

Tema de revisión

Bases fisiopatológicas del dolor

Physiopathological bases of the pain

Jaime Wilfredo Zegarra Piérola.^{1,2,3}

RESUMEN

El dolor es un signo de enfermedad y un motivo frecuente de consulta; se clasifica en agudo o crónico, nociceptivo o neuropático, y según la velocidad de conducción en rápido o lento. Los estímulos causantes del dolor son detectados por receptores nociceptores; los cuales son identificados como fibras C y fibras A δ .

El proceso neural de la transmisión del dolor comprende: La transducción; es el proceso por el cual el estímulo nociceptivo es convertido en señal eléctrica en los nociceptores. La transmisión; es el proceso por el cual los estímulos nociceptivos son referidos al asta dorsal de la medula espinal, donde se liberan los neurotransmisores del dolor: Glutamato, sustancia P, péptido relacionado al gen de la calcitonina. Seguidamente el estímulo cruza al lado contralateral de la medula espinal y viaja en el haz espinotálamico hasta el tálamo y luego a la corteza cerebral. La modulación; es el proceso por el cual la señal nociceptiva en el asta dorsal de la medula puede ser inhibida y modificada para los centros superiores del dolor. Los opiodes endógenos y exógenos dan lugar a un bloqueo indirecto de los canales de calcio y apertura de los canales de potasio, con hiperpolarización celular e inhibición de la liberación de mediadores del dolor. La activación del sistema neural descendente da lugar a la liberación de β endorfinas, encefalinas, dinorfinas; que alivian el dolor.

Palabras clave: nociceptores, transducción, transmisión, modulación, neurotransmisores, opiodes, hiperpolarización.

ABSTRACT

Pain is a sign of illness and a common complain that bring patients to a health care facility. It is classified in acute or chronic pain, nociceptive or neuropathic, and according to conduction velocity, fast or slowly. C and A δ - fibers respond to stimuli and produce the experience of pain, this defines them as nociceptors.

Central pathways of pain include: nociceptors respond to stimuli and produce the experience of pain when they are electrically stimulated (Transduction); axons of nociceptors enter the spinal cord via the dorsal root, where Glutamate and Substance P are released, spinal neurons send their axons to the contralateral thalamus (Transmission); the perceived intensity of pain can be modulated by brain circuits (Modulation). Pain inhibition is achieved by calcium channel blockage and open potassium channel by endogenous and exogenous opioids, due hyperpolarization of the cell and inhibition of pain mediators.

β endorphins, enkephalins and dinorphins are released due to activation of neural descending pathway causing pain relief.

Key words: nociceptors, transduction, transmission, modulation, neurotransmitters, opioids, hyperpolarization.

INTRODUCCIÓN

El dolor es un signo de enfermedad y es también el motivo que con mayor frecuencia lleva al paciente a consultar con el médico. La función del sistema de percepción es proteger al cuerpo y conservar la homeostasis; realiza esa función al detectar, localizar e identificar elementos nocivos para los tejidos¹

DEFINICIÓN

El dolor es descrito como una sensación no placentera asociada con una parte específica del cuerpo². Es producido por procesos que dañan o son capaces de dañar los tejidos.

CLASIFICACIÓN

El dolor puede clasificarse como agudo o crónico:

El dolor agudo, es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptores por una noxa. Apa-

rece por estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos; tiene una función de protección biológica. Los síntomas psicológicos son escasos.

El dolor crónico, no posee una función de protección, es persistente puede perpetuarse por tiempo prolongado después de una lesión, e incluso en ausencia de la misma. Suele ser refractario al tratamiento y se asocia a importantes síntomas psicológicos.

En función de los mecanismos fisiopatológicos, el dolor se diferencia en nociceptivo o neuropático:

El dolor nociceptivo, es consecuencia de una lesión somática o visceral.

El dolor neuropático, es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico.

Según anatomía: dolor somático, dolor visceral³, y según su rapidez de viaje en el sistema nervioso: dolor "rápido", dolor "lento"

1. Médico asistente de UCI Médica Hospital Nacional Cayetano Heredia

2. Profesor auxiliar de Medicina Universidad Peruana Cayetano Heredia

3. Unidad de Epidemiología Clínica Universidad Peruana Cayetano Heredia

NATURALEZA DEL DOLOR

Los estímulos causantes del dolor se llaman “noxas” y son detectados por receptores sensoriales específicos llamados “nociceptores”. Los nociceptores son identificados como fibras C y fibras A β ; responden selectivamente a estímulos. Dichos nociceptores son terminaciones nerviosas libres con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales con terminación en el asta dorsal de la medula espinal. Los nociceptores se encuentran en todo el cuerpo, pero están más extensamente localizados en: periostio, pared arterial, dientes, superficie articular, bóveda craneana⁴

El daño tisular causa la liberación de numerosos agentes químicos: leucotrienos, bradikinas, serotonina, histamina, iones potasio, ácidos, acetilcolina, tromboxanos, sustancia P y factor activante de plaquetas. Estos agentes son importantes factores en el desarrollo de dolor continuo después de una injuria aguda. Las prostaglandinas son mediadores locales o cofactores que aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas libres.

En la medula espinal los nociceptores liberan mensajes a través de la liberación de neurotransmisores del dolor: glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC)⁵⁻⁷

Los neurotransmisores del dolor activan la neurona de segundo orden vía los receptores correspondientes. Esta neurona cruza la medula espinal al lado contralateral, y viaja por el haz espinotalámico hasta alcanzar el tálamo. En el tálamo se activa la neurona de tercer orden, y viaja a la corteza somatosensorial, la cual percibe el dolor.

PROCESO NEURONAL DE LA SEÑAL DEL DOLOR

Transducción: proceso por el cual el estímulo nociceptivo es convertido en señal eléctrica en los nociceptores. Los nociceptores responden a diferentes noxas térmicas, mecánicas o químicas; pero no responden a estímulos no nociceptivos. La liberación periférica de neurotransmisores permite el clásico “axón reflejo”, el cual origina cambios periféricos que son reconocidos como indicadores de dolor: enrojecimiento, hinchazón, tersura.

El dolor resulta de la activación de los nociceptores periféricos por la liberación de neurotransmisores, y por la disminución del umbral de respuesta de las fibras nociceptivas. Cuando existe una injuria tisular los nociceptores “silentes” son reclutados, respondiendo posteriormente a una serie de estímulos⁸. Cuando los nociceptores son sensibilizados la respuesta puede ser más vigorosa dando lugar a hiperalgesia.

Los receptores opioides localizados en las terminaciones nerviosas periféricas, cuando son activados por opioides endógenos o exógenos inhiben el haz aferente; así por ejemplo la morfina actúa sobre el receptor opioide μ (receptores de la proteína G) que resulta en la apertura indirecta de los canales de potasio; dando lugar a una

carga negativa intracelular que hiperpolariza al nociceptor, resultando en una disminución de la actividad del nociceptor: analgesia.

Transmisión

Es el segundo estadio del proceso de la señal nociceptiva. La información de la periferie es transmitida a la medula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. La información es transmitida, a través de dos neuronas nociceptivas aferentes primarias:

Fibras C o nociceptores polimodales C; son no mielinizadas, de menos de 1,5 micras de diámetro, conducen a 0,5 2 m/segundo; representan el 80% de todos los nociceptores periféricos transmiten información nociceptiva mecánica, térmica, química.

Fibras A delta; son fibras mielinizadas delgadas, de 1 5 micras, conducen a 2 20 m/segundo; responden a estímulos mecánicos de alta intensidad, por lo cual son llamadas mecanoreceptores de umbral alto; algunas de estas fibras responden a estímulos térmicos⁹.

Los nociceptores aferentes transmiten la señal de la periferie a través de la liberación de neurotransmisores específicos que están asociados con el dolor: glutamato, sustancia P. El glutamato es el neurotransmisor más importante, que interacciona con los receptores aminoácidos excitatorios: N metil D aspartato (NMDA) y no NMDA. La sustancia P, interactúa con los receptores dobles de la proteína G.

Las fibras nerviosas aferentes primarias en el asta dorsal espinal hacen sinapsis con la neurona de segundo orden. Dichas fibras viajan en el tracto de Lissauer el cual está localizado en la sustancia gris del asta dorsal espinal¹⁰; la misma está dividida anatómicamente en 6 capas o laminas (lamina I, II, III, IV, V, VI), cada una de las cuales recibe tipos específicos de fibras aferentes nerviosas.

El haz espinotalámico es la vía más importante para el ascenso de las señales aferentes del dolor de la médula espinal a la corteza; y se subdivide en: neoespinotalámico y paleoespinotalámico.

El haz neoespinotalámico, es la vía primaria de la señal del dolor rápido, discrimina los diferentes aspectos del dolor: localización, intensidad, duración¹¹. El haz paleoespinotalámico transmite el dolor lento, crónico; la percepción emocional no placentera viaja a través de esta vía; la sustancia P es el neurotransmisor más importante de la misma.

Las neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la medula espinal tienen la capacidad de cambiar su patrón de respuesta en circunstancias de descarga sostenida de las fibras aferentes: “sensibilización”. La sensibilización central contribuye al fenómeno de hiperalgesia y alodinia¹².

Interpretación cerebral

El tálamo inicia la interpretación de la mayoría de estímulos nociceptivos, los cuales siguen a la corteza cerebral. La

corteza involucrada en la interpretación de las sensaciones de dolor: corteza somatosensorial primaria, corteza somatosensorial secundaria, opérculo parietal, ínsula, corteza cingulada anterior, corteza *pre frontal*. La tomografía con emisión de positrones (PET), la resonancia magnética nuclear funcional (RMN), son técnicas que permiten detectar alteraciones en el flujo sanguíneo, que correlacionan con la actividad metabólica.

Modulación

Representa los cambios que ocurren en el sistema nervioso en respuesta a un estímulo nociceptivo, el mismo permite que la señal nociceptiva recibida en el asta dorsal de la medulaespinal sea selectivamente inhibida, de manera que la señal a los centros superiores es modificada.

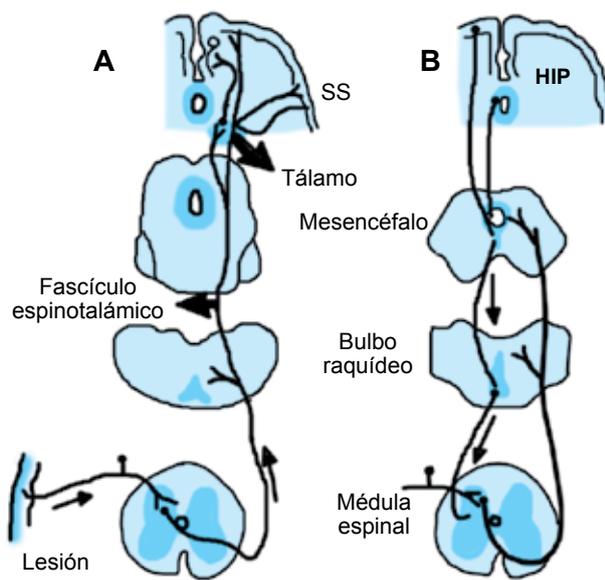


Figura 1: A) Transmisión del dolor, B) Modulación del dolor

El sistema de modulación endógena del dolor está conformado por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la médula espinal y tractos neurales descendentes; los cuales pueden inhibir la señal del dolor.

Opioides endógenos y exógenos pueden actuar en los terminales presinápticos de los nociceptores aferentes primarios vía receptor opioide mu a través de un bloqueo indirecto de los canales de calcio y apertura de los canales de potasio. La inhibición de la entrada de calcio en los terminales presinápticos y la salida de potasio resulta en hiperpolarización con inhibición de la liberación de neurotransmisores del dolor, por lo tanto en analgesia.

La activación del sistema neural descendente cortical involucra la liberación de neurotransmisores: beta endorfinas, encefalinas, dinorfinas¹³. Estos péptidos alivian el dolor incluso en situaciones de estrés.

Sistema modulador descendente

La activación del sistema descendente por las endorfinas ocurre a través de receptores específicos: opioides. Dicho

sistema se activa alrededor de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. Estas neuronas se proyectan a la formación reticular medular y al locus ceruleus; donde se produce serotonina y norepinefrina respectivamente. Las fibras descendentes luego se proyectan hasta el funiculus dorsolateral del asta dorsal de la médula espinal, para la sinapsis con la neurona aferente primaria.

Las neuronas moduladoras descendentes del dolor tienen las siguientes funciones:

Liberan neurotransmisores en la médula espinal: serotonina, norepinefrina.

Activan interneuronas que liberan opioides en el asta dorsal espinal.

La liberación de serotonina y norepinefrina, origina:

Inhibición de la liberación de transmisores del dolor en las señales aferentes nociceptivas.

Inhibición del segundo orden celular en la transmisión del dolor¹⁴.

La administración de opioides da lugar a:

Activación de los receptores opioides en el mesencéfalo.

Activación de los receptores opioides en las células de segundo orden transmisoras de dolor; previniendo la transmisión ascendente de la señal del dolor.

Activación de los receptores opioides en los terminales centrales de las fibras C en la médula espinal, previniendo la liberación de neurotransmisores del dolor.

Activación de los receptores opiodes en la periferie para inhibir la activación los nociceptores e inhibir las células que liberan mediadores inflamatorios.

MECANISMO INTRACELULAR DE LA ANALGESIA OPIOIDE

Se han identificado genes que codifican los tres receptores de los opioides: mu, delta, kappa. Los tres receptores pertenecen a la familia de receptores pares de la proteína G; la cual tiene tres subunidades: alpha, beta, gamma. Los agonistas opioides dan lugar a la activación intracelular de la proteína G.

La activación de los receptores opioides por un opioide resulta en una activación de la subunidad G α i e inhibición de la enzima adenilato ciclasa, con lo cual disminuye significativamente los niveles basales intracelulares del AMPc. Los receptores opioides localizados en los terminales presinápticos de las fibras nociceptivas C y fibras A δ , cuando son activadas por un agonista opioide, indirectamente inhibe el voltaje dependiente de los canales de calcio a través de la disminución del AMPc, bloqueando así la liberación de neurotransmisores tales como glutamato, sustancia P, lo cual resulta en analgesia.

A través de los receptores opioides, la subunidad $\beta\gamma$ de la proteína G abre los canales de potasio, lo cual resulta en una disminución de su gradiente de concentración, con carga negativa intracelular. Este mecanismo da lugar a hiperpolarización, la cual disminuye la excitabilidad celular dando lugar a atenuación de la transmisión neuronal¹⁵.

DOLOR CRÓNICO

Es de origen inflamatorio o neuropático, y se caracteriza por un realce de la sensación del dolor a los estímulos nociceptivos: hiperalgesia; y la percepción nueva de un estímulo normalmente inocua como muy dolorosa: alodinia.

El estado de dolor crónico depende de la sensibilización de la medula espinal, la activación de las vías nociceptivas que se proyectan a la medula y mesencéfalo; y de la activación de los sistemas facilitadores descendentes del dolor, que es esencial en el mantenimiento del estado sensibilizado de la medula espinal.

La sensibilización espinal es el resultado directo del incremento de las descargas aferentes primarias dentro de la medula espinal, lo cual mantiene el estado de excitación. La injuria de los nervios y la estimulación mecánica dan lugar a sensaciones con rango de disestesias menores a dolor intenso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Todd W. Vanderah, PhD. Pathophysiology of Pain. *Med Clin N Am* 91 (2007) 1 12
2. Melzack R, Katz J. Pain assessment in adult patients. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 5th edition. Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.p. 291304.
3. Walter Allen Fink Jr, DO, FAAEM, FACEP. The Pathophysiology of Acute Pain. *Emerg Med Clin N Am* 23 (2005) 277284
4. Guyton AC. Somatic sensations. II. Pain, headache, and thermal sensations. In: Guyton AC, editor. *Textbook of medical physiology*. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 520.
5. Jeftinija S, Jeftinija K, Liu F, et al. Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons in vitro. *Neurosci Lett* 1991; 125: 1914.
6. Lawson SN, Crepps BA, Perl ER. Relationship of substance p to afferent characteristics of dorsal root ganglion neurons in guinea-pigs. *J Physiol* 1997; 505: 17791.
7. Lawson SN, Crepps BA, Perl ER. Calcitonin gene related peptide immunoreactivity and afferent receptive properties of dorsal root ganglion neurons in guinea-pigs. *J Physiol* 2002; 540:9891002.
8. Meyer RA, Davis KD, Cohen RH, et al. Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. *Brain Res* 1991; 561: 25261.

- 9 Meyer RA, Matthias R, Campbell JN, et al. Periphernal mechanisms of cutaneous nociception. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 5th edition. Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 334.
- 10 Bez14 eu P, Rice AS. Applied physiology of nociception. In: Pevbotham DJ, Macintyre PE, editors. *Clinical Management of Acute Pain*. New York: Arnold Publishers; 2003. p. 414.
- 10.Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Loser JD, Butler SH, Champion CR, et al, editors. *Bonica's management of pain*. 3rd edition. Philadelphia: Lippencott Williams and Wilkins; 2001. p. 84122.
- 12 . LaMotte RH, Shain CN, Simmone DA, et al. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991; 66:190211.
- 13 . Fields HL, Levine JD. Placebo analgesia role for endorphins? *Trends Neurosci* 1984; 7: 2713.
13. Fields HL, HeinricherMM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 21945.
14. Jordan B, Devi LA. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J Anaesth* 1998; 81: 129.

CORRESPONDENCIA

Jaime Wilfredo Zegarra Piérola

jzegarra@upch.edu.pe