

Fisiopatología del Dolor

Autor;

Dr. José Luis Gutiérrez García

Subjefe del Centro Nacional de Capacitación en Terapia del Dolor.
Subjefe de la Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital General de México.
Médico Anestesiólogo Adscrito al Hospital de Gineco-Obstetricia, Tlatelolco, IMSS.

“En la medicina como en la vida, los problemas deben ser resueltos con pleno conocimiento del origen de los mismos asimilando la estructura, función y diversas patologías”.

El dolor es un proceso dinámico, cambiante, que inicialmente tiene una finalidad específica de protección y que en condiciones normales se encuentra restringido a la relación con el tiempo de curación de la causa que originó el dolor; sin embargo, según el tipo de estímulo que le dio origen, así como la rapidez y eficacia con la que se instaló un tratamiento causal y sintomático, puede variar de un evento fisiológico, y por lo tanto normal, a un cuadro persistente y sin ningún propósito inmediato o mediato.

Son numerosos los mecanismos que pueden postularse como los directamente responsables de la existencia del dolor patológico. Es relativamente fácil justificar o explicar las causas del dolor nociceptivo, es decir, aquel que suele aparecer como consecuencia de un daño tisular directo, ya que ésta es evidentemente objetiva. No obstante, cuando se trata del dolor no nociceptivo o patológico generalmente es imposible encontrar las causas directas.

Sensibilización

Se denomina así a todo proceso caracterizado por la disminución de los umbrales de activación de los nociceptores, aferentes primarias y neuronas de segundo orden de localización en el asta dorsal de la médula espinal.^{1,4} Este mecanismo es, sin duda, el responsable más frecuente del dolor patológico. La caída en los umbrales de las fibras especializadas en la nocicepción puede ocurrir como consecuencia de un estímulo intenso y constante que llevará irremediablemente a que las fibras estimuladas respondan a estímulos que, en condiciones normales, no son dolorosos (alodínea), o bien puede suceder ➔

Bibliografía

1. Allan I. Basbaum. *Memoires of Pain. Science and Medicine* 1996. 3 (6): 22-27
2. Patrick M. Dougherty. *Pain and the Neurochemistry of Somato Sensory Processing* en Honorio Benson *Essentials of Pain Medicine* Churchill Livingstone 1999. Pp. 7-9
3. Gary J. Bremer. *Neural Basis of Pain*. En Jane Ballantyne. *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. Lippincott Williams and Wilkins Second edition 2002. Pp 3-17
4. J. J. Bonica. *Biochemistry and Modulation of Nociception and Pain*. In the *Management of Pain* Lea and Febiger. Second edition 1990. Pp 96-99.
5. Howard L. Fields. *Pain: A Dysfunctional Nervous System*. Pain Mc Graw - Hill Information Services Company. 1989 Pp 133-160.
6. Linda S. Jorkin. *Pain Control in the Perioperative Period*. *Surgical Clinics of North America*. 79 (2) April 1999.
7. L. Villanueva. *Asta Dorsal Medular ¿cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa?* *Rev. de la Soc. Española del Dolor*. 5 (1) Enero-Febrero 1998. Pp 52-67.

que la aplicación de un estímulo ligeramente supraumbral desencadene una respuesta altamente dolorosa (hiperalgesia) e incluso que la estimulación de baja intensidad, pero de frecuencia constante, conduzca al paciente a un cuadro de dolor intenso y prolongado a pesar de que el umbral de las neuronas nociceptoras se halle inalterado o aun elevado (hiperpatía). Dicho evento es consecuencia de un fenómeno conocido como sumación, el cual consiste en que una serie de estímulos se van asociando paulatinamente hasta que alcanzan el umbral y, por lo tanto, la despolarización intensa y prolongada de la fibra.^{1,4,6}

Es importante mencionar toda una cascada de eventos de tipo bioquímico que determinan la serie de cambios descritos con anterioridad. Todo parece iniciarse con la liberación

de potasio a partir de la membrana celular,⁶ el cual se considera por sí solo un potente activador de los nociceptores; a esto se agrega la conversión de los lípidos de la membrana hacia la vía metabólica del ácido araquidónico, con la posterior liberación de sustancias sensibilizadoras de los nociceptores mejor conocidas como prostaglandinas, mismas que juegan un papel muy importante en el proceso de la inflamación de tipo neurogénico.^{4,5} Desde luego, participan ciertos elementos como la sustancia P, un potente neurotransmisor liberado a nivel periférico a partir de las aferentes primarias, que se encargará de estimular a otras fibras vecinas así como de producir respuestas vasodilatadoras en los vasos sanguíneos regionales, ocasionando, por ejemplo, la extravasación de bradisinina, otro importante activador de nociceptores. Así es como se lleva la información a sitios

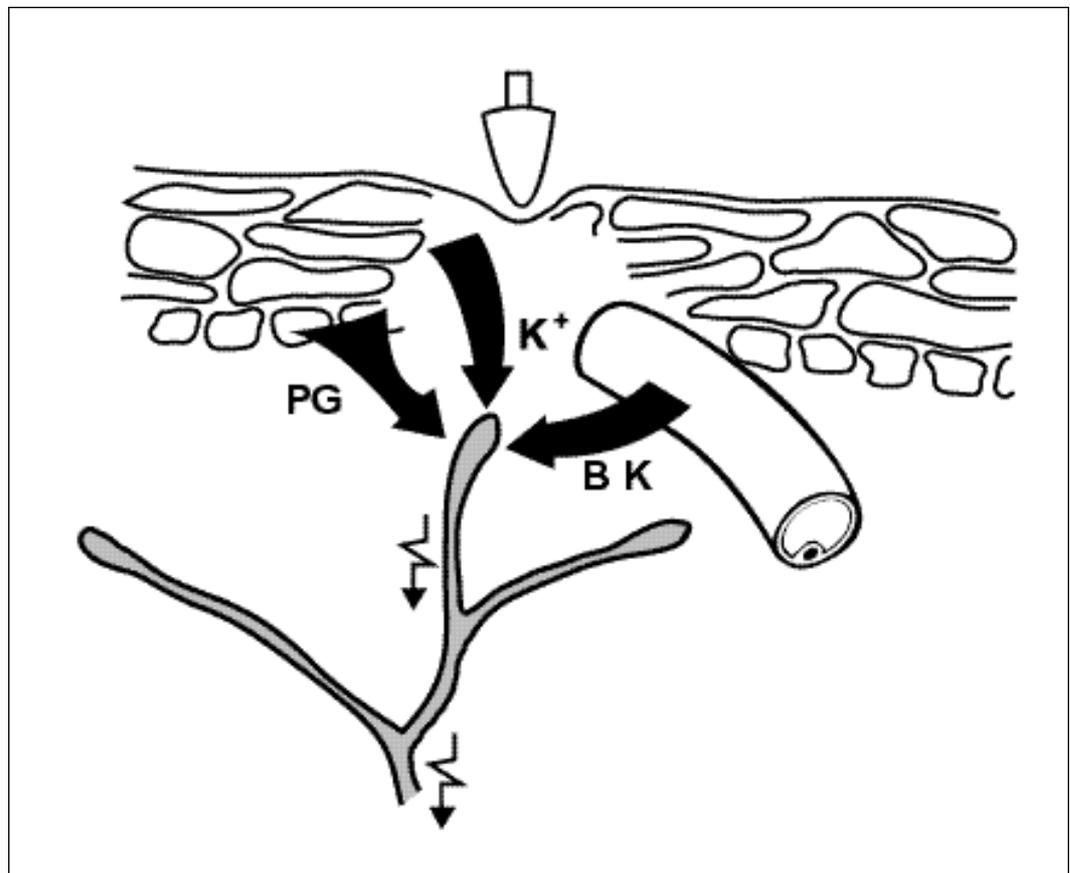


Figura 1. Liberación de diversas sustancias a partir de la zona inicialmente estimulada. K (potasio), PG (prostaglandinas), BK (bradisinina). Howard I. Fields. Pain. 1989 (modificado del original).

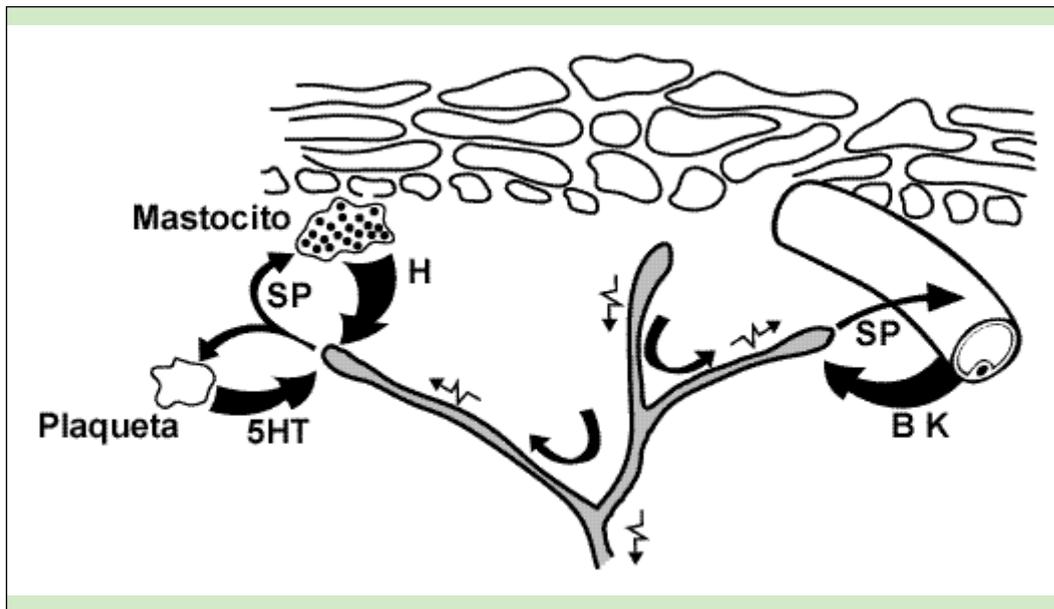


Figura II. Proceso de conducción del dolor, mediante sustancias neurotransmisoras, hacia aferentes primarias vecinas a la inicialmente estimulada. SP (sustancia P), H (histamina), 5 HT (serotonina). Howard I Fields. *Pain*. 1989 (modificado del original).

vecinos al área originalmente estimulada. Otras sustancias como la histamina, liberada a partir de los monocitos o bien de la serotonina de las plaquetas, también son elementos activadores de las fibras aferentes primarias.^{1,4,5,6} Todo lo anterior conduce a la conocida experiencia clínica de la hiperalgesia primaria, la cual se presenta en el sitio preciso de aplicación del estímulo agresor, e hiperalgesia secundaria a la zona dolorosa inmediatamente cercana al sitio lesionado (Figuras I y II).⁵

Focos Ectópicos y Parches de Desmielinización

Este trastorno consiste en la presencia de sitios anormales de activación espontánea a lo largo de una fibra nerviosa o en el conglomerado de un grupo neuronal; su causa más común la constituyen los parches de desmielinización, frecuentes en padecimientos como la diabetes mellitus, con su complicación dolorosa más observada, la neuropatía diabética (Figura III).^{4,5,6} Los cuadros neurálgicos, por ejemplo la neuralgia trigeminal, pueden ser explicados

mediante este mecanismo, entre algunos otros. La característica distintiva de esta clase de alteraciones es el cuadro doloroso que suelen mostrar y que consiste en dolor paroxístico, de tipo lancinante o choque eléctrico; generalmente se distribuye a lo largo de un trayecto nervioso, pero también puede manifestarse en regiones difusas más o menos amplias.

Desaferentación

Se trata de un proceso patológico que surge como resultado de la pérdida de aferencias al SNC y que ocasiona incremento de la actividad (hiperactividad)⁵ de las neuronas del asta dorsal. Es un evento poco comprendido, aunque puede relacionarse con una afectación de los mecanismos de inhibición neuronal, lo cual permite descargas continuas e intensas sin la presencia necesaria de un estímulo que las desencadene (Figura IV).

Cuando la pérdida de las aferentes primarias es periférica, inmediatamente actúa un mecanismo que trata de compensar ➔

Sustancia	Fuente
Sustancia P	Aferentes Primarias
Glutamato	Aferentes Primarias
Bradicinina	Precusores Plasmáticos
Histamina	Plaquetas, Mastocitos
Protones	Isquemia, Células Dañadas
Prostaglandinas	Ac. Araquidónico, Células Dañadas
Interleucinas	Mastocitos
Factor de Necrosis Tumoral Alfa	Mastocitos

Fuente: Linda S. Sorkin. *Surgical Clinics of North America Vol. 79 No. 2 April 1999 (modificado del original).*

dicha pérdida mediante las aferentes primarias vecinas, mismas que cubren el área con déficit (extensión de campos receptores),⁴ restableciendo en relativamente poco tiempo la información. Sin embargo, si esta alteración ocurre a un nivel más central, el daño puede prolongarse más allá de lo esperado debido a que el mecanismo compensatorio descrito no se da con la misma rapidez y eficiencia.

Entre los ejemplos que pueden citarse, sin lugar a dudas las secciones traumáticas (avulsión del plexo braquial) o quirúrgicas de

algún trayecto nervioso, las compresiones nerviosas, las neurolisis químicas y los síndromes de desaferentación por enfermedad como la neuropatía postherpética, son cuadros clínicos característicos de esta alteración.

Sensibilización Espinal (Fenómeno de Windup)

Como se mencionó al inicio de este trabajo, existe una clara relación entre la aferencias que viajan por fibras aferentes que llegan a la médula espinal y la información que sale de esta última con destino a centros cerebrales superiores. Pero esta relación no es inmutable y puede hacerse más compleja cuando un dolor nociceptivo se convierte en dolor crónico.

Es conveniente mencionar que muchos de los cambios descritos hasta ahora se deben a una de las características más sorprendentes del sistema nervioso, la plasticidad,^{1,4,5} es decir, la capacidad del tejido nervioso para modificarse en forma y función a fin de mantener la actividad en la cual normalmente se especializa. El fenómeno de windup o sensibilización es precisamente una forma de hiperactividad neu-

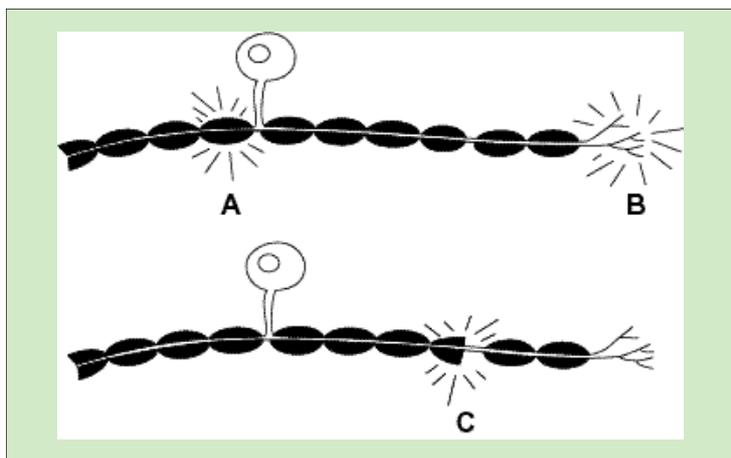


Figura III. Focos ectópicos (A y B) y parches de desmielinización (C). Howard I. Fields. *Pain*, 1989 (modificado del original).

ronal del asta dorsal⁶ y se considera secundario a un aumento generalizado del promedio de aferencias de estímulos nociceptivos y a la salida de los mismos hacia la corteza cerebral.

Lo anterior y la propiedad de plasticidad del SN permiten observar cambios como:

1. Incremento del tamaño de los campos receptores,^{4,5,6} de manera que las aferencias provenientes de sitios que previamente no activaban a las neuronas, ahora ocasionan importantes respuestas.
2. La estimulación táctil suave (vía fibras A beta) incrementa su efectividad activando algunos grupos neuronales y, por lo tanto, causa dolor.⁶ El aumento en la respuesta al influjo de aferencias de umbral bajo (alodinea) se origina, al menos en parte, de una sensibilización espinal más que periférica. Este tipo de proceso nociceptivo facilitado se produce por muchos tipos de lesiones tales como inyección intradér-

mica de capsaicina, artritis experimental y algunos tipos de inflamación tisular localizada, incluyendo estados postoperatorios.

Farmacología del Windup

Tanto el windup como la mayoría de las formas de sensibilización pueden iniciarse por la co-liberación de neuroquininas (particularmente sustancia P1, por su acción sobre los receptores), neuroquinina 1 (NK1) y aminoácidos excitatorios como el glutamato a través de su unión con los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA).^{1,6} El windup es bloqueado por los antagonistas del receptor NMDA, entre ellos dextrometorfán y ketamina.

En condiciones normales, la estimulación de fibras nociceptoras producirá liberación de sustancia P y glutamato como principales neurotransmisores a nivel del asta dorsal, entre otros muchos, los cuales despolarizarán a los receptores Alfa-amino-3 hidroxil-5-

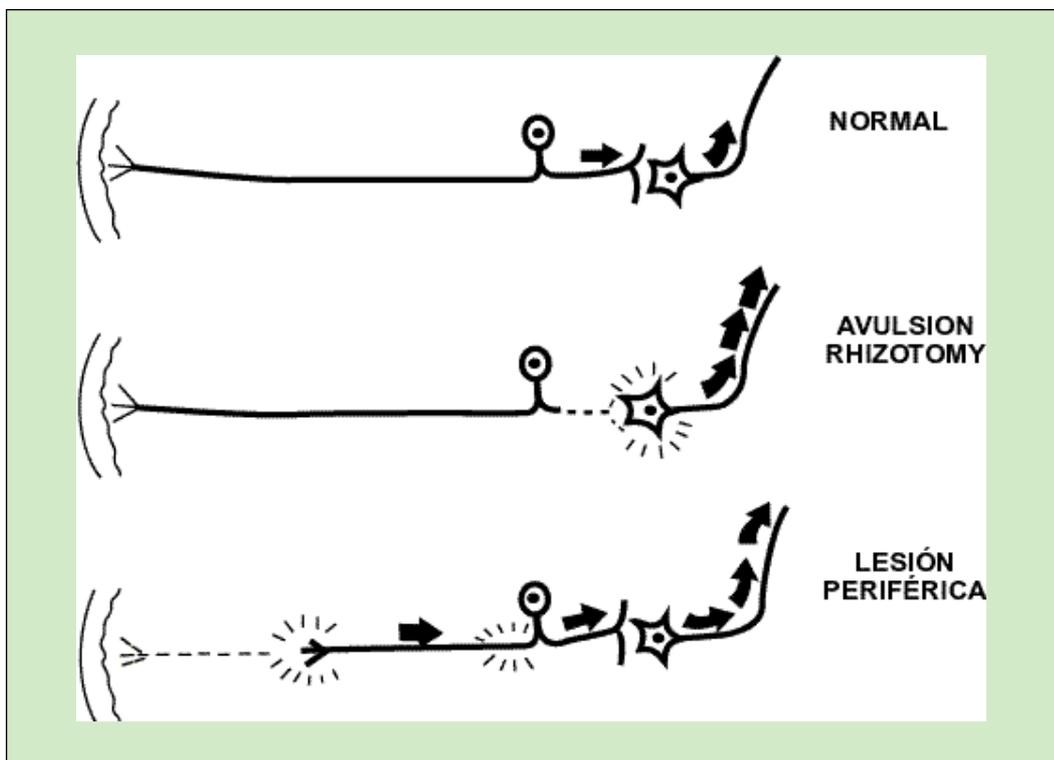


Figura IV. Descargas neuronales anormales. Howard I. Fields. Pain 1989 (modificado del original).

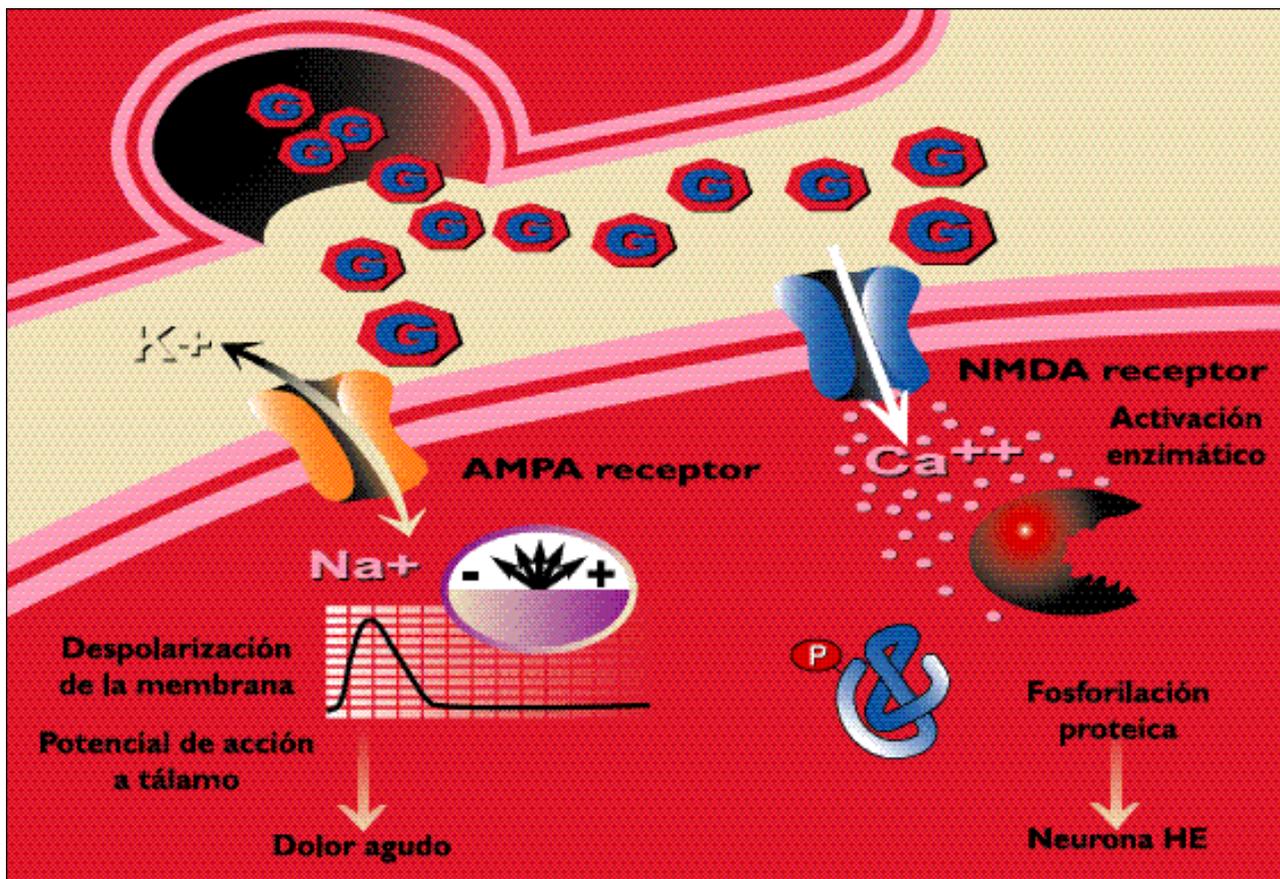


Figura V. Activación de receptores AMPA y NMDA, los primeros permiten la aparición de dolor nociceptivo o agudo y los segundos conducen a un estado de dolor patológico o estado hiperexcitable del asta dorsal. HE (hiperexcitable), G (glutamato). Allan I. Basbaum 1996 (modificado del original).

metil-4-isoxalona prionato (AMPA). Esto permitirá la salida de iones potasio y la entrada de iones sodio a la célula nociceptora con la consecuente aparición de dolor nociceptivo o agudo; pero si continúa el estímulo, los aminoácidos excitatorios actuarán sobre los receptores NMDA y favorecerán la entrada de iones calcio llevando a la célula a un estado hiperexcitable (Figura V).

La administración de inhibidores de ciclooxigenasa o inhibidores de sintetasa de óxido nítrico reduce el desarrollo de hiperalgesia y alodinea; los corticoides, los cuales bloquean una isoenzima inducible de ciclooxigenasa, pueden tener un efecto antihiperalgésico, principalmente un cuadro de dolor nociceptivo con el consecuente alivio de los síntomas. Otras drogas que pueden suprimir el

efecto del windup espinal son los opioides, los agonistas $\alpha 2$ y los bloqueadores de los canales del calcio. Los opioides se unen a los receptores μ en la sustancia gelatinosa para bloquear los neurotransmisores, que son liberados a partir de las fibras C e hiperpolarizan las neuronas nociceptivas del asta dorsal. Lo mencionado hasta aquí ayuda a reflexionar acerca de lo complicado de la interacción de al menos 20 diferentes sustancias y sitios receptores que finalmente condicionan un estado de dolor patológico habitualmente refractario a tratamientos convencionales.

Por último, es importante señalar que probablemente los diversos mecanismos descritos no sean los únicos implicados, sin embargo, son los más frecuentes y los que requieren más observación y estudio. **DOLOR**