

Bases Neuroanatomofuncionales para el Estudio del Dolor

Autor:

Dr. José Luis Gutiérrez García

Subjefe de la Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital General de México. Médico Anestesiólogo adscrito al Hospital de Gineco Obstetricia Tlatelolco, IMSS. Ex-Presidente de la AMAL: 1999. Coordinador del Comité Científico AMAL: 2002.

“El dolor severo es un mundo destructor”

Elaine Scarry



El reciente interés de los médicos por aliviar uno de los síntomas más conocidos desde la antigüedad, el dolor, ha desencadenado un torrente de información acerca de los posibles mecanismos anatómo-funcionales involucrados en la génesis del mismo, con lo cual se pretende lograr una mejor comprensión de los síndromes dolorosos y, por lo tanto, establecer tratamientos más racionales y eficaces.

El dolor, tal como lo define la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor), por sus siglas en inglés, *“es una experiencia sensorial y emocional desagradable que ocurre como respuesta a un daño tisular actual o potencial”*.³ Así, el dolor es un síntoma subjetivo que puede tener dos papeles relevantes en la fisiología del ser humano; el primero de ellos se refiere a la participación de dicho síntoma como mecanismo de alarma, que alerta al individuo acerca de la existencia de un daño tisular ocasionado por un estímulo agresor (dolor nociceptivo). El otro papel se refiere al hecho de que el dolor puede convertirse en la enfermedad propiamente dicha, es decir, un cuadro doloroso menospreciado o insuficientemente tratado puede determinar la presencia de un síndrome doloroso crónico, generalmente refractario a los tratamientos convencionales (dolor patológico).

Cualquier intento por entender los numerosos cuadros de dolor agudo y crónico que suelen observarse en la práctica médica diaria, resultaría vano si antes no se tiene una visión pormenorizada de las diferentes estructuras que participan en la captación, conducción e integración de los estímulos dolorosos dentro del sistema nervioso ➔

Bibliografía

1. Ballantine J. Neural Basis of Pain. The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management, second edition. Lippincott Williams & Wilkins ed 2000. Pp 3-18.
2. Benzon HT, Raja SN, Borsoo KD. Pain and the Neurochemistry of Somatosensory Processing. Essentials of Pain Medicine. Churchill Livingstone ed 1999. Pp 7-9.
3. Bonica JJ. Anatomic and Physiologic basis of Nociception and Pain. The management of Pain. Lea & Febiger Philadelphia. London ed 1990. Pp 28-94.
4. Giedds HL. Pain Pathways in the Central Nervous System. McGraw-Hill ed 1989. Pp 13-37.
5. Soikin LS, Wallace MS. Pain Control in the preoperative. Ed. Surgical Clinics of North America 1999; 79 (2): Pp 213-225.
6. Wall P, Melzack R. The dorsal horn State dependent Sensory processing and the generation of pain. Textbook of Pain. Third edition Charchill Livingstone ed 1994; Pp 101-110.

(SN). Por ello, es importante conocer las estructuras periféricas y centrales, responsables de la percepción dolorosa, también conocida como **nocicepción**.

Nociceptores

Aunque en algunos casos puede resultar confuso, el término nociceptor hace referencia a las terminaciones nerviosas libres de las fibras aferentes primarias que responden a estímulos potencialmente dañinos y dolorosos. Las terminaciones nerviosas libres contienen receptores capaces de captar estímulos químicos, mecánicos y térmicos, para posteriormente realizar una función específica del SN conocida como transducción; ésta es la capacidad de la fibra nerviosa para convertir una energía en otra. De modo que un estímulo químico o mecánico es convertido en energía eléctrica, la cual es necesaria para que el SN interprete dichos mensajes. También hay otra función denominada **transmisión**, que no es más que la conducción del estímulo por las diferentes vías nerviosas hasta su destino final, la corteza cerebral.

Los nociceptores se localizan en una amplia variedad de tejidos, en estructuras somáticas y viscerales, incluyendo la córnea, la pulpa dentaria, músculos, articulaciones, sistema respiratorio, cardiovascular, digestivo, urinario, meninges y, desde luego, en la piel. Se pueden dividir de acuerdo a tres criterios: grado de mielinización, tipos de estimulación que evocan una respuesta y características de la respuesta. Usando el criterio de grado de mielinización, lo cual se relaciona con la velocidad de conducción, los nociceptores pueden dividirse en dos clases: fibras A delta^{1,3} que son poco mielinizadas y conducen estímulos a velocidades de 2 a 30 mts/seg. Las fibras C son no mielinizadas y conducen a velocidades de menos de 2 mts/seg (Cuadro I). Ambos tipos de fibras poste-

riormente pueden ser subdivididas de acuerdo al estímulo que conducen.

Como se mencionó, estas fibras pueden responder a estímulos mecánicos, químicos y térmicos (calor y frío) o a la combinación de ellos (polimodal). Por ejemplo, las fibras receptoras C, mecano-térmicas, responden a estímulos mecánicos y térmicos moderados (41 a 49 °C), tienen una velocidad de conducción lenta, son llamadas fibras polimodales y constituyen la mayoría de las fibras aferentes nociceptivas. Las fibras receptoras mecano-térmicas A delta se dividen en dos subtipos: los receptores Tipo I,^{1,5} que tienen un umbral alto al calor (> 53 °C), conducen a velocidades relativamente altas (30-50 mts/seg) y registran sensación dolorosa durante estímulos térmicos intensos. Los receptores Tipo II^{1,5} tienen un bajo umbral al calor y conducen a velocidades lentas (15 mts/seg). También hay algunas fibras A delta y C, las cuales son mecánicamente insensibles, pero responden al calor, al frío y a una variedad de químicos como la bradicinina, iones de hidrógeno, serotonina, histamina, ácido araquidónico y prostaglandinas.¹

Fibras Aferentes Primarias

Los impulsos nerviosos que se originan de las terminaciones libres de los nociceptores, son transmitidos vía aferentes primarias a la médula espinal o por los nervios craneales al tallo cerebral si provienen de la cabeza o el cuello.^{2,3}

La mayoría de las aferentes primarias que inervan tejidos por debajo del nivel de la cabeza, tiene sus cuerpos celulares localizados en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) de los nervios espinales. Las fibras aferentes primarias de los nervios craneales V, VII, IX y X (nervios sensitivos craneales) presentan sus cuerpos celulares en sus respectivos ganglios sensoriales.

Por otro lado, casi la totalidad de los nociceptores son fibras "C", y el 80-90 por ciento de ellas responde al influjo nociceptivo.¹ Las diferencias en las velocidades de conducción y la respuesta característica de las fibras "A" delta y "C" pueden explicar la típica experiencia subjetiva dolorosa, asociada al estímulo nociceptivo. De este modo, una experiencia dolorosa puede estar integrada por un primer

evento conocido como primer dolor (también llamado epicrítico),³ el cual es rápido, bien localizado y de tipo piquete, conducido básicamente por fibras "A" delta. Posteriormente ocurrirá un segundo fenómeno denominado segundo dolor (o protopático),³ que se percibe como ardoroso y difuso; las fibras tipo "C" son las responsables de dicha sensación. Las fibras nociceptivas aferentes viscerales (A delta y C) viajan con fibras simpáticas y parasimpáticas, y sus cuerpos celulares se encuentran en el GRD. Los músculos también son inervados tanto por fibras A delta como por las C; curiosamente, el dolor muscular parece ser limitado al de tipo calambre.^{1,3}

Sinapsis en el Asta Dorsal y Mediadores Bioquímicos

Las aferentes primarias entran en la médula espinal vía tracto de Lissauer, para posteriormente establecer sinapsis con las neuronas del asta dorsal (Figura I).⁴ El tracto de Lissauer

está formado básicamente por aferentes primarias "A" delta y "C". Una vez que entran al asta dorsal, las aferentes primarias recorren hacia arriba o hacia abajo uno o dos segmentos antes de hacer sinapsis con las neuronas de segundo orden del asta dorsal.

Las neuronas del asta dorsal pueden ser un punto de donde la información nociceptiva es conducida a centros cerebrales superiores o de donde ésta puede ser suprimida por mecanismos inhibitorios descendentes, provenientes de regiones subcorticales altamente especializadas.^{1,3,5,6} La respuesta de las neuronas del asta dorsal puede cambiar como resultado de aferencias nociceptivas previas, particularmente si dichos estímulos son repetitivos (sensibilización central).^{1,3,5}

La sustancia gris de la médula espinal se divide en 10 láminas denominadas láminas de Rexed, de la I a X, de acuerdo a la organización histológica de los numerosos tipos de cuerpos celulares. De la lámina I a la VI forman el asta ➔

Cuadro I. Clasificación de Fibras en los Nervios Periféricos

Grupo de Fibras	Inervación	Diámetro (micras)	Velocidad de Conducción (m/seg)
A-alfa	Fibra motora para el músculo esquelético.	15	100
A-beta	Fibras aferentes para tacto y presión.	8	50
A-gamma	Fibra motora	6	20
A-delta	Mecanorreceptores	< 3	15
	Nociceptores		
	Termorreceptores		
B	Preganglionares Simpáticas	3	7
C	Mecanorreceptores	1	1
	Nociceptores		
	Termorreceptores		
	Postganglionares simpáticas		

Fuente: Bases anatómicas y fisiológicas de la nocicepción y dolor. JJ Bonica, ed. The management of pain, 2a. Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:31 (modificado del original).

dorsal. La mayoría de la información nociceptiva converge en la lámina I (zona marginal), lámina II (sustancia gelatinosa) y la lámina V (rango dinámico amplio); esta zona resulta particularmente interesante, debido a que dichas células responden a un rango de estímulos que van de los inocuos a los nocivos, es decir, pueden integrar información proveniente de fibras A beta, que conducen sólo información no nociceptiva, así como también de fibras A delta y C. Sus campos de recepción son grandes y la convergencia de estímulos que ocurre en ellas es crítica para la codificación de la intensidad de los estímulos.^{3,5,6}

Los mecanorreceptores cutáneos A delta realizan relevos en las láminas I, II y V; los mecanorreceptores viscerales A delta lo hacen en las láminas I y V; los nociceptores

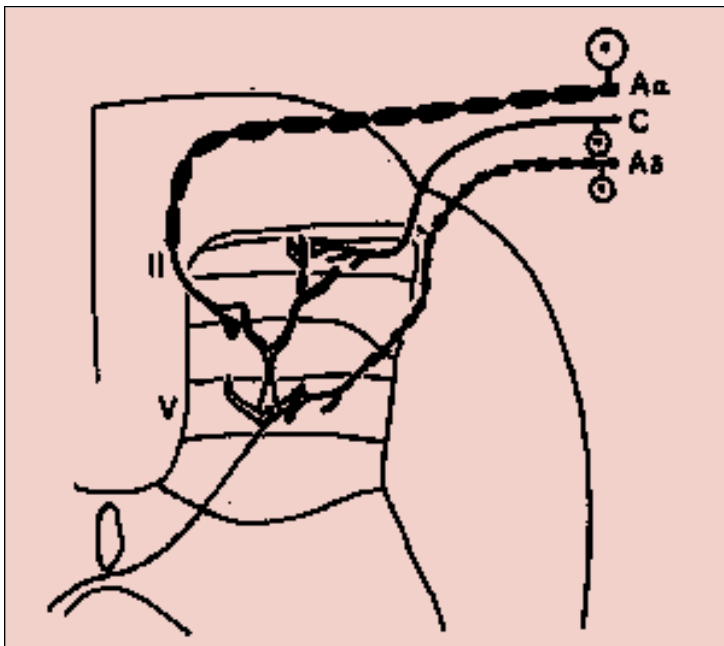


Figura 1. Aferencia de fibras nociceptoras y no nociceptoras, en su sinapsis con las neuronas de las láminas I, II y V de Rexed.

Fuente: PAIN. HL. Fields. McGraw-Hill ed. 1989:55 (modificada del original)

cutáneos C llegan a las láminas I y II, mientras que los nociceptores viscerales C llegan a muchas láminas incluyendo: I, II, IV, V y X.^{1,3,5} En este sentido, hacia 1969 Melzack y Wall formularon la teoría conocida como "Teoría de la compuerta", la cual establecía

que en la lámina II de Rexed se situaba una compuerta capaz de abrirse o cerrarse al paso de estímulos nociceptivos, permitiendo con ello que la información alcanzara regiones elevadas del sistema nervioso central, o bien, que dichos estímulos fueran bloqueados o modulados.

Actualmente, tal teoría ha sufrido modificaciones, ya que por sí sola no explicaba suficientemente algunos síndromes dolorosos.

Mediadores Bioquímicos

Numerosos neurotransmisores y otros mediadores bioquímicos son liberados en el asta dorsal por tres fuentes principales:^{1,3,5}

- a. Fibras aferentes primarias
- b. Interneuronas
- c. Sistema de fibras descendentes

La neuroquímica del asta dorsal es complicada y existen diferencias cualitativas entre la farmacología del dolor agudo y la que facilita los estados de dolor asociados con estimulación nociva crónica. Los mediadores neuroquímicos se clasifican en excitatorios e inhibitorios, aunque muchos intervienen en funciones mixtas complejas. Por ejemplo, la dinorfina puede ser inhibitoria o excitatoria dependiendo de las condiciones del sistema nervioso.

Neuromediadores Excitatorios ^{1,3,5}

- Aminoácidos excitatorios: glutamato y aspartato.
- Neuropeptidos: sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).
- Factor de crecimiento: factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Neuromediadores Inhibitorios

- Opiodes endógenos: Encefalinas y betaendorfinas.

- Ácido gamma-aminobutírico (GABA)
- Glicina

Las neuronas del asta dorsal contienen receptores específicos para las sustancias enlistadas, así como para otros muchos mediadores. De especial interés son los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA),^{1,2,5} los cuales están ampliamente distribuidos en el asta dorsal; se considera que esta clase de receptor puede generar y mantener los estados de dolor patológico. Otros receptores también implicados en el dolor, son los llamados receptores No NMDA o receptores AMPA (Ácido Alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoaxazol-4-propiónico),^{1,2,3,5} que, al ser estimulados por el glutamato y la sustancia "P", provocan la despolarización de la membrana neural en las astas dorsales, generando posteriormente la conducción del estímulo mediante las vías de conducción ascendente. Todo esto da como resultado final el dolor nociceptivo típico o dolor agudo.

Vías Nociceptoras Ascendentes

Las neuronas de segundo orden son aquellas que se proyectan a partir del asta dorsal, específicamente de las láminas I,II y V, para después integrar los tractos ascendentes neuroconductores de estímulos nociceptivos. Sus cuerpos celulares se hallan en la médula espinal (o en los núcleos de los nervios craneanos en la cabeza y el cuello). Los principales tractos ascendentes son: espinotalámico (ET), que se divide en dos porciones, el tracto espinotalámico ventral (ETV) y el lateral (ETL),^{1,3,5} siendo este último el aparentemente relacionado con una conducción más específica del dolor; una vez integradas, en su mayoría se decusan al lado contralateral, aunque algunas permanecen ipsilaterales. Posteriormente, dichas fibras se separan nuevamente, cons-

tituyendo un grupo medial y uno lateral; el grupo de fibras que se proyectan al tálamo lateral se origina de las láminas I,II y V para de ahí proyectarse a la corteza somatosensorial. De modo que a estas fibras se les atribuyen aspectos sensoriales y discriminativos del dolor.^{1,3}

Las neuronas que se proyectan al tálamo medial provienen de láminas más profundas como las VI y la IX.^{1,5} Las neuronas envían proyecciones colaterales a la formación reticular del tallo cerebral y del cerebro medio, así como a la sustancia gris periacueductal y al hipotálamo. Por lo tanto, estas fibras se involucran con respuestas reflejas autónomas, por ejemplo, el estado de despertamiento y los aspectos emocionales del dolor.¹

Otros tractos conocidos también por su participación en la conducción de estímulos dolorosos, son: espinorreticular, espinotectal, espinocervicotalámico y, más recientemente, el espinohipotálamico y el espino-pontoamigdalino. Por motivos de espacio, es imposible describir detalladamente dichos tractos. El recientemente descrito tracto espinohipotálamico está compuesto por fibras que viajan desde el asta dorsal al hipotálamo, y de ahí a zonas implicadas en funciones autonómicas como el sueño, apetito, regulación de la temperatura y respuesta al estrés. En efecto, la mayoría de las neuronas de este tracto (60 por ciento) se proyectan al hipotálamo contralateral, medial o lateral, por lo que -se piensa- desempeña un papel significativo en la respuesta autonómica neuroendócrina al estímulo doloroso, lo cual explicaría fenómenos como la dificultad para dormir en condiciones de dolor, particularmente si éste es crónico.¹

Por lo que respecta al dolor de cuello y cabeza, éste es conducido por varios nervios ➔

craneales, situación denominada genéricamente sistema trigémino (ST), que está formada por las tres divisiones del 5º par craneal (rama oftálmica, maxilar y mandibular), las cuales recogen información de toda la cara así como de la dura y los vasos de los 2/3 anteriores del cerebro.^{1,3,5,6} El ST tiene tres núcleos sensoriales encargados de recibir información del ganglio trigeminal (ganglio de Gasser): mesencefálico, principal y espinal.^{1,3,6} El espinal se divide en los sub núcleos oral, interpolar y caudal (también conocido como asta dorsal medular); este último se extiende caudalmente a la médula espinal (C3-C4).

Las axones de los cuerpos celulares del núcleo principal y del núcleo oral se proyectan ipsilateralmente, formando el tracto trigeminotalámico dorsal o, contralateralmente, el tracto trigeminotalámico ventral; ambos tractos terminan en el tálamo. El subnúcleo caudal contribuye también con los tractos trigeminotalámicos, pero envía además proyecciones al tálamo, a la formación reticular y al hipotálamo. En el sistema trigeminal participan otros pares craneales, por ejemplo, el VII, IX y X, los cuales pueden llevar información dolorosa de territorios como la lengua en su tercio posterior, úvula, faringe, piel auricular posterior y conducto auditivo externo, entre otros.

Integración Superior

La integración del dolor en centros cerebrales superiores es complejo y pobremente entendido, se incluye en las siguientes categorías:

- **Componente discriminativo:** Este elemento somatotópicamente específico involucra a la corteza sensorial primaria (S I) y la secundaria (S II), mismas que reciben información del complejo ventrobasal del tálamo. El nivel de integración permite al cerebro definir la

localización del estímulo doloroso.¹

- **Componente afectivo:** Involucra varias estructuras límbicas; particularmente la corteza del cíngulo, recibe información del núcleo parafascicular del tálamo para después proyectarse a varias regiones límbicas. La amígdala también está involucrada en la integración de estímulos nocivos.¹
- **El control motor y dolor:** Las áreas motoras suplementarias quizá estén implicadas en la integración de la respuesta motora al dolor.¹

Por último, se revisarán brevemente los mecanismos de inhibición o modulación de los estímulos nociceptivos. El mecanismo de modulación del dolor se fundamenta en la abreviación acerca de la respuesta neuronal ante la aplicación de estímulos dolorosos en animales descerebrados, situación en la que se aprecia un incremento en la actividad de dichas neuronas. Y, por otro lado, en la observación de que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal, producía mejoría del dolor en animales de experimentación, sin afectar otras capacidades sensoriales. Las principales áreas que participan en la modulación de los estímulos nocivos, incluyen la corteza somatosensorial, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, tectum lateral y núcleo magno del rafe.

Modulación del Dolor

Las fibras de dichas estructuras centrales descienden directamente o indirectamente (por ejemplo, la sustancia gris periacueductal envía fibras al rafe magno) vía fascículo dorso-lateral a la médula espinal y envía proyecciones a las láminas I y V.^{1,3} La activación del sistema analgésico descendente tiene un efecto directo sobre la integración y paso de la información nociceptiva a nivel del asta dor-

sal. El bloqueo del fascículo dorso-lateral (con frío o sección) incrementa la respuesta nociceptiva de las neuronas de segundo orden, posterior a la activación del estímulo doloroso.

Sistemas Descendente

El sistema descendente parece tener tres componentes funcionalmente interrelacionados:^{1,2,3,4} sistema de opioides endógenos, sistema nor-adrenérgico y sistema serotoninérgico.

Sistema de opioides: Está involucrado en la analgesia descendente. Los opioides precursores (pro-opiomelanocortina, pro-enkefalina y prodinorfina) y sus respectivos péptidos (beta-endorfina, met y leuencefalina y dinorfina), se encuentran presentes en la amígdala, el núcleo magno del rafe y el asta dorsal. Sus sitios de acción se hallan a nivel de los receptores opioides como mu, delta, sigma y kappa, los cuales están ampliamente distribuidos en todos los tejidos corporales.

Sistema nor-adrenérgico: Las neuronas nor-adrenérgicas se proyectan del Locus ceruleus y de otros grupos de células nor-adrenérgicas en la médula y el puente. Tales proyecciones se localizan en el fascículo dorso-lateral. La estimulación de esas áreas produce analgesia, y así lo demuestra la administración (directa o intratecal) de un agonista del receptor alfa 2 como la clonidina.^{1,5,6.}

Sistema serotoninérgico: Se sabe que muchas neuronas en el núcleo magno del rafe contienen serotonina (5 HT), mismas que mandan proyecciones a la médula espinal, vía el fascículo dorso lateral. El bloqueo farmacológico o lesional del núcleo magno del rafe puede reducir los efectos de la morfina, mientras que la administración 5 HT a la médula espinal produce analgesia.^{2,3}

Células “on” y “off ” (activación e inactivación): un componente de la Analgesia Descendente

Las células nociceptivas en el asta dorsal pueden ser activadas o inhibidas después de la estimulación de la sustancia gris periacueductal, por lo que es razonable considerar que existen centros cerebrales (tanto excitatorios como inhibitorios) que proporcionan un flujo descendente. Algunos tipos de neuronas involucradas en el control de la información nociceptiva residen en el núcleo del rafe magno; ahí existen neuronas llamadas células “on” o activadoras y células “off” o inhibitorias, dependiendo de su aparente función. Las células “on” son activas previas al reflejo de retirada post-nociceptivo, estimuladas por el influjo nocivo e inhibidas por la morfina; por lo tanto, facilitan la transmisión nociceptiva en el asta dorsal.

Las células “off” se encuentran activas previamente al reflejo de retirada post-nociceptivo, las cuales son inhibidas por el estímulo nocivo, sin embargo, se activan gracias a la estimulación eléctrica y a la morfina. Se ha postulado que los opioides actúan inhibiendo a las inter neuronas inhibitorias (gabaérgicas) que influyen sobre las células “off”; de esta manera, ellos producen un claro efecto excitatorio sobre esas células. Las células “off” inhiben la transmisión nociceptiva en el asta dorsal.¹

En conclusión, la neuroanatomía y la neuroquímica del dolor son extremadamente complejas dado lo extenso del territorio nervioso que habitualmente participa en las experiencias dolorosas. Asimismo, aún no se ha dilucidado la contribución directa o indirecta de células, estructuras y mediadores bioquímicos en los estados de reposo o de patología en el sistema nervioso durante los eventos de dolor agudo y crónico. **DOLOR**