

# Modulación Central de la Percepción del Dolor

---

**Renato J. Verdugo**

Depto. de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Servicio de Neurología, Clínica Alemana

Existe un interés creciente en diferentes especialidades médicas por la comprensión de los mecanismos y posibles intervenciones terapéuticas en el manejo del dolor. Este interés surge de la alta prevalencia de afecciones en las que el dolor crónico es una manifestación relevante y el darse cuenta de que éste puede ser en sí mismo patogénico, debiendo ser atacado pronta y eficazmente. El dolor crónico aparece como una manifestación nociva para el individuo, sin "utilidad", al contrario del dolor agudo, que cumple una función adaptativa y protectora, al señalar la presencia de un estímulo potencialmente nocivo y movilizar al animal hacia su protección. Por supuesto, la inhibición efectiva del dolor agudo también interesa como parte del tratamiento de una afección y en las intervenciones quirúrgicas.

Es clásico dividir el dolor crónico en al menos dos entidades separadas: el dolor nociceptivo, que resultaría de la excitación "fisiológica" de los nociceptores por una noxa, y el dolor neuropático, que sería el resultado de una injuria o disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC) o Periférico (SNP; Merskey y Bogduk, 1994). Aunque conceptualmente esta diferenciación parece clara, en la práctica se ve con frecuencia que ambos tipos de dolor coexisten y muchas veces comparten mecanismos fisiopatológicos.

## Nociceptores periféricos

El dolor, entre otras atribuciones, es una sensación específica. Así como existe una sensación táctil, postural, de frío, calor, etc., existe una sensación dolorosa. Actualmente parece ya claro que, como toda sensación específica, el dolor está mediado por un sistema aferente específico que tiene un correlato anatómico y fisiológico en el SNC y el SNP (Verdugo y cols., 1999).

En el SNP las fibras de primer orden que median la sensación de dolor son los nociceptores. Estos son aferentes que se caracterizan por tener un alto umbral de estimulación, en el rango de intensidad de un estímulo en que es potencialmente nocivo para el organismo, y con frecuencia responden a más de una modalidad de estimulación (nociceptores polimodales). De acuerdo a su morfología, las fibras nociceptoras de la piel se clasifican en dos tipos: unos son fibras miélicas delgadas (A delta), con velocidad de conducción de aproximadamente 15 m/seg, y otros son amielínicos (C), con velocidad de conducción de alrededor de 1 m/seg. La estimulación de los primeros produce un dolor agudo, también conocido como dolor rápido, mientras la estimulación de los segundos resulta en un dolor quemante o dolor lento (Lindblom y Ochoa, 1993). En el caso de los nociceptores musculares, éstos se clasifican como tipo III y IV, correspondiendo a los A delta y C, respectivamente (Graven-Nielsen y Mense, 2001). Se sabe que la estimulación de los nociceptores musculares evoca una sensación de dolor muscular semejante a un calambre (Simone y cols., 1994). Existen al menos dos grandes diferencias de los nociceptores con respecto a otros aferentes desde la periferia: 1) al ser estimulado, el nociceptor no sólo descarga ortodrómicamente hacia el SNC, sino que también lo hace antidrómicamente, liberando en la periferia diferentes mediadores químicos que determinan vasodilatación e inflamación neurogénica (Lewis, 1942), y 2) al ser estimulado repetidamente, el nociceptor es capaz de aumentar su respuesta a un estímulo, ya sea bajando el umbral de estimulación o aumentando su tasa de descarga ante un estímulo supraumbral, en un proceso conocido como sensibilización. La común experiencia de dolor espontáneo, hiperalgesia y enrojecimiento de la piel luego de una quemadura

superficial son expresión de estos dos fenómenos. Hay también evidencia de que en ciertas condiciones patológicas, como una neuropatía dolorosa (Cline y cols., 1989), o un proceso artrítico (Cerinic y cols., 1998), mecanismos similares, esta vez puestos en marcha patológicamente, también juegan un rol en la génesis de las manifestaciones clínicas.

## Neuronas espinales de segundo orden

Los aferentes nociceptivos ingresan a la médula espinal como parte de las raíces dorsales y hacen sinapsis en neuronas sensitivas de segundo orden en el asta dorsal. Los nociceptores superficiales y profundos hacen sinapsis en neuronas de la lámina I del asta dorsal y también en neuronas de láminas más profundas, particularmente las láminas IV y V. En la lámina I se ubican neuronas nociceptivo-específicas cuyo axón se proyecta en el haz espinotalámico contralateral, ascendiendo al complejo ventrobasal posterior del tálamo. Las láminas IV y V contienen las llamadas neuronas de rango dinámico amplio que reciben aferentes nociceptivos así como de bajo umbral de respuesta, como son fibras táctiles o de temperatura. Las neuronas de rango dinámico amplio también proyectan su axón en el haz espinotalámico contralateral, pero su rol exacto en la génesis de la sensación dolorosa no se ha establecido, aunque la evidencia indirecta sugiere que participarían también en la mediación del dolor. Las neuronas de rango dinámico amplio muestran cambios fisiológicos luego de estimulación repetitiva nociceptiva. Por un lado aumentan su tasa de respuesta a estímulos repetitivos, en un fenómeno conocido como *wind up* (Mendell, 1966), y por otro aumentan la superficie de sus campos receptivos, los que muchas veces adquieren formas curiosas y aun no continuas. Estos dos fenómenos ocurren en respuesta a lesiones periféricas, pero no sabemos cuál es la expresión conductual o clínica de estos cambios. Existe la idea predominante de que ellos se expresan en el aumento de las áreas de dolor espontáneo e hiperalgesia que con frecuencia se ven en pacientes con dolor crónico con características neuropáticas (Tal y Bennett, 1994). También se ha planteado que estos cambios se expresarían en la propagación e irradiación cutánea de dolores crónicos de aparente origen musculoesquelético, como se ha descrito en

la fibromialgia o en el dolor miofascial (Mense, 1993). En los años 50, Hardy y cols. (1952), basados en observaciones experimentales en sujetos normales a quienes se les inducía hiperalgesia mediante estimulación farádica, dividieron las áreas de hiperalgesia cutánea en primaria, en el sitio de la lesión, y secundaria, más allá de éste. De acuerdo a posteriores observaciones en modelos animales de inflamación (Hyliden y cols., 1989), y de lesiones nerviosas periféricas (Tal y Bennett, 1994), junto al modelo de la inyección intracutánea de capsaicina (LaMotte y cols., 1991), el área de hiperalgesia primaria se debe a sensibilización de nociceptores, mientras el área de hiperalgesia secundaria sería expresión de sensibilización de neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula, como las neuronas de rango dinámico amplio. El problema surge cuando se descubre que la expansión de las áreas de dolor espontáneo e hiperalgesia ocurren sólo en pacientes con evidencia de ausencia de lesión nerviosa significativa, mientras aquellos pacientes con lesiones de nervios periféricos claramente definidas no muestran expansión de las áreas sintomáticas más allá de los territorios estrictamente correspondientes a los nervios afectados (Ochoa y cols., 1994). Tanto es así que el estudio de las lesiones nerviosas ha sido fundamental para conocer la distribución anatómica de los nervios en la economía. Cambios fisiológicos observados en modelos animales de lesión nerviosa, muchos de ellos muy severos, no pueden invocarse para explicar fenómenos observados en pacientes con evidencia de ausencia de lesión neuropática. Por otro lado, recientemente se ha observado que en el modelo experimental en humanos de inyección de capsaicina, las áreas de vasodilatación e hiperalgesia térmica y mecánica son más amplias que lo tradicionalmente reconocido y por tanto explicables sólo en base a mecanismos periféricos (Serra y cols., 1998).

Aunque no sabemos la expresión conductual o clínica de estos cambios fisiológicos en las neuronas de rango dinámico amplio luego de lesiones periféricas, es probable que ellos jueguen algún rol en las manifestaciones clínicas de pacientes con dolor crónico con características neuropáticas, aunque no en la expansión de los síntomas más allá de los territorios anatómicos periféricos. Hay bastante evidencia de que la sensibilización de neuronas centrales de segundo orden está mediada, al menos en parte, por la acción de neurotransmisores excitatorios, particular-

mente la activación de receptores de N metil D aspartato (NMDA), ya que el bloqueo de estos receptores revierte los cambios fisiológicos o previene su desarrollo (Ren y cols., 1992). Esto abre avenidas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático en los que algunos fármacos con efecto bloqueador de los receptores NMDA tienen un efecto beneficioso probado (Max y cols., 1997).

Las neuronas de rango dinámico amplio han sido también el elemento esencial en la teoría de la compuerta del dolor, de Melzack y Wall (1965). De acuerdo a estos autores, los aferentes nociceptivos tienen un efecto excitatorio sobre estas neuronas "abriendo" la compuerta mientras los aferentes de bajo umbral de respuestas, como las fibras que median la sensación táctil, inhiben a las neuronas de rango dinámico amplio "cerrando" la compuerta. La base fundamental de esta teoría es el supuesto beneficio obtenido con la estimulación eléctrica transcutánea, para la cual no se ha demostrado una eficacia específica en series adecuadamente controladas, y muchos aspectos del dolor, particularmente del dolor crónico, no pueden ser explicados con esta teoría (Nathan, 1976).

## Centros superiores y modulación del dolor

Como se sabe, la vía espinotalámica tiene proyecciones a la formación reticular del tronco cerebral y los núcleos intralaminares del tálamo, así como el complejo ventrolateral posterior del tálamo y desde ahí a la corteza sensitiva y el sistema límbico. Las conexiones a los núcleos intralaminares del tálamo parecen más relacionadas con el alerta que con la percepción del dolor, mientras las proyecciones del complejo ventrolateral a la corteza sensitiva primaria aparecen como más relacionadas con la sensación de dolor (Mayer y cols., 1975). Además de la vía ascendente, se ha establecido la importancia de un sistema descendente modulador de la aferencia nociceptiva (Fields, 2000). Esta vía tiene su origen en la corteza frontal y áreas de asociación sensorial y el hipotálamo que proyectan hacia la sustancia gris periacueductal donde se ha encontrado alta concentración de endorfinas. La sustancia gris periacueductal proyecta, a su vez, hacia los núcleos del rafe medio y desde éstos nacen proyecciones descendentes hacia el asta dorsal de la médula, estimulando una pequeña interneurona

endorfinérgica que ejerce un efecto inhibitorio sobre el aferente nociceptivo. Este sistema descendente antinociceptivo ha sido objeto de numerosas investigaciones farmacológicas para tratar tanto el dolor crónico nociceptivo como el neuropático.

Además de sistemas descendentes inhibitorios parece clara la existencia de sistemas "aumentados" del dolor. Uno de los núcleos reticulares que reciben proyecciones del haz espinotalámico es el núcleo reticularis gigante celularis de la protuberancia. Observaciones recientes muestran que la destrucción de este núcleo resulta en reducción de la hiperalgesia inducida por una lesión periférica (Ren y cols., 2000). A su vez, la destrucción conjunta de los núcleos del rafe con el núcleo reticularis gigante celularis no resulta en reducción de la hiperalgesia, sugiriendo que existe un equilibrio entre sistemas excitatorios e inhibitorios de la aferencia nociceptiva.

En núcleos más superiores también se ha visto que la aferencia nociceptiva repetitiva es capaz de provocar cambios neurofisiológicos. Por ejemplo, en el complejo ventrolateral posterior del tálamo se ha observado una caída en la concentración de GABA, probablemente el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC, luego de lesiones de la vía espinotalámica. Esta disminución se produce tanto en los terminales presinápticos como en las dendritas postsinápticas y probablemente tenga una relevancia en la génesis del dolor crónico (Ralston y cols., 2000).

La mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos relacionados con el dolor ha permitido una aproximación terapéutica más racional. Actualmente existen fármacos capaces de inhibir la actividad de nociceptores periféricos, como la capsaicina tópica y algunos anticonvulsivantes; facilitar la vía descendente antinociceptiva, principal mecanismo de acción de los opioides y posiblemente también de los antidepressivos tricíclicos; inhibir la sensibilización de neuronas de segundo orden al bloquear el receptor NMDA, como actuarían el dextrometorfan y la memantina, y aumentar la actividad de GABA, como sería un mecanismo de acción de la gabapentina. Un mejor conocimiento de los sistemas fisiológicos del dolor y su modulación permitirá ciertamente mejorar nuestra eficacia terapéutica en el manejo de los diferentes cuadros asociados a dolor crónico en los que éste es también causa frecuente de incapacidad y sufrimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 
- Cerinic MM, Konttinen Y, Generini S, Cutolo M. Neuropeptides and steroid hormones in arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:220-235.
  - Cline MA, Ochoa JL, Torebjörk HE. Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized nociceptors. *Brain* 1989; 112:621-647.
  - Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 2000; 122:245-253.
  - Graven-Nielsen T y Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *Clin J Pain* 2001; 17:2-10.
  - Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. *Pain Sensations and Reactions*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1952.
  - Hylden JL, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R. Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain* 1989; 37:229-243.
  - Laird JM y Bennett GJ. An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental peripheral neuropathy. *J Neurophysiol* 1993; 69:2072-2085.
  - LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991; 66:190-211.
  - Lewis T. *Pain*. New York, Mac Millan, 1942.
  - Lindblom U y Ochoa JL. Somatosensory function and dysfunction. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (Eds.). *Diseases of the Nervous System*. Second edition, Philadelphia, Ardmore Medical Books (WB Saunders), 1993, pp 213-218.
  - Mayer DJ, Price DD, Becker DP. Neurophysiological characterization of the anterolateral spinal cord neurons contributing to pain perception in man. *Pain* 1975; 1:51-58.
  - Melzack R y Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-978.
  - Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16:316-332.
  - Menétrey D y Besson J.-M. Electrophysiological characteristics of dorsal horn cells in rats with cutaneous inflammation resulting from chronic arthritis. *Pain* 1982; 13:343-36.
  - Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993; 54:241-289.
  - Merskey H y Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Task force on taxonomy, International Association for the Study of Pain. Second edition. Seattle: IASP Press, 1994.
  - Nathan PW. The gate-control theory of pain. A critical review. *Brain* 1976; 99:123-158.
  - Ochoa JL, Verdugo RJ, Campero M. Pathophysiological spectrum of organic and psychogenic disorders in neuropathic pain patients fitting the description of causalgia or reflex sympathetic dystrophy. En: Gebhart GH, Hammond DL, Jensen TJ (Eds.). *Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press; 1994, pp. 483-494.
  - Ralston DD, Dougherty PM, Lenz FA, Weng HR, Vierck CJ, Ralston HJ. Plasticity of the inhibitory circuitry of the primate ventrobasal thalamus following lesions of somatosensory pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds.). *Proceedings of the 9<sup>th</sup> World Congress on Pain*. Progress in pain research and management, Vol. 16. Seattle, IASP Press, 2000, pp.427-434.
  - Ren K, Hylden J.L.K., Williams GM, Ruda MA, Dubner R. The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioral hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation. *Pain* 1992; 50:331-344.
  - Ren K, Zhuo M, Willis WD. Multiplicity and plasticity of descending modulation of nociception: implications for persistent pain. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds.). *Proceedings of the 9<sup>th</sup> World Congress on Pain*. Progress in pain research and management, Vol. 16. Seattle, IASP Press, 2000, pp. 387-400.
  - Serra J, Campero M, Ochoa JL. Flare and hyperalgesia after intradermal capsaicin injection in human skin. *J Neurophysiol* 1998; 80:2801-2810.
  - Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991; 66:228-246.
  - Simone DA, Marchettini P, Caputi G, Ochoa JL. Identification of muscle afferents subserving sensation of deep pain in human. *J Neurophysiol* 1994; 72:883-889.
  - Tal M y Bennett GJ. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 1994; 57:375-382.
  - Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992; 448:765-780.
  - Verdugo RJ, Cea JG, Campero M, Castillo JL. Pain and Temperature. En: Goetz CG, Pappert EJ (Eds.). *Textbook of Clinical Neurology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1999, pp. 333-349.
-