se trata de una activación indirecta.

## **Factor de crecimiento nervioso (NGF)**

Se sintetiza por la glía de los nervios del nociceptor. Su producción se eleva en tejidos inflamados, y estimula la liberación de diversos péptidos: sustancia P, CGRP, y éstos provocan un «feedback», a través de la activación de mastocitos y la liberación de interleukina-1, que promueven la síntesis de NGF. El incremento de los niveles de NGF conduce a la aparición de fenómenos de sensibilización central, con hiperalgesia térmica y mecánica, por aumento de la expresión de diversos neuropéptidos (SP y CGRP) en las células de los ganglios de la raíz dorsal y por hiperexcitabilidad en las astas posteriores de la médula espinal, de la transmisión mediada por receptores NMDA. Se considera pieza clave para explicar el dolor neuropático. Se trata de un fenómeno en el que aparecen factores asociados al dolor crónico con elementos de carácter próximos al concepto de hipersensibilidad inmune e incluso autoinmunidad, y es el foco de investigación más avanzado en la Neurociencia del dolor.

## **Opioides**

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. También 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. Hay sistemas como el 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).

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  $\mu$  con la proteína G de membrana aumentando la eficacia de los opioides para inhibir la adenilciclase. La consecuencia de todo ello es una disminución en la excitabilidad de la neurona primaria aferente. En fases tardías de la inflamación, se ha demostrado un transporte axonal de receptores opioides hacia las terminales sensoriales.

Los tres tipos de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) parecen ser activos en el tejido inflamado, pero el tipo de estímulo nociceptivo parece poder regular el tipo de receptor opioide implicado en la respuesta analgésica.

## **Sustancia P**

La sustancia P (SP) es un undecapéptido (11 aminoácidos) perteneciente a la familia de las taquicinas. Su liberación 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).

De forma esquemática podemos resumir los distintos tipos de estimulación según este esquema:

- **Estimulación sobre umbral:**
  - Mecano-receptores
    - A $\delta$  (puntual, rápida)
    - C (lenta, mantenida)
  - Termo-receptores
    - C (T<sup>a</sup> suave mantenida)
    - A $\delta$  (muy alto umbral)
  - Receptores silentes (quimiorreceptores: C y A $\delta$ )
- **Estimulación directa (dolor por lesión tisular):**
  - Bradiquinina-Protones y Adenosina
- **Sensibilización de receptores (dolor inflamatorio):**
  - Prostaglandinas
  - Sustancia P
  - Otros péptidos (CGRP, TNF $\alpha$ , NGFs)

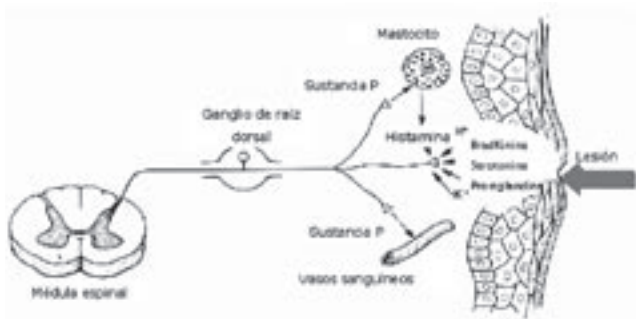


Ilustración 7. Estimulación periférica

En resumen, resulta evidente que la activación de los nociceptores, sobre todo en presencia de inflamación o lesión importante, es el resultado de complejas interacciones entre neuronas y otras células con la participación de una gran variedad de mediadores químicos. Además la hiperalgesia periférica originada, es el desencadenante de la hipersensibilidad central en la médula espinal, por lo que el bloqueo o la reducción en la activación de los nociceptores en la periferia, es de gran importancia para prevenir alteraciones centrales.

### Neuroquímica de las aferencias primarias

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, los cuales producen potenciales postsinápticos excitatorios en las neuronas del asta dorsal medular. Estos neurotransmisores son de tres tipos: aminoácidos, adenosina trifosfato (ATP) y péptidos.

#### Aminoácidos

Existen diversas sustancias que se comportan como neurotransmisores excitadores: glutamato, aspartato, ácido cisteico, ácido homocisteico y N-acetilaspártilglutamato. 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 reconoce al menos cuatro tipos de receptores, que reciben su denominación de acuerdo al tipo de agonista al que responde: los receptores ionotrópicos, AMPA (α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato), NMDA (N-metil-D-Aspartato), Kainato (ionotrópicos) y los metabotrópicos (receptores acoplados a proteína G que actúan modulando la producción de segundos mensajeros intracelulares, por lo que los receptores metabotrópicos median los efectos lentos del glutamato). La aplicación de técnicas electrofisiológicas ha permitido determinar que esos receptores pueden coexistir en poblaciones neuronales diferentes. Estos receptores presentan canales iónicos permeables a cationes, dependiendo la permeabilidad al sodio (Na<sup>+</sup>) y al calcio (Ca<sup>++</sup>) de la familia y composición de las subunidades del receptor; existe otra clase de receptores de glutamato denominados receptores Delta 1 y 2 que no unen glutamato y no forman canales funcionales

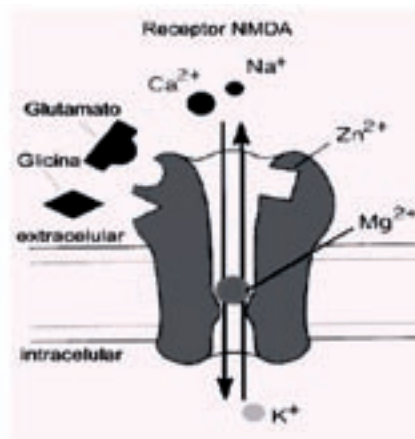


Ilustración 8. Receptor NMDA

cuando se expresan en células heterólogas implicados en la transmisión de la información dolorosa. 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.

#### ATP

Actúa «de facto» como neurotransmisor sináptico rápido, aunque su presencia es mas baja que otros neurotransmisores en las aferencias primarias.

#### Péptidos

Constituyen un grupo cada vez más numeroso de neurotransmisores. Se comportan, por lo general como neurotransmisores sinápticos lentos ya que su acción permite

<u>Péptidos Opiáceos</u>	<u>Hormonas Digestivas</u>	<u>Hormonas Liberadoras Hipotalámicas</u>
Dinorfina	Polipéptido pancreático avícola	H. Liberadora de la
β-Endorfina	Colecistocinina(CCC)	H.Luteínica (LHRH)
Met-Encefalina	Gastrina	Somatostatina
Ciotorfina	Polipéptido pancreático	H. Liberadora de la
Leu-Encefalina	Secretina	tirotropina(TRH)
Casomorfina	Substancia P (SP)	<u>Hormonas Circulantes</u>
Endomorfina	Polipéptido intestinal vasoactivo	Glucagón
Orfanina Q		Angiotensina
		Calcitonina
		Insulina
	<u>Otros Péptidos</u>	
	Bombesina	
	Bradicinina	
	Carnosina	
	Neuropéptido Y	
	Neurotensina	
	Proctolín	
	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	

Ilustración 9. Péptidos neurotransmisores

una despolarización que persiste durante segundos o minutos. La transmisión de información mediada por péptidos es muy compleja.

## Sustancia P (SP)

Pertenece a la familia de las taquicininas, las cuales activan receptores específicos: NK1, NK2, NK3, siendo las acciones de la SP mediadas por la activación de receptores NK1. Las aferencias primarias que contienen SP se distribuyen ampliamente en zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Actúa como un neurotransmisor excitador lento o neuromodulador de la información nociceptiva, potencia también los efectos excitadores del glutamato. Sin embargo algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales resultan inhibidas por la SP (quizás a través de la liberación de péptidos opioides), formando parte de los mecanismos intraespinales de modulación del dolor, y en este caso puede poseer una acción analgésica.

## CGRP

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina es un péptido neuromodulador. Los terminales que lo contienen se ubican en las láminas I, II y V del asta dorsal. Se libera por estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y eléctricos. Siendo limitado en su efecto actúa potenciando la acción de la SP. Regula la liberación de glutamato por aferencias primarias.

### Somatostatina y galanina

De la misma forma que la SP estos neurotransmisores tienen efectos excitatorios y también inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva.

## Modulación del dolor

Es la capacidad de los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso. Las vías descendentes regulan el dolor a nivel del asta dorsal. La zona gris periacueductal (Zona Gris Central) del mesencéfalo es una pequeña área de sustancia gris que rodea el canal central que recibe aferencias de hipotálamo, corteza cerebral y tálamo. De la zona gris periacueductal sale la principal vía descendente, que primero se dirige a una zona del mesencéfalo, cerca de la línea media, denominada núcleo del rafe, que recibe aferencias, a su vez, del haz espinotalámico, y desde ahí, discurren fibras del cordón dorsolateral de la médula espinal, que sinaptan con las interneuronas del asta dorsal. El principal transmisor en esta sinapsis es la serotonina. Las interneuronas, simultáneamente, actúan para inhibir la descarga de las neuronas espinotalámicas. Esta propiedad está mediada por neurotransmisores como la sustancia P, GABA o la somatostatina. Hay también un sistema inhibitorio descendente mediado por la norepinefrina, serotonina y opioides endógenos, que actúan por las encefalinas y la beta-endorfina.

Este sistema modulador tiene por lo tanto varios niveles de actuación, de manera que la intensidad de la señal transmitida desde la periferia, queda modulada e incluso completamente inhibida. Esta modulación controla que el dolor sea soportable, una vez cumplida su función de alerta, localización y toma de decisión.

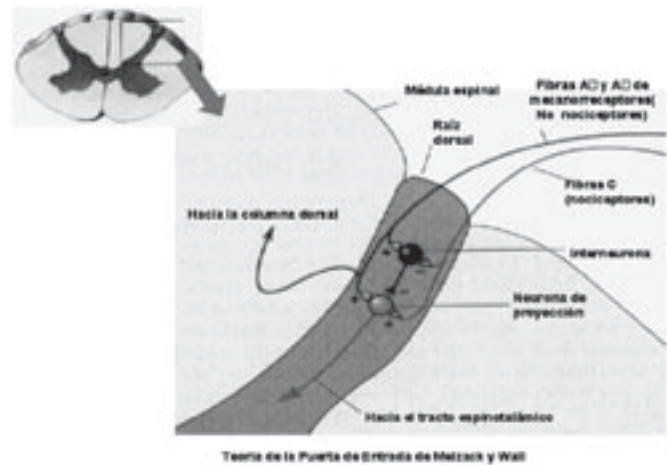


Ilustración 10. Teoría del Gate Control

El asta dorsal de la médula es el centro modulador. Los sistemas que participan son las proyecciones de fibras periféricas y las descendentes de centros superiores. El balance a favor de la influencia excitatoria periférica o inhibitoria, periférica o supraespinal, condicionará la aparición de dolor. Esta teoría es conocida como «Control de la puerta de entrada» o «Gate Control» emitida por Melzack y Wall en 1.965. En esencia, la teoría propone, que las células de la sustancia gelatinosa actúan como un modulador o «puerta de entrada» para los impulsos que viajan desde la periferia hasta las células de transmisión central o segunda neurona. Supone que la médula espinal está constantemente bombardeada por estímulos que llegan por las vías de fibras de pequeño calibre amielínicas que tienden a mantener abierta la «puerta de entrada» (capaz de aceptar un nuevo estímulo). Un impulso generado ahora por la vía de las fibras de mayor diámetro y mielínicas tiene dos efectos: la estimulación de las células de transmisión central, mediante un mecanismo de hiperpolarización y un cierre parcial de la «puerta de entrada».

Esta teoría del «Gate control» explica la acción de algunos métodos de tratamiento del dolor, como la acupuntura o la analgesia por estimulación eléctrica (TENS).

Al cabo de los años, la teoría del «Gate Control» se amplió por el descubrimiento de sistemas descendentes inhibitorios, que implican una modulación supraespinal en la que intervienen la corteza somato-sensorial, el hipotálamo, el mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y el rafe magnus. El sistema descendente tiene tres componentes interrelacionados: opioide, noradrenérgico y serotoninérgico. El sistema opioide está integrado por sus precursores y respectivos péptidos, y está presente en la amígdala, el hipotálamo, sustancia gris periacueductal, rafe magnus y asta posterior.

## Bibliografía

1. 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.
2. Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; Jan-Feb 24(1): 59-67.

3. Canavero S, Bonicalzi V. The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. *Pain* 1998; Feb 74(2-3): 109-14.
4. 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.
5. Coderre TJ. The role of excitatory amino acid receptors and intracellular messengers in persistent nociception after tissue injury in rats. *Mol Neurobiol* 1993; Fall-Winter 7(3-4): 229-46.
6. Crofford LJ, Casey KL. Central modulation of pain perception. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; Feb 25(1): 1-13.
7. Descartes R. «L'homme de Descartes» (el Tratado del hombre) Charles Angot y Théodore Girard. 1664
8. 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.
9. Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. Refresher course syllabus, IASP press 1996: 113-121.
10. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci* 1993; Mar 16(3): 99-104.
11. Dubner R, Ren K. Endogenous mechanisms of sensory modulation. *Pain* 1999, S6: S45-S53.
12. Feria M. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona, MCR 1995: 27-40.
13. Fusco BM, Giacobozzo M. Peppers and pain. The promise of capsaicin. *Drugs* 1997; Jun 53(6): 909-14.
14. Hagelberg N, Martikainen I, Mansikka H, Hinkka S, Nagren K, Hietala J, Scheinin H, Pertovaara A. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 2002; Sep 99(1-2): 273.
15. Harkins SW, Price DD, Roy A, Itskovich VV, Fei DY. Somatosensory evoked potentials associated with thermal activation of type II Adelta mechanoreceptive afferents. *Int J Neurosci* 2000; Sep-Oct 104(1-4): 93-111.
16. Hudson AJ. Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 2000; Feb 27(1): 2-16.
17. Jones SL, Gebhart GF. Characterization of coeruleospinal inhibition of the nociceptive tail-flick reflex in the rat: mediation by spinal alpha-2 adrenoreceptors. *Brain Res* 1986; 364: 315-30.
18. Juan H. Prostaglandins as modulators of pain. *Gen Pharmacol* 1978; 9(6): 403-9.
19. Lenz FA, Lee JI, Garonzik IM, Rowland LH, Dougherty PM, Hua SE. Plasticity of pain-related neuronal activity in the human thalamus. *Prog Brain Res* 2000; 129: 259-73.
20. Lerma J. Receptores postsinápticos de neurotransmisores. *Rev. R.Acad.Cienc. Exact.Fis.Nat. (Esp)*. 91: N° 3-4, 271-277. 1997.
21. Lynn B. Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain* 1990; Apr 41(1): 61-9.
22. Meadows L, Chen Y, Powell A, Clare J, Ragsdale D. Functional modulation of human brain Na(v)1.3 sodium channels, expressed in mammalian cells, by auxiliary beta1, beta2 and beta3 subunits. *Neuroscience* 2002; 114(3): 745.
23. Meldrum B. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *J Nutr* 130: 1007s-1015s. 2000
24. Melzack R, Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci* 2001; Mar 933: 157-74.
25. Mense S. Basic neurobiologic mechanisms of pain and analgesia. *Am J Med* 1983; Nov 14; 75(5A): 4-14.
26. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms.
27. Merskey H. Task Force on Taxonomy. IASP 1994
28. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; Apr 66(6): 355-474.
29. Misery L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). *Pathol Biol (Paris)* 1996; Dec 44(10): 867-74.
30. Moore KA, Baba H, Woolf CJ. Synaptic transmission and plasticity in the superficial dorsal horn. *Prog Brain Res* 2000; 129: 63-80.
31. Morrison SF, Ernberger P, Milner TA, Callaway J, Gong A, and Reiss JA. A glutamate mechanism to the intermediolateral nucleus mediated sympathoexcitatory responses to stimulation of the rostral ventrolateral medulla. *Brain Res* 1989; 81: 159-169.
32. Otsuka M, Yanagisawa M. Pain and neurotransmitters. *Cell Mol Neurobiol* 1990; Sep 10(3): 293-302.
33. Perena MJ, Perena MF, Rodrigo Royo MD, Romera E. Neuroanatomía del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2000; 7 (Supl. II): 5-10.
34. Petersen-Zeitz KR, Basbaum A. Second messengers, the substantia gelatinosa and injury-induced persistent pain. *Pain* 1999, S6: S5-S12.
35. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002; Jun 25(6): 319-25.
36. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002; Apr 12(2): 195-204.
37. Regan JM, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000; Mar-Apr 7(2): 111-9. 11. Cross SA. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin Proc* 1994; Apr 69(4): 375-83.
38. Romera E, Perena MJ, Perena MF, Rodrigo Royo MD. Neurofisiología del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2000; 7 (Supl. II): 11-17.
39. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 2000; Nov 17(6): 592-603.
40. Snijdelaar DG, Dirksen R, Slappendel R, Crul BJ. Substance P. *Eur J Pain* 2000; 4(2): 121-35.
41. Vane JR. Prostaglandins as mediators of inflammation. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1976; 2: 791-801.
42. Walker K, Perkins M, Dray A. Kinins and kinin receptors in the nervous system. *Neurochem Int* 1995; Jan. 26(1): 1-16; discussion 17-26.
43. Wang QP, Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull* 1994; 34(6): 575-85.23.
44. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997; Jan 14(1): 2-31.
45. Zubrzycka M, Janecka A. Substance P: transmitter of nociception (Minireview). *Endocr Regul* 2000; Dec 34(4): 195-201.