

## Dolor agudo postoperatorio. Mecanismos neurofisiológicos

C. Bernal Bellido, M. Pérez Andres, A. Forastero, C. Serra Gómez, J. M. Alamo Martínez, F. Docobo Durantez

### Introducción

En los últimos años, hemos presenciado un notable avance en el conocimiento de los mecanismos neurofisiológicos que regulan el dolor, se han sintetizado nuevas moléculas y se han diseñado nuevas técnicas para su control. Sin embargo el 34% de los hospitales europeos no organiza regularmente cursos de formación sobre dolor postoperatorio. En España esta cifra se reduce al 13%, y sólo el 25% de los cirujanos y anestesiólogos encuestados dispone de protocolos escritos para su tratamiento. Estos son algunos de los resultados del estudio PATHOS, (Estudio Observacional sobre Terapia Analgésica Postoperatoria) en el que han participado 1.500 cirujanos y anestesiólogos de 700 hospitales europeos, y confirman que el abordaje del dolor postoperatorio en Europa sigue siendo insuficiente en algunos, entre ellos España. Este trabajo pretende ser una revisión del tema de mecanismos neurofisiológicos que intervienen en el dolor agudo postoperatorio.

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor («IASP»): «El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o descrita en términos de tal lesión».

La IASP define el dolor agudo como un dolor de reciente comienzo y duración probablemente limitada, que generalmente tiene una relación temporal y causal con una lesión o enfermedad. Esto lo distingue del dolor crónico, el cual se define como dolor que persiste a lo largo de periodos más allá del tiempo de cicatrización de la lesión, frecuentemente sin una causa claramente identificable<sup>1</sup>.

Al definir qué es el dolor debemos diferenciarlo de otro concepto íntimamente asociado, pero diferente, que es la nocicepción. La nocicepción es la recepción de señales en

el sistema nervioso central provocadas por la activación de unos receptores sensoriales especializados, denominados nociceptores, que proporcionan información sobre el daño tisular. El dolor, es además una experiencia sensorial (una percepción), por lo tanto, el dolor implica la abstracción y elaboración de las señales sensoriales, pero en mayor medida que otras percepciones, el dolor está muy influenciado por las emociones, el ambiente y la experiencia previa, de tal manera que es algo muy subjetivo<sup>2</sup>.

El dolor postoperatorio es un dolor agudo, principalmente nociceptivo, predecible en cuanto a duración (1-7 DÍAS) e intensidad (leve, moderada e intensa) aunque la vivencia subjetiva del dolor y los factores multivariantes que actúan sobre él, pueden modificar la respuesta al mismo. Aparece como consecuencia de una intervención quirúrgica en la que se lesionan distintas estructuras, por lo que la analgesia utilizada debe ser multimodal para actuar a distintos niveles en las vías de transmisión del dolor<sup>3</sup>.

Según aspectos temporales el dolor postoperatorio es un dolor agudo: duración menor a seis meses; relacionado con la lesión y desaparece durante el periodo de curación.

Según mecanismos neurofisiológicos el dolor postoperatorio es un dolor nociceptivo: somático o visceral. Se produce por la activación de los nociceptores. El dolor somático: Puede ser un dolor intenso, punzante o sordo, fijo y continuo; que se exagera con el movimiento y en ocasiones disminuye con el reposo. Está bien localizado y refleja la lesión subyacente.

El dolor visceral se debe a la distensión de un órgano hueco; suele ser mal localizado, profundo, constrictivo y en forma de calambres. Se relaciona con sensaciones autónomas, incluso náuseas, vómitos y diaforesis.

### Fisiología del dolor

La percepción del dolor incluye múltiples mecanismos que interactúan entre sí:

El dolor agudo comienza con el estímulo de receptores sensoriales, **los nociceptores**, existentes en la piel o en los

---

Correspondencia: Carmen Bernal Bellido. Servicio de Cirugía General. Hospital universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot s/n. Sevilla. e-mail: cbernalb@hotmail.com; jmalamom@terra.es

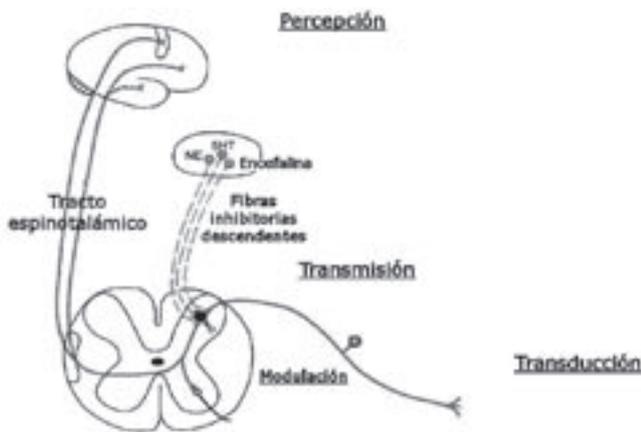


Figura 1. Procesamiento y modulación de la información nociceptiva.

órganos internos. Estos receptores se activan ante estímulos que ocasionan daño corporal como calor intenso, presión extrema, pinchazos, estímulos químicos, etcétera, no se activan espontáneamente pudiendo sensibilizarse por estímulos químicos endógenos. A esta activación se le conoce como **Transducción**: proceso por el cual un estímulo nocivo se transforma en estímulo eléctrico.

Determinadas fibras nerviosas transmiten la información procedente de los nociceptores hasta la médula espinal: las fibras A-delta, son más rápidas y parecen ser responsables de la sensación aguda del dolor; y las fibras C, más lentas, que se asocian a la sensación molesta de dolor, a este fenómeno se le conoce como **Conducción**: paso del estímulo resultante desde la periferia a la médula espinal;

En la médula espinal esos mensajes procedentes de los nociceptores pueden ser modulados, positiva o negativamente, en intensidad, por otros nervios que facilitan el transporte de la señal hasta lugares específicos del cerebro; conocido este proceso como, **transmisión** o **transferencia sináptica del impulso a las neuronas de la lámina específica del asta dorsal**.

**Percepción**: proceso final integrador del que surge la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor. Ciertas zonas del cerebro caracterizan y localizan el origen del dolor, mientras que otras asimilan e integran la información ocasionando la sensación emocional conocida como dolor. Algunas partes del cerebro que procesan los mensajes de dolor pueden sintetizar sustancias químicas conocidas como endorfinas, de efectos placenteros.

Y, desde el cerebro pueden descender fibras nerviosas largas hasta las zonas de la médula espinal donde se originó la señal dolorosa liberando neurotransmisores conocidos como encefalinas que disminuyen la sensación de dolor.

## Sistema nociceptor periférico

Se asume de forma general que no existe una estructura histológica específica que actúe como un receptor nociceptivo y que los mensajes nociceptivos nacen de la activación de

las arborizaciones terminales libres no-mielinizadas que se encuentran en los tejidos de la piel, músculo, articulaciones y ciertas estructuras viscerales.

Los nervios periféricos están formados por grupos de fibras nerviosas:

**Fibras A y** : vaina de mielina amplia; transmisión impulso nervioso rápido.

**Fibras A** : vaina de mielina estrecha transmisión impulso a velocidad media.

**Fibras C**: no mielinizadas con transmisión de impulso lenta.

Las fibras A y las fibras C son las que se encuentran implicadas en la transmisión nociceptiva, consideradas neuronas de primer orden. Son neuronas bipolares con el soma en los ganglios dorsales de los nervios periféricos y una prolongación que penetra en el asta posterior de la médula.

Se conocen varios tipos de nociceptores:

**Mecanorreceptores A de umbral alto (HTMs)**: Responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico con umbrales mucho más altos que los mecanorreceptores de bajo umbral (relacionados estos últimos con el sentido del tacto). Se distribuyen en la piel.

**Nociceptores A mecano-térmicos (MMTNs)**: Responden a estímulos nocivos y de lesión térmica por calor.

**Nociceptores polimodales C (CPNs)**: Responden a gran variedad de estímulos nocivos mecánicos, térmicos, químicos o por sustancias algógenas producto de la lesión tisular (bradiquinina, histamina, iones potasio, etc.) se localizan en la piel.

**Nociceptores silentes**: normalmente no pueden ser activados y se vuelven excitables bajo circunstancias patológicas tales como la inflamación; se han descrito en piel y tejidos de algunas vísceras.

En resumen los nociceptores pueden dividirse en dos grupos: los que responden a estímulos térmicos y mecánicos, que transmiten la señal a través de fibras miélicas A ; y los receptores polimodales, que responden a la presión, temperatura, estímulos químicos u otro tipo de estímulos y transmiten la señal a través de fibras amielínicas C.

## Mediadores inflamatorios del dolor

La lesión de los tejidos producida por enfermedad, cirugía, inflamación, etc., produce la liberación por parte de diferentes células (plaquetas, fibroblastos, leucocitos, macrófagos y mastocitos) de algógenos, que son sustancias químicas que rodean a los nociceptores y son capaces de estimularlos.

Son muchas las sustancias que actúan modulando la actividad de los nociceptores e interaccionan entre ellas. Por lo que, la modulación de sólo una de estas sustancias no es suficiente para alterar el nivel de dolor en la periferia. Las más importantes:

**ü -protones (H+, K+)** Se han descubierto una familia de canales iónicos que se activan al aumentar la acidez del entorno (disminución del pH)<sup>4,5</sup>. Se expresan en neuronas sensoriales de pequeño diámetro, convirtiéndoles en candidatos mediadores de la hiperalgesia en los tejidos inflamados y mal regados que se vuelven acidóticos<sup>6</sup>.

Activan los nociceptores (no se sabe si al aumentar la permeabilidad de la membrana o actuando sobre los receptores específicos) y aumentan los efectos de otros mediadores.

- ü -ATP Despolariza las neuronas sensoriales y su liberación en el tejido dañado puede aumentar la activación de los nociceptores<sup>7</sup>

- ü -Kininas (bradiquinina) Con efectos proinflamatorios como: liberación de prostanooides, citoquinas y radicales libres desde gran variedad de células; estimulación de las neuronas simpáticas postganglionares que afectan el calibre de los vasos; degranulación de los mastocitos con liberación de histamina que estimula otros mediadores.

- ü -Prostanooides biosintetizados a partir de ácidos grasos esenciales no saturados, como el ácido araquidónico, precursor de leucotrienos y tromboxano. Tienen un papel muy importante en la sensibilización de los receptores a otras sustancias. Aumenta la conductancia de la membrana al Na<sup>+</sup> y a través de la liberación de sustancia P (SP) sensibiliza las neuronas reduce su umbral de activación y aumenta su respuesta a otros estímulos.

- ü ROS (especies oxígeno reactivas) no activan los nociceptores, aunque sí aumentan los efectos de otros mediadores (bradiquinina, prostaglandina E2).

- ü Serotonina. Procede de la agregación plaquetaria y degranulación de los mastocitos. Activa las neuronas sensoriales al aumentar la permeabilidad al Na<sup>+</sup> a través de la activación de los receptores 5-HT y disminuye la permeabilidad al K<sup>+</sup>, además sensibiliza los nociceptores disminuyendo su umbral de activación al calor y presión.

- ü Histamina. Produce vasodilatación, extravasación plasmática y edema, con la consiguiente liberación de otros alógenos (BK, serotonina). Proviene de la degranulación de los mastocitos activada por la sustancia P, interleukinas y el *nerve grow factor* (NGF), plaquetas y basófilos.

- ü Sustancias neurogénicas. Las neuroquininas, sustancia P (SP) y neuroquinina-A (NKA) contribuyen a la inflamación neurogénica e hiperalgesia en la periferia y a los cambios en la excitabilidad del asta dorsal de la médula asociadas con la transmisión de las señales de dolor.

- ü Las citoquinas (interleuquinas, interferón y FNT –factor de necrosis tumoral–) también relacionadas con la hiperalgesia indirectamente a través de varios mecanismos: liberación de prostanooides, expresión de *nerve grow factor* (NGF) o receptores bradiquinina.

- ü El *nerve grow factor* (NGF) tiene un papel clave no sólo en el desarrollo de las neuronas sensitivas y autonómicas, sino también en el proceso de nocicepción. Este factor, el cual es regulado al alza por el proceso inflamatorio, es producido en la periferia por los fibroblastos y las células de Schwann y actúa aumentando la excitabilidad de los nociceptores contribuyendo a la hiperalgesia.

Otras sustancias moduladoras descritas de la transmisión nociceptiva periférica son Noradrenalina (NE), y el Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos tienen un papel causal en el dolor asociado a inflamación, traumatismo, tumores, isquemia y en gran variedad de condiciones patológicas.

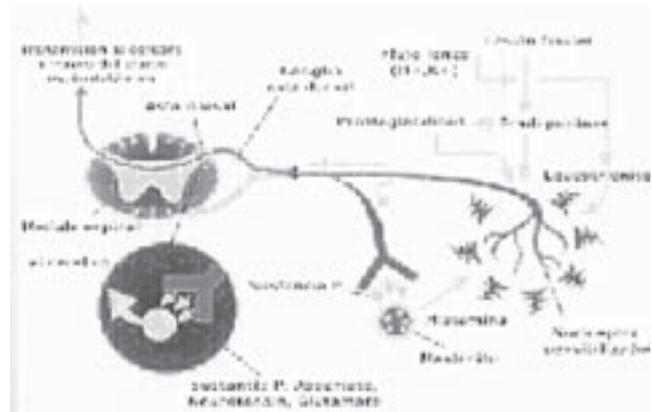


Figura 2. Neuroquímica del dolor

## Sensibilización periférica

Normalmente cuando las fibras aferentes C y A son activadas por un estímulo breve de gran intensidad, que produce escaso daño tisular, se produce dolor transitorio que sirve como alarma fisiológica. Sin embargo, durante la inflamación producida por lesión (cirugía), las fibras aferentes son activadas por estímulos de menor intensidad y el dolor que se produce difiere en calidad y puede ser más persistente. Aunque con la estimulación repetitiva, la mayoría de los órganos sensoriales se fatigan y responden cada vez menos, se ha demostrado que las fibras C polimodales involucradas en la nocicepción muestran la respuesta opuesta. Con la estimulación repetitiva, las fibras nerviosas terminales exhiben una sensibilidad aumentada, menor umbral de activación y una respuesta aumentada y de mayor duración a un estímulo dado e incluso actividad espontánea. Este fenómeno es el llamado *sensibilización periférica*.

En ciertas condiciones patológicas el dolor es desencadenado en forma exagerada por estímulos nociceptivos de baja intensidad, es el fenómeno clásico de hiperalgesia descrito inicialmente por Lewis<sup>8</sup>, en el cual el punto de partida puede incluir el tejido lesionado (hiperalgesia primaria), y puede involucrar los tejidos sanos adyacentes (hiperalgesia secundaria). Esta hiperalgesia tiene como substrato fisiológico el fenómeno de sensibilización de nociceptores polimodales. El mensaje generado por los nociceptores periféricos es amplificado por las sustancias liberadas en el foco inflamatorio.

## Aferentes nociceptivos Primarios

El impulso neural originado desde los nociceptores se transmite a través de los nervios periféricos a la médula espinal las fibras implicadas son las A y C consideradas neuronas de primer orden con el soma en los ganglios dorsales de los nervios periféricos y una prolongación central que penetra en el asta posterior de la médula. Las fibras aferentes primarias procedentes de la cabeza tienen el soma en el ganglio sensorial V, VII, IX y X<sup>9</sup>.

## Médula espinal

### a) Neuronas del asta dorsal

El origen de la sensación dolorosa no puede explicarse sólo mediante las propiedades de los nociceptores periféricos, aunque ya desde comienzos de este siglo Sherrington<sup>10</sup> había sugerido la existencia de «nociceptores» que jugarían el rol de sistema de alarma capaz de detectar los estímulos potencialmente nocivos<sup>11</sup>. Hoy en día se sabe que la liberación de neurotransmisores nociceptivos desde estas fibras aferentes primarias activan las neuronas de segundo orden del asta dorsal de la médula y estas produce respuestas espinales reflejas así como la activación de los tractos ascendentes, los cuales transmiten la información nociceptiva a centros superiores o es inhibida por sistemas descendentes.

La clasificación anatómica de la sustancia gris de la médula espinal en 10 regiones o láminas organizadas en columnas y que se extienden a lo largo de la toda la médula espinal puede resumirse en:

- I a V: corresponden al asta posterior.
- VI y VII: zona intermedia.
- VIII y IX: asta anterior.
- X: zona peripendimaria.

Los impulsos nociceptivos son transmitidos hasta el asta posterior de la médula espinal concretamente a:

— La lámina I también se llama *zona marginal de Waldeyer* porque son características entre otros tipos celulares *las grandes células de Waldeyer*, las dendritas de estas neuronas se distribuyen a lo largo de la superficie del asta dorsal y son consideradas de importancia para la nocicepción. Muchas neuronas de la lámina I tiene axones que se proyectan a los sitios supraespinales (tálamo, cerebelo, tronco cerebral).

— La lámina II o *gelatinosa de Rolando* se compone de pequeñas neuronas densamente compactadas (células gelatinosas). Reciben aferencias primarias de las fibras no mielinizadas finas y se consideran muy importantes en el procesamiento de las señales nociceptivas.

— Las láminas V forman la base del asta dorsal y también muestran una mezcla de neuronas que enlazan con axones en el haz espinotalámico y probablemente cumplan un papel en la transmisión de la información nociceptiva a los sitios supraespinales.

El asta dorsal contiene un increíble y complejo circuito que incluye gran variedad de neuronas y sinapsis, así como una bioquímica muy rica, que permite no sólo la recepción y transmisión del impulso nociceptivo, sino también un procesamiento sensorial. Es el primer nivel de integración, aquí la información es filtrada, discriminada e integrada; se considera *el control aferente de la sensibilidad dolorosa*<sup>9</sup> y permite elaborar respuestas reflejas tanto vegetativas como somatomotoras frente al dolor, abstracción local, integración, selección y dispersión apropiada de los impulsos nociceptivos. Este circuito es activado a través del fenómeno de convergencia y sumación central y a través de influencias excitatorias e inhibitorias que llegan de la periferia, interneuronas locales, tronco cerebral y corteza.

Funcionalmente existen dos grupos principales de células en

el asta posterior de la médula espinal: «nociceptivas-específicas» sólo responden a estímulos nocivos y «multirreceptivas» también llamadas de rango dinámico amplio WDR —*wide dynamic range*— o «convergentes» son activadas por varios estímulos.

### b) neurotransmisores

Una vez activados, los nociceptores transmiten la información hasta las neuronas del asta posterior de la médula espinal, donde se liberan neurotransmisores, principalmente el glutamato, que actúa a nivel local sobre receptores para aminoácidos excitatorios tipo NMDA y AMPA, y diferentes neuropéptidos (neuroquinina A, colecistoquinina, galanina, CGRP, VIP...) que no sólo actúan a nivel local sino que pueden activar neuronas alejadas de su lugar de liberación. Además, otros neurotransmisores como la sustancia P, serotonina, catecolaminas y, sobre todo, los péptidos opiáceos endógenos intervienen en la modulación de la señal a este nivel.

Las evidencias soportan el papel de la sustancia P como neurotransmisor nociceptivo pero son muchos los neurotransmisores que contribuyen al proceso nociceptivo agregando complejidad a la transmisión nociceptiva en la médula espinal. Todavía no se sabe si estos neurotransmisores son liberados diferencialmente en respuesta a tipos específicos de impulsos nociceptivos.

Además de los neuropéptidos, los aminoácidos excitatorios (EEAs), tales como el glutamato y aspartato, también juegan un papel importante en la transmisión nociceptiva. Los EEAs se ha hipotetizado que median en la transmisión rápida nociceptiva mientras que los neuropéptidos se cree que median en la transmisión lenta. Existe una interacción entre estos dos sistemas. El glutamato se encuentra junto a la sustancia P en los ganglios de la raíz dorsal y en las terminaciones centrales de las fibras aferentes primarias. Las dos sustancias se liberan en el espacio espinal después de un estímulo nocivo. Se ha demostrado que la administración intratecal de antagonistas, ya sea de los EEAs o de los receptores de la sustancia P, produce analgesia. La infusión de sustancia P en la médula espinal también produce liberación de EEAs. De tal forma que el papel de la sustancia P podría ser el de promover la liberación de EEAs desde la médula espinal, produciendo un aumento en la transmisión sináptica.

### c) receptores

Se han localizado numerosos sistemas de receptores en el asta posterior de la médula espinal y muchos de estos sistemas pueden funcionar como moduladores específicos de la transmisión nociceptiva.

A nivel espinal, la transmisión puede ser modulada ya sea inhibiendo la liberación de neurotransmisores desde las fibras aferentes primarias o inhibiendo la activación de las neuronas de segundo orden del asta dorsal de la médula. El origen de la modulación espinal puede ser intrínseca o descendente desde sitios supraespinales.

#### a) Receptores opiáceos

El asta dorsal de la médula espinal contiene receptores opiáceos localizados presinápticamente en neuronas de segundo orden. La localización de estos receptores proporciona

una base anatómica para que los opiáceos espinales modulen la transmisión nociceptiva. También son liberados en la médula espinal neuropéptidos inhibitorios después de un estímulo nociceptivo (encefalinas y meta-encefalina). Los cuerpos celulares para estos opiáceos endógenos están contenidas dentro mismo de la médula espinal. La liberación de estas moléculas proporciona sustratos endógenos que tienen acciones similares a las de la morfina. Los agonistas opiáceos inhibirían la excitación de las neuronas de segundo orden del asta dorsal medular.

## *b) Receptores adrenérgicos*

El sistema adrenérgico interviene en el procesamiento de la información nociceptiva. Los sitios de enlace para mediadores alfa-adrenérgicos en la sustancia gelatinosa del asta dorsal proporciona una base anatómica para la modulación espinal directa por parte de los receptores alfa2-agonistas. La aplicación local de los alfa2-agonistas deprimirá directamente la actividad de las neuronas del asta dorsal.

## *c) Receptores GABA*

Aunque se han localizado receptores GABA en las fibras aferentes primarias, al contrario que los receptores opiáceos y alfa2-agonistas, no se ha demostrado que los agonistas GABA inhiban la liberación de SP. Así, las propiedades antinociceptivas de los GABA podrían servir para modular segmentariamente la excitación de las neuronas de segundo orden del asta dorsal de la médula.

## *d) Receptores glutamato*

Los receptores glutamato están localizados en cerebro y médula y están involucrados en la transmisión del dolor. El glutamato es liberado por las fibras aferentes primarias y es muy importante en los mecanismos de transmisión espinal del dolor. El glutamato actúa sobre dos tipos diferentes de receptores presentes a nivel espinal, el N-metil D-aspartato (NMDA) el receptor primordial, involucrado en la hiperalgesia y sensibilización central.

## *e) Receptores adenosina*

También se ha implicado a los receptores adenosina en la modulación de la información nociceptiva.

La acetilcolina, neurotensina, serotonina y somatostatina tienen efectos antinociceptivos espinales. Pero la administración intratecal de estos componentes puede producir neurotoxicidad y disfunción motora.

La farmacología de las neuronas sensoriales del asta dorsal de la médula espinal es compleja, encontrándose la mayoría de los neurotransmisores y receptores que se encuentran en el resto del SNC. Los transmisores derivan de las fibras aferentes, neuronas intrínsecas o fibras descendentes. La mayoría de los transmisores y receptores se encuentran localizados en la sustancia gelatinosa, una de las áreas neuronales más densas en el SNC y crucial para la recepción y modulación de los mensajes nociceptivos transmitidos por las fibras periféricas.

## **Vías de transmisión ascendente**

Desde la médula espinal el estímulo es transmitido a través de vías ascendentes a diferentes regiones del SNC, principalmente al tálamo y al mesencefalo a través de los

haces espinotalámico, espinorreticular y espinomesencefálico; a la sustancia gris periacueductal y núcleos parabraquiales a través del haz espinomesencefálico, y al hipotálamo a través del haz espinohipotálamico. La estimulación de los núcleos parabraquiales se proyecta al núcleo amigdalino implicado en el control de las emociones y se piensa que interviene en el componente afectivo del dolor<sup>11</sup>.

Las vías ascendentes que salen de las láminas I II y V se integran anatómicamente en tres troncos en el cuadrante anterolateral de la sustancia blanca de la médula espinal: Haz espinotalámico, haz espinoreticular y haz espinomesencefálico.

## *Haz espinotalámico*

Son las neuronas que se proyectan hacia el tálamo lateral (respuesta emocional al dolor) se concentran fundamentalmente en las láminas V y VI.

Los axones de las neuronas de las láminas I y V componen el haz neo-espinotalámico, y se proyectan directamente al tálamo ventroposterolateral donde hacen sinapsis con fibras que se proyectan a la corteza somatosensorial, es una vía rápida que lleva información relativa aspectos sensoriales discriminativos o epicríticos del dolor.

Además de proyectarse hacia el tálamo, los axones emiten colaterales que se proyectan a la formación reticular, sustancia gris periacueductal e hipotálamo, desde donde hacen sinapsis con otras neuronas que se proyectan a las estructuras límbicas.

Este mecanismo anatómico de las vías de dolor ascendente con colaterales a otras zonas del sistema nervioso sirve para que el estímulo nociceptivo pueda relacionarse con los sistemas de modulación descendente. En el caso de la nocicepción, las interneuronas de la médula espinal pueden inhibir el tráfico de impulsos que ascienden por el tracto espinotalámico, determinando en gran medida la intensidad de la percepción del dolor para una determinada estimulación de los nociceptores. Por lo tanto, la información sensorial que alcanza finalmente la corteza cerebral es «filtrada» y «deformada» con relación a los estímulos recibidos por los receptores.

## *Haz espinorreticular*

Las formaciones reticulares medulares y pontinas se cree que juegan un papel en el proceso de alerta asociado con la reacción al dolor y sus aspectos emocionales. Sus neuronas de origen se encuentran sobre todo en las láminas VII y VIII y tiene componentes ipsi y contralaterales.

Las neuronas espinorreticulares se proyectan a núcleos de tronco y formaciones reticulares medulares incluyendo núcleos involucrados en el proceso sensorial, responden a gran variedad de estímulos nociceptivos y no-nociceptivos periféricos cutáneos y viscerales, por tanto, están involucradas en la transmisión nociceptiva y no-nociceptiva, pero principalmente en las respuestas afectivo-emotivas al dolor.

## *Haz espino-mesencefálico*

Sus neuronas están distribuidas dentro del asta dorsal medular en las láminas I y V, VII y X involucradas en el proceso nociceptivo.

El haz paleoespinotalámico esta formado por la parte medial del haz espinotalámico, el haz espinorreticular y

espinomesencefálico responsable del componente protopático del dolor.

Desde el tálamo, la información nociceptiva es transmitida a la corteza cerebral, donde se produce el procesamiento definitivo de la sensación dolorosa.

La transmisión del dolor desde los tejidos periféricos a través de la médula espinal hasta los centros superiores no es un simple proceso pasivo que utiliza vías de transmisión sino que en la médula existen circuitos con capacidad potencial de alterar la relación entre el estímulo y la respuesta al dolor. En este procesamiento a través de todas estas vías desempeñan un papel fundamental los neurotransmisores, sus receptores y proteínas encargadas de regular su síntesis y transporte. Los mensajes aferentes podrán ser atenuados o aumentados, cambios que sucederán de acuerdo a circunstancias particulares, es la llamada *sensibilización central*. Esta *plasticidad*, o capacidad de los sistemas nociceptivos de modificar la transmisión, puede ser inducida en períodos de tiempo muy cortos.

## Sistema supraespinal

La sensación del dolor comprende dos componentes distintos: el componente discriminativo-sensorial, que se encarga de la intensidad, localización, duración y calidad de la sensación dolorosa, y el componente afectivo-emocional, que incluye reacciones reflejas vegetativas, cambios hormonales, motivaciones vegetativas desagradables y la experiencia asociada al sufrimiento. Los elementos discriminativo-sensoriales de la sensación dolorosa están mediados principalmente por el complejo ventrobasal del tálamo y por la corteza somatosensorial, en especial el área S<sub>1</sub>. Los componentes afectivo-emocionales están mediados por núcleos talámicos mediales, el complejo posterior, los núcleos intralaminares y submedio, así como por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital<sup>12</sup>.

No hay mucha información sobre los neurotransmisores que transfieren la información nociceptiva a centros superiores. Las neuronas espinales que proyectan a diversos núcleos encefálicos contienen diversos péptidos (colecistocinina, dinorfina, péptido intestinal vasoactivo [VIP], somatostatina, bombesina y sustancia P)<sup>13</sup>.

## Sistemas de control descendente

En los últimos años ha avanzado la investigación en los mecanismos neuroquímicos y anatomía de los sistemas de control descendentes del dolor. Algunas partes del cerebro que procesan los mensajes de dolor pueden sintetizar sustancias químicas conocidas como endorfinas, de efectos placenteros y desde el cerebro pueden descender fibras nerviosas largas hasta las zonas de la médula espinal donde se originó la señal dolorosa liberando neurotransmisores conocidos como encefalinas que disminuyen la sensación de dolor.

El estado de ánimo, puede influir de forma determinante en la percepción del dolor. Existen casos en que a pesar de la estimulación de los nociceptores no se siente dolor. Se sabe desde hace tiempo que la corteza cerebral, y otros centros del

tronco encefálico, envían fibras descendentes que terminan en diferentes estaciones de relevo de las vías sensitivas, entre otras, el tálamo y la parte dorsal de la sustancia gris de la médula espinal. Desde el locus cerúleo noradrenérgico y diferentes núcleos del bulbo y la protuberancia, parten sistemas inhibidores descendentes que modulan la actividad de las neuronas nociceptoras del asta posterior de la médula. En estos sistemas desempeña una función central el sistema opioide junto con otros neurotransmisores como GABA, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina, somatostatina, calcitonina, etc. Estas conexiones «descendentes» son capaces de controlar selectivamente la transmisión de las señales sensoriales provenientes de diferentes partes del cuerpo y de distintos tipos de receptores. El control descendente de las sensaciones dolorosas incluye elementos de inhibición y de excitación cuyo balance final determina la magnitud y duración de las sensaciones dolorosas. Aunque estas conexiones descendentes pueden facilitar la transmisión de los impulsos, lo más común es que su efecto sea inhibitorio.

El sustrato morfológico de este tipo de analgesia se encuentra en las estructuras mediales del tronco cerebral, desde el diencéfalo medial hasta la región del bulbo rostral ventromedial (BRVM). En el mesencéfalo son particularmente activas las áreas de la sustancia gris periacueductal. Estas estructuras proyectan de forma descendente hacia el BRVM, que incluye el núcleo magno del rafe y la formación reticular ventral adyacente y éstos emiten finalmente sus axones hasta el asta posterior de la médula espinal<sup>14</sup>.

### a) Sistema opiáceo endógeno. Endorfinas

Actualmente se conocen tres clases de opiáceos: Encefalinas, dinorfinas y beta-endorfinas. Cada uno de ellos se origina en un precursor diferente y tiene distinta distribución anatómica.

*Receptores opiáceos:* se encuentran distribuidos en las fibras aferentes de todo el neuroaxis. Los péptidos muestran considerable superposición en cuanto a la unión con diferentes receptores. Por ejemplo, la encefalina se une a los receptores *mu* así como a los receptores *delta*. Los receptores *mu* son abundantes en las zonas de control central del dolor, como es la PAG, la médula espinal y sistema límbico. Los receptores *kappa* se distribuyen en las capas profundas de la corteza cerebral, mientras que los *delta* se encuentran distribuidos a lo largo de todo el neuroaxis.

*Encefalina:* Ampliamente distribuida en el SNC, preferentemente en regiones que contribuyen al control del dolor. El sitio más importante es en las neuronas del asta dorsal medular y en las aferentes primarias. Se une preferentemente a los receptores *delta*.

*Dinorfina:* Se encuentra en hipotálamo, PAG, sistema reticular y asta dorsal medular (neuronas láminas I y V). Se une a receptores *kappa*.

*Beta-endorfinas:* Sus precursores están concentrados en neuronas del hipotálamo basal, sistema límbico, PAG y locus coeruleus.

### b) Sistema inhibitorio no-opiáceo

Los agentes y terminales de los sistemas descendentes que se originan en el NRM y médula son primariamente

monoaminérgicos y liberan serotonina, noradrenalina y, en menor grado, encefalina y otros péptidos como *neurotensina*, que contribuyen al control del dolor.

Podemos concluir que el cerebro contiene grupos de neuronas junto con sus conexiones que, bajo determinadas circunstancias, pueden suprimir la sensación de dolor (sistemas supresores del dolor). Sin embargo, seguimos sin conocer el papel funcional exacto que tienen esos sistemas y las condiciones bajo las que «operan» normalmente. Es lógico pensar que estos sistemas supresores del dolor estarán activos en aquellas situaciones en las que, a pesar del daño, no hay percepción del dolor o éste está muy atenuado, como ocurre en situaciones de demanda física extraordinaria o en ciertas situaciones estresantes (depredación, accidentes, guerra,...). En tales circunstancias, la supresión del dolor puede permitir la continuación de una actividad física intensa durante algún tiempo, lo cual puede ser de vital importancia para un organismo.

Como hemos expuesto en este artículo, la percepción de la sensación dolorosa es un proceso complejo en el que intervienen múltiples procesos bioquímicos bien conocidos junto con otros de integración cortical desconocidos hasta el momento. La existencia de diferencias individuales en la respuesta al estímulo doloroso es una observación bien conocida que sugiere qué factores genéticos<sup>15</sup> pueden estar implicados en la modulación de la respuesta a estímulos dolorosos. Aunque hay estudios<sup>13</sup> que sugieren una relación entre el genotipo y la transmisión y control del dolor, otros estudios genéticos publicados<sup>17</sup> hasta el momento no son concluyentes ni abarcan todos los posibles genes que pueden estar implicados. Por otra parte, y como hemos señalado al principio, existe un componente de subjetividad en la percepción del dolor cuyos mecanismos bioquímicos son totalmente desconocidos y que dificultan la comprensión del fenómeno del dolor.

## Bibliografía

1. Muñoz-Ramón JM, Reguera A, Aparicio P, Carr D. Manual del dolor agudo postoperatorio. Ed. You & Us, S.A., Madrid 2002
2. Dávila Cansino JC. ¿Se puede controlar el dolor? Encuentros en la biología; ISSN 1134-8496, N°. 26, 1995
3. Benito Alcala MC, Ginel Feito MD, Elvira Rodríguez A. Dolor postoperatorio, incidencia y complicaciones derivadas de su presencia. Factores determinantes En: Navía Roque, Guía del dolor postoperatorio Agudo. Ed. Ergon, Madrid 2006. 1-11
4. Waldmann R et al. Nature 1997; 386: 173-7.
5. Waldmann R et al. J Biol Chem 1997; 272: 20975-8.
6. Petruska, Cooper, Katherine, Tominaga, Colmillo, Djourj, Noguchi K and Tohyama M. Molecular biology of pain: should clinicians care? Rev Soc Esp Dolor 2001; 8: 332-336
7. Jahr CE, Jessell TM. Nature 1983; 304: 730-3
8. Lewis T. Pain, Macmillan, New York, 1942.
9. Cruz Pardo P, Fernandez López R.M., de Miguel Guijarro A. Mecanismos del dolor postoperatorio: bases anatómicas y fisiológicas. En: Navía Roque, Guía del dolor postoperatorio Agudo. Ed. Ergon, Madrid 2006. 13-27
10. Sherrington CS. The integrative action of the nervous system. Scribner's, New York, 1906.
11. L. Villanueva. Asta dorsal medular: ¿cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? Rev. Soc. Esp. Dolor, 5: 52-69, 1998
12. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, De Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A, editores. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. Barcelona: Editorial MCR, 1995; 9-25
13. Álvarez B., Alonso JL, Alegre J. Fisiopatología del dolor en el Síndrome de fibromialgia: en el umbral de su comprensión. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 621-630
14. El dolor: vías y mecanismos de transmisión y de control. En: Flórez J, Reig E, editores. Terapéutica farmacológica del dolor. Pamplona: Eunsa, 1993; 19-39
15. Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Genetic foundations of pain. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 444-451.
16. Griffiths GO, Baker J et al. Determinants of pressure pain threshold in adult twins: evidence that shared environmental influences predominate. Pain 1997; 73: 253-7.
17. Peroutka SJ. Genetic basis of migraine. Clin Neurosci 1998; 5: 34-7.