

Tema 8

Fisiología del dolor

1 Introducción

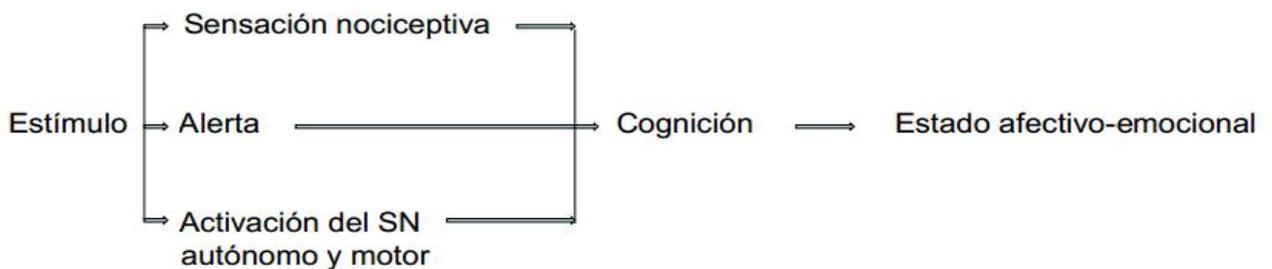
El dolor es una experiencia sensorial y emocional displacentera asociada a un daño tisular real o potencial. El dolor constituye un mecanismo de protección, consecuente con la activación de un receptor sensorial autóctono (nociceptor) y la experiencia emocional asociada a un daño tisular real o potencial no placentera.

1.1 Los elementos que componen el dolor son la experiencia sensorial, emocional y cognitiva. Por el contrario las dimensiones del dolor son las siguientes:

Dimensión sensorial: Función discriminativa del dolor

Experiencia cognitiva: Establecida en la evolución del dolor.

Experiencia emocional o afectiva: Coincidente con una vivencia que puede ser educada y que depende de diversos factores acaecidos en un instante concreto.



1.2 El origen del dolor puede ser nociceptivo (provocado por un nociceptor), neuropático (acaecido por un receptor del SNP, como el dolor del nervio fantasma tras una amputación) y psicogénico (establecido sin sufrirse daño ni recepción nerviosa).

1.3 EL dolor tiene como finalidad ser un mecanismo de defensa. Es una submodalidad de las sensaciones somáticas (como las del tacto, presión y posición) que tiene una importante función protectora, ya que nos advierte acerca de una lesión que debe ser evitada o tratada. Ej. Llagas y escoriaciones en enfermos con sensibilidad limitada por lesión medular.

1.4 Tipos de dolor:

Dolor rápido: agudo, intenso, punzante. De una duración 0.1 segundos tras el estímulo (aguja, corte, quemadura, descarga) y no es percibido por la mayoría de tejidos profundos. Procede de tejidos superficiales, con receptores neuronales con fibras mielínicas gruesas.

Dolor crónico: lento, urente, quemazón lenta, sordo, profundo, pulsátil. Tarda 1 segundo en aparecer, luego aumenta lentamente en intensidad manteniéndose durante segundos o minutos. Viene de las vísceras, con receptores neuronales con fibras amielínicas finas.

1.5 Conceptos básicos:

Algógenos: son sustancias que al unirse al receptor periférico ponen en marcha de forma directa el mecanismo de la nocicepción, es decir producen la sensación dolorosa. Entre ellos destacamos la bradicinina, Acetilcolina, H⁺ o K⁺.

Sensibilizadores: son moléculas que al interactuar con los nociceptores, no producen la sensación dolorosa, pero potencian o favorecen la acción de los algógenos. Las prostaglandinas son representantes de este grupo.

Sustancias inhibitorias: son aquellas que impiden o dificultan la propagación de la nocicepción mediante interacción con el nociceptor, entre ellas destacamos los opioides y los cannabinoides endógenos.

2 Receptores

2.1 Receptores para el dolor y su estimulación:

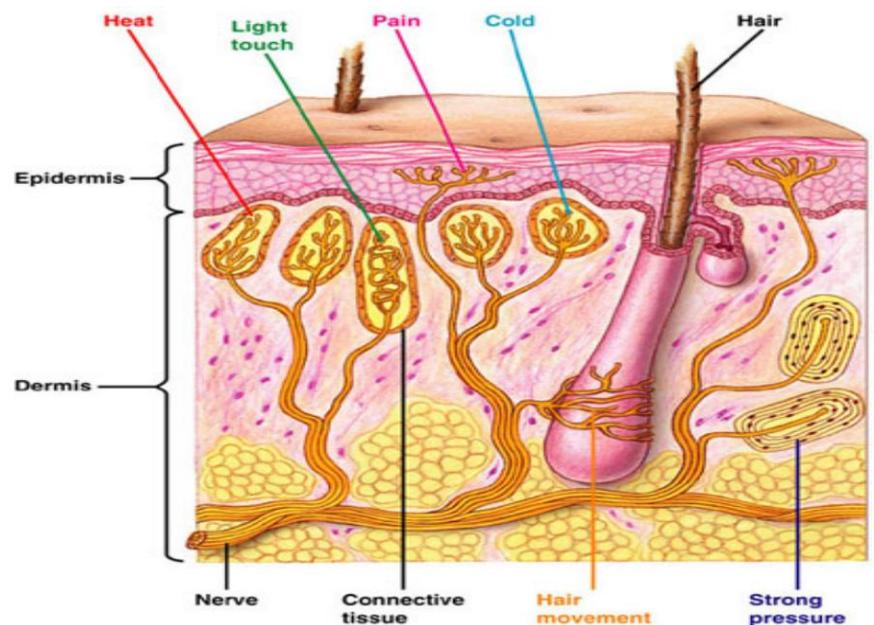
Son terminaciones nerviosas libres que se encuentran en capas superficiales de la piel y también en tejidos internos como periostio, paredes arteriales, superficies, articulares... La mayor parte de tejidos profundos sólo reciben terminaciones dispersas para el dolor, si el daño se va acumulando puede originar dolor crónico en estas zonas.

La adaptación de los receptores para el dolor es muy escasa, a veces nula. De hecho, se da el fenómeno opuesto. Bajo ciertas condiciones la excitación de las fibras para el dolor crece cada vez más (Hiperalgesia). Ej: Darse con un martillo tras haberse dado antes.

Tres tipos de estímulos excitan estos receptores: mecánicos, térmicos y químicos.

En general el dolor rápido aparece al aplicar estímulos mecánicos y térmicos, mientras que el dolor lento puede obedecer a las tres clases de estímulos

En la imagen de la derecha vemos la localización en la epidermis y dermis de los diferentes receptores nerviosos especializados en diferentes estímulos.



2.2 Dolor ante estímulo químico.

Las sustancias que excitan el dolor de tipo químico: bradicinina, serotonina, histamina, iones potasio, acetilcolina, prostaglandinas y sustancia P.

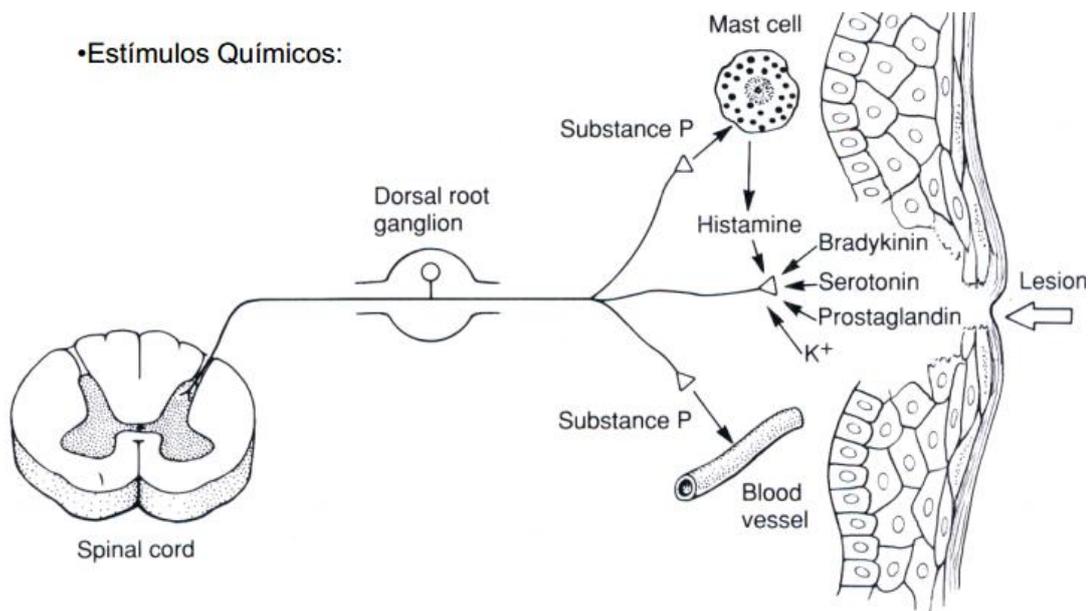
En la tabla observamos la sustancia producida en diferentes fuentes causantes de la respuesta.

Sustancia	Fuente	Enzimas importantes en la síntesis	Efecto sobre Ad y C
Potasio	Células dañadas		Activación
Serotonina	Plaquetas	Triptofano hidroxilasa	Activación
Bradicinina	Kininogena	Kalikeína	Activación
Histamina	Células de Mast		Activación
Prostaglandinas	Ácido Araquidoneo	Ciclo-oxigenasa	Sensibilización
Leucotrienas	Ácido Araquidoneo	5-lipo-oxigenasa	Sensibilización
Sustancia P	Aferentes		Sensibilización

Destacamos el potasio, una sustancia alógena expresada al producirse una lesión tisular, causante de dolor e inflamación. Esto es así porque en el interior celular hay gran cantidad de potasio mientras que en el intersticio muy poca. Al romperse la membrana el “equilibrio” se destruye.

Otra sustancia a destacar es la P, liberada por neuronas aferentes sensibles a mediadores de inflamación. Además de estas sustancias desencadenan potenciales de acción (PA). La sustancia P es un neurotransmisor que provoca la desgranulación de mastocitos (liberación de histamina) y la vasodilatación.

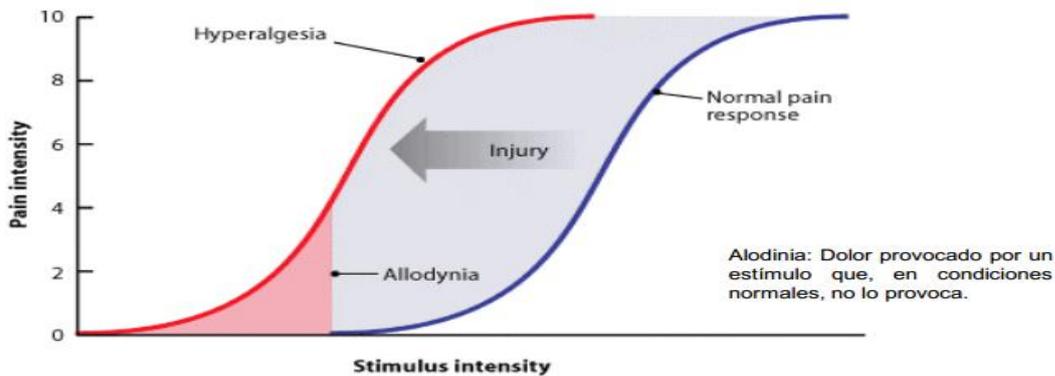
En la imagen vemos el esquema de la explicación anterior. El como la lesión tisular ha provocado que la fibra nerviosa genere un PA y libere sustancias. La P ha provocado las desgranulación de mastocitos y la vasodilatación, generándose así la respuesta inflamatoria en la región dañada.



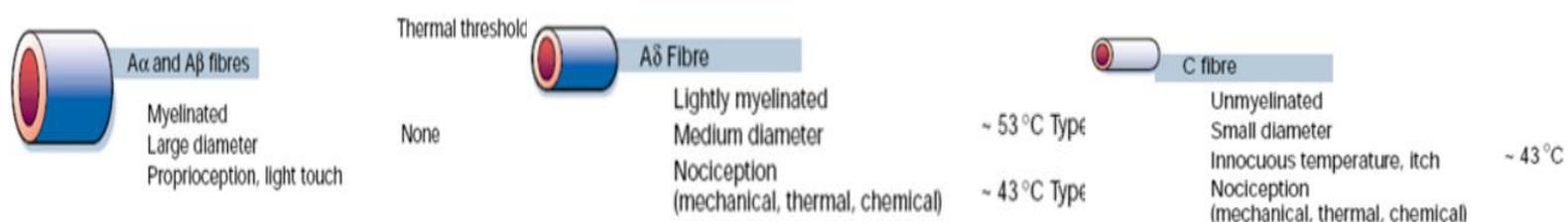
2.3 Nociceptores

Los nociceptores son terminaciones nerviosas específicas para la detección de estímulos de intensidad elevada, suficientes para producir una lesión tisular. Sus características son un umbral de respuesta muy alto, la capacidad de modificar su respuesta por la estimulación repetida (normalmente disminuyendo el umbral en el fenómeno acuñado hiperalgesia) y que son terminaciones libres de fibras de velocidad lenta, con fibras amielínicas tipo delta y tipo c.

En la imagen inferior vemos como en la hiperalgesia tenemos una sensación de dolor igual con una cantidad de estímulo menor que con una respuesta normal al dolor (suele ser la primera). Destacamos el término alodinia, producido generalmente por una estimulación repetitiva generada por dolor repetitivo. Puede provocar que un estímulo que antes no era doloroso genere en este caso dolor.

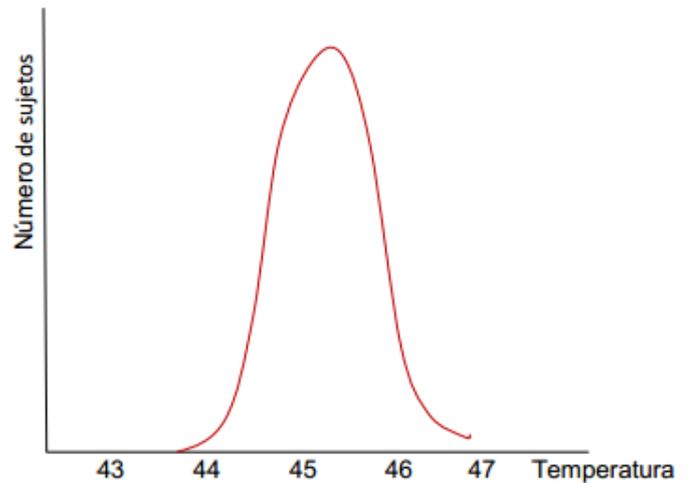


Tipos de nociceptores según el estímulo adecuado y esquema de características de sus fibras aferentes.



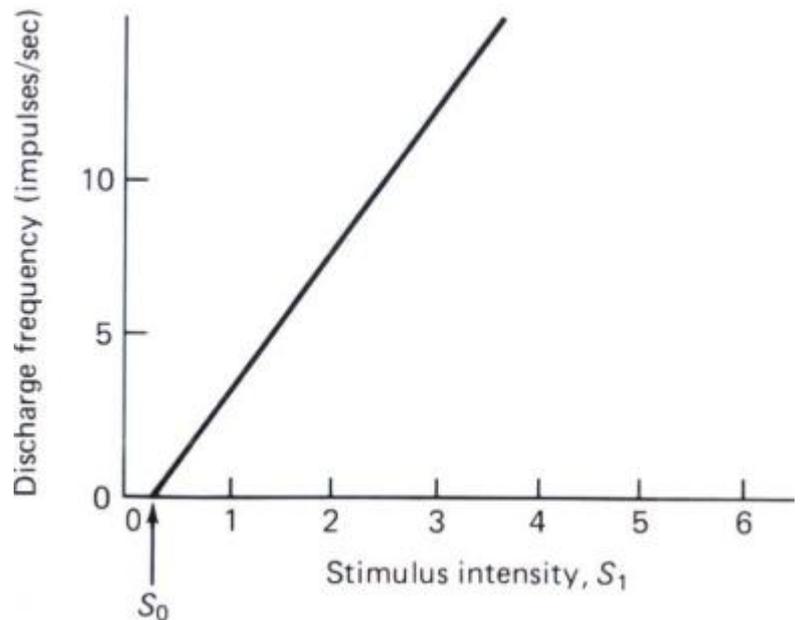
2.4 Velocidad de la lesión tisular como estímulo para el dolor.

Cualquier persona media empieza a percibir dolor cuando la piel se calienta por encima de 45 °C, temperatura a la que empiezan a dañarse los tejidos por el calor. A la derecha, curva de distribución obtenida entre un gran número de personas que indica la temperatura mínima de la piel capaz de generar dolor.



Por tanto, el dolor producido por el calor guarda relación con la velocidad de lesión tisular y no con el daño total que se haya producido

Igualmente, como vimos, existe relación exponencial entre magnitud de sensación percibida y la intensidad del estímulo aplicado. Esto fue acuñado en la llamada ley de Webber, que establece la relación absoluta entre la intensidad del estímulo y su respuesta. Existe un umbral de intensidad hasta que se alcanza la hiperalgesia.



3 Transducción del dolor

Provocada por la transducción del impulso nervioso. Fundamentada en la conversión de un estímulo nociceptivo dado (calor, presión, sustancia química) en una señal bioeléctrica que se trasmite de una neurona a otra mediante:

Canales iónicos. Este mecanismo de transducción se realiza en última instancia por medio de unas estructuras proteicas que se encuentran en la superficie de los nociceptores, canales iónicos, que una vez activados por el estímulo nociceptivo, permiten el paso desde el exterior al interior de la célula de flujos iónicos (principalmente Na^+ y Ca^{2+}).

Complejo receptor. Estos canales iónicos se encuentran integrados dentro de una estructura más compleja denominado el complejo receptor. El complejo receptor consta normalmente de un canal iónico y una serie de proteínas acopladas en el interior de la membrana que, una vez activadas por los flujos iónicos, desencadenan una serie de reacciones al servicio de la transmisión del impulso nociceptivo.

4 Médula, reflejo al dolor

Un caso de reflejo flexor con patrón de retirada y acompañado de reflejo extensor cruzado. Si aplicamos un estímulo doloroso sobre una extremidad, las fibras nociceptivas alcanzan un conjunto de interneuronas en la médula espinal, distribuyendo la información en los siguientes circuitos básicos:

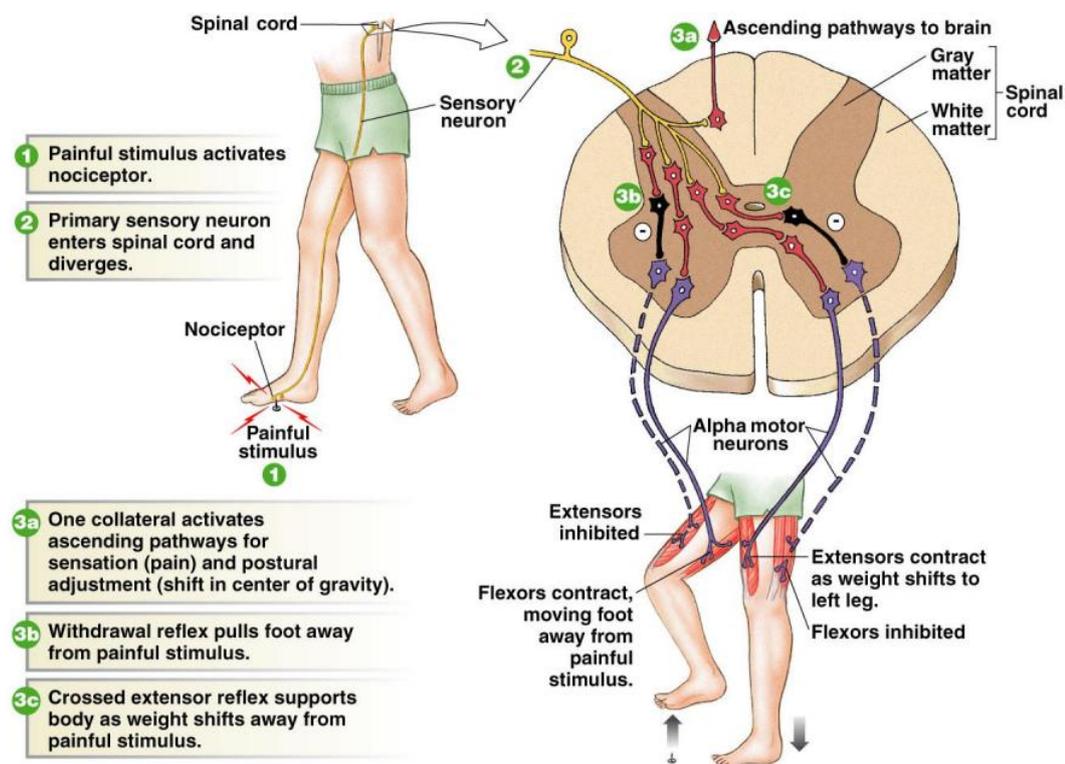
Circuitos divergentes: diseminar el reflejo hasta los músculos necesarios para efectuar la retirada.

Circuitos de inhibición recíproca: destinados a inhibir a los músculos antagonistas.

Circuitos destinados a provocar una post-descarga que dure muchas fracciones de segundo después de finalizar el estímulo.

Esquema de la respuesta refleja al dolor: En rojo neuronas excitadoras, en negro neuronas inhibitorias, en azul alfa motoneuronas.

1. Activación nociceptor por un estímulo doloroso
2. Una neurona sensorial primaria entra en la espina dorsal y diverge en la médula.



- 3a. Una fibra colateral activa un camino ascendente que provoca una sensación de dolor y un ajuste postural.
- 3b. La estimulación de las alfa motoneuronas provoca que levantemos el pie que pisa el clavo donde se ha activado el primer nociceptor.
- 3c. Se activan otras motoneuronas capaces de provocar el soporte de todo el cuerpo tras la modificación del eje de gravedad al levantar el pie.

5 Divisiones del sistema nervioso

- 5.1. El sistema nervioso central (SNC) que incluye el encéfalo y la medula espinal.
- 5.2. El sistema nervioso periférico (SNP) que lo constituyen los nervios y ganglios situados en el exterior del SNC y que le ponen en contacto con los órganos sensoriales, los músculos y las glándulas. Los nervios craneales (12 pares) son los nervios periféricos que nacen en el encéfalo e inervan principalmente la región cefálica. El resto de los nervios periféricos parten de la medula espinal, son los nervios espinales (31 pares).

Los nervios que llegan a las vísceras, musculatura lisa y glándulas para recoger información sobre su estado y producir respuestas relativamente involuntarias y automáticas constituyen el sistema nervioso autónomo o Visceral (SNA). El SNA se subdivide a su vez en el simpático y parasimpático.

Por otro lado los nervios que llevan información al SNC de los estímulos del medio ambiente externo al organismo que son captados por los receptores sensoriales, del estado muscular y de la posición de las extremidades, así como los músculos esqueléticos constituyen el sistema nervioso somático (SNS)

6 Médula. Transmisión de la señal

6.1 Dos vías básicas de transmisión

Somática (B1: médula espinal, nervios espinales): parten de la neurona periférica, tienen su soma en el ganglio espinal y penetran a la médula por el asta posterior.

Visceral (B2: nervios del sistema autónomo): En relación al dolor visceral, las vías aferentes son fibras simpáticas que, pasando por los plexos, llegan a la médula a través de las astas posteriores. Esta transmisión por fibras amielínicas y de conducción lenta, y que también puede ser somática, es responsable de una sensación dolorosa sorda, vaga y profunda.

6.2 Fibras periféricas para el dolor: vías para la transmisión de dolor agudo y crónico.

6.2.1 Dolor agudo. Vía neoespinotalámica:

- Estímulo mecánico o térmico.
- Transmisión por nervios periféricos hasta la médula a través de fibras $A\delta$ (6-30 m/s).
- Terminan principalmente en la lamina I de las astas dorsales donde excitan a las neuronas de segundo orden del haz neoespinotalámico.

6.2.2 Dolor crónico. Vía paleoespinotalámica:

- Sobre todo a partir de estímulos químicos. Tb con estímulos mecánicos o térmicos persistentes.
- Conecta con las fibras C (0.5-2 m/s).

Un mismo estímulo brusco de carácter doloroso puede generar una sensación dolorosa doble: un dolor rápido agudo que llega al cerebro por las vías $A\delta$, seguido más o menos, un segundo después por un dolor lento que se transmite por la vía de las fibras C.

6.3 Fibras periféricas para el dolor: vías para la transmisión de dolor agudo y crónico.

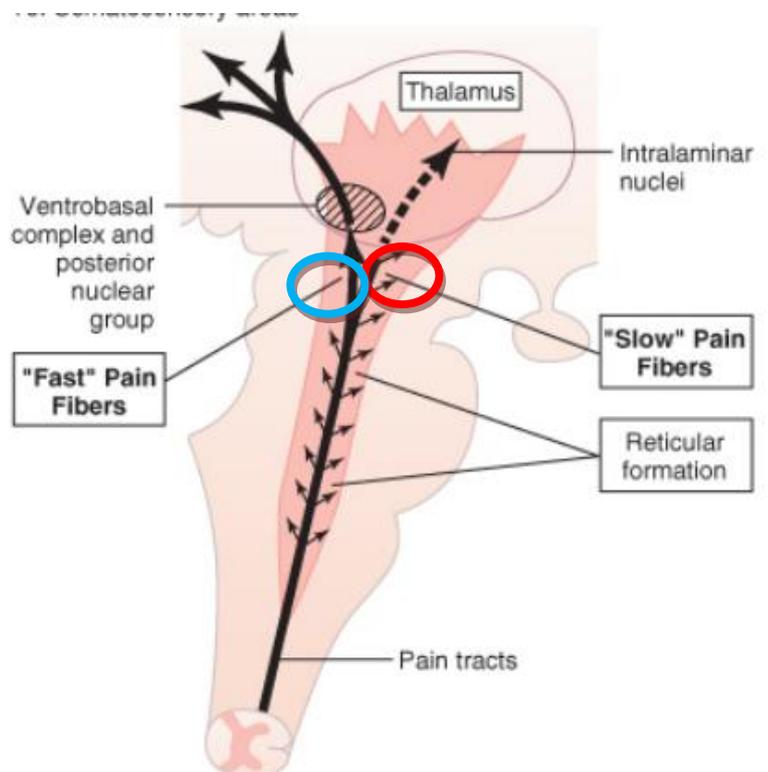
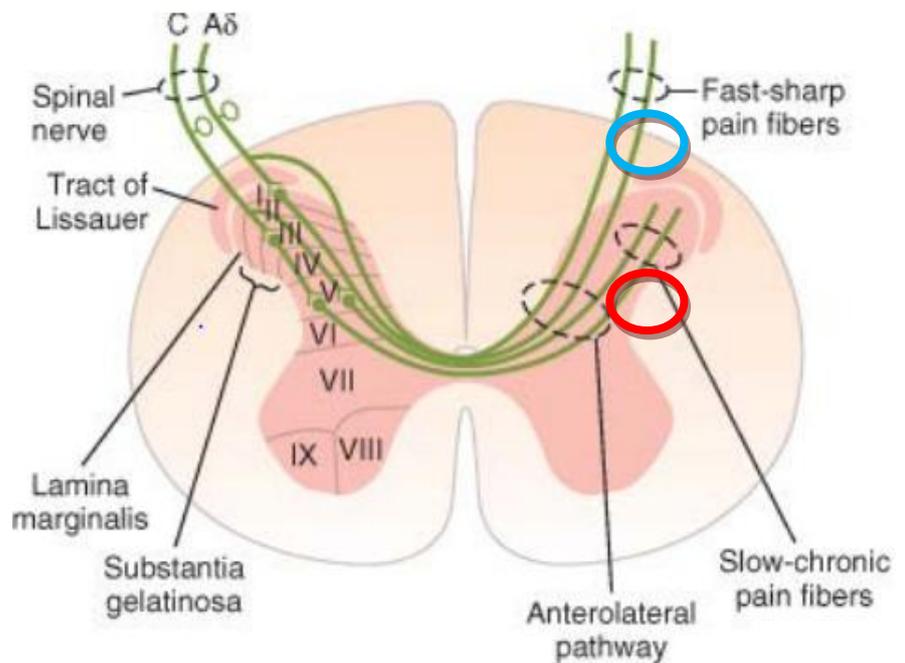
Dolor agudo. Vía neoespinal: Las fibras para el dolor Aδ llegan a la lámina I (lámina marginal) de las astas dorsales donde sinaptan con fibras de segundo orden que se decusan y ascienden hacia el encéfalo por las columnas anterolaterales. La mayoría de las fibras llega al Complejo ventrobasal (Tálamo).

Dolor crónico. Vía paleoespinal: Las fibras C sinaptan en las láminas II y III (sustancia gelatinosa) de las astas dorsales con pequeñas neuronas complementarias. Las últimas neuronas de la serie dan origen a axones largos que se decusan y ascienden hacia el encéfalo por las columnas anterolaterales. Las fibras llegan a diversas zonas del Bulbo raquídeo, mesencéfalo y tálamo.

En la imagen vemos la transmisión de las señales de dolor rápido agudo (azul) y lento crónico (rojo) hacia la médula espinal y a través de la misma al cerebro. También vemos la vía anterolateral. Es decir, existen tres vías anatómicas para dos vías de dolor.

En la imagen inferior vemos la transmisión de señales dolorosas hacia el tronco del encéfalo, tálamo y corteza cerebral a través de la vía del dolor rápido y lento.

Con el dolor se ve afectado el sueño, al haber transmisiones nerviosas colaterales.



6.4 Médula y tálamo: transmisión de la señal

6.4.1 Dolor agudo, vía neoespinotalámica:

Estímulo mecánico o térmico.

Fibras A δ (6-30 m/s).

NT habitual: Glutamato.

Buena localización de la fuente de dolor.

Llegan a la lámina marginal donde sinaptan con fibras de segundo orden que se decusan.

Complejo ventrobasal (Tálamo).

Proyección hacia zonas basales del cerebro y corteza somatosensitiva.

Dispone el cuerpo para la abolición inmediata de la fuente de dolor.

6.4.2 Dolor crónico, vía paleoespinotalámica:

Sobre todo a partir de estímulos químicos. También con estímulos mecánicos o térmicos persistentes.

Conecta con las fibras C (0.5-2 m/s).

NT habitual: Sustancia P, que se libera en el foco.

Mala localización de la fuente de dolor.

Sinaptan en la sustancia gelatinosa con pequeñas neuronas complementarias. Las últimas neuronas de la serie dan origen a axones largos que se decusan.

Bulbo raquídeo, mesencéfalo y tálamo (10%).

Desde el tronco del encéfalo múltiples neuronas hacia tálamo, hipotálamo y cerebro basal. Afectará al eje hipotálamo-hipofisario regulándose el sistema endocrino en el hipotálamo, que regula la síntesis de todas las hormonas sexuales corticoideas.

Inmovilización del cuerpo, espasmo, rigidez (obtención de calor).

7 Encéfalo y médula, supresión del dolor

7.1 Sistema de Analgesia.

El sistema de supresión del dolor tiene tres elementos:

Sustancia gris periacueductal y núcleos periventriculares del mesencéfalo. Desde esta zona las neuronas envían señales hacia:

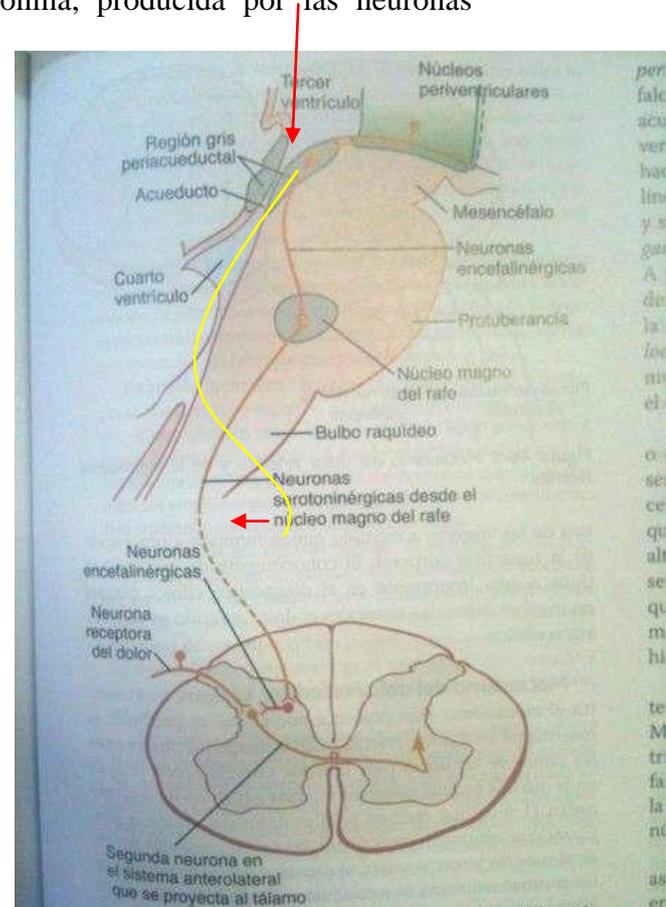
El núcleo magno del rafe (bulbo). Desde aquí se envían señales descendentes de segundo orden hacia:

Un complejo inhibitorio situado en las astas posteriores de la médula. A este nivel las señales analgésicas tienen la capacidad de bloquear el dolor antes de su transmisión hacia el encéfalo.

Sustancias transmisoras: la encefalina y la serotonina, producida por las neuronas serotoninérgicas que desencadena el sistema de inhibición de la información dolorosa.

Opioides cerebrales endógenos: endorfinas y encefalinas. Estas sustancias son neurotransmisores naturales peptídicos que se unen a un receptor denominado opioide, desencadenando la respuesta inhibitoria al dolor.

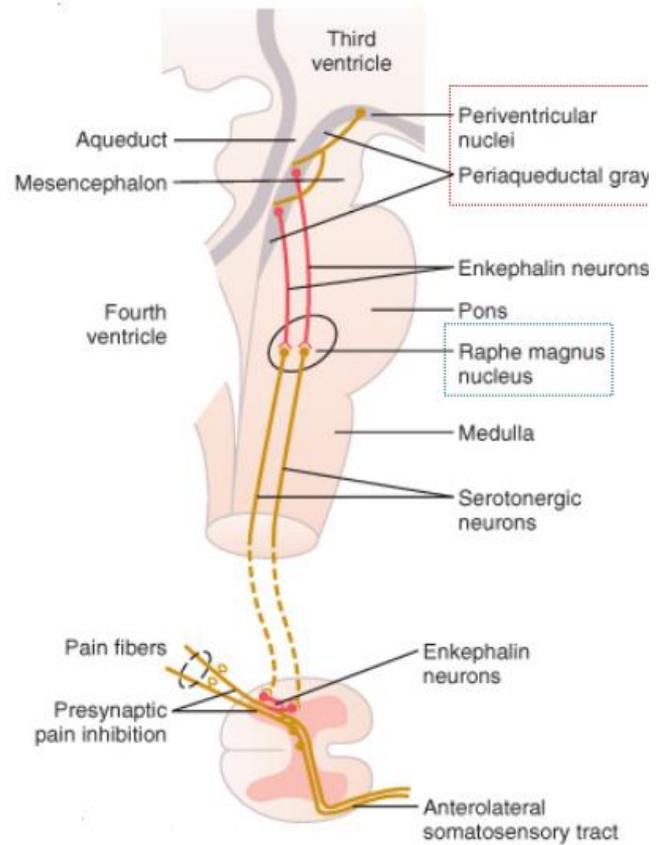
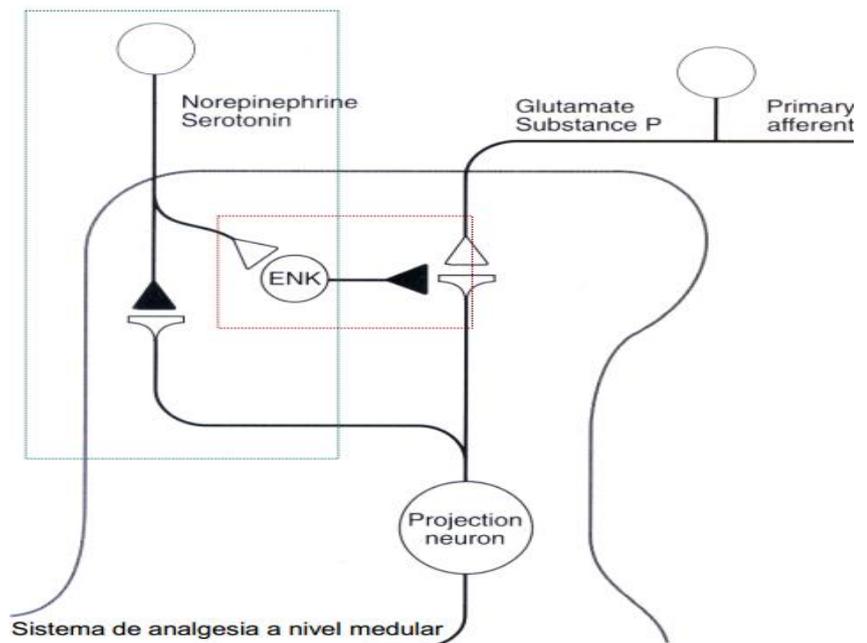
En la imagen de la derecha vemos el sistema de analgesia del encéfalo y la médula espinal. Se observa la inhibición de señales de dolor que llegan a nivel de la médula (amarillo) y la presencia de neuronas secretoras de encefalina que suprimen las señales de dolor tanto en la médula como en el tronco del encéfalo (en rojo).



Vemos en la imagen que muchas de las fibras nerviosas que nacen en los núcleos periventriculares y en el área gris periaqueductal secretan encefalina en sus terminaciones. En el núcleo magno del rafe las fibras que nacen en este núcleo y que terminan en las astas dorsales de la medula secretan serotonina. Ésta a su vez, hace que las neuronas medulares de estas regiones secreten encefalina.

La encefalina produce tanto inhibición presináptica como postsináptica de las fibras tipo C y tipo A δ , en el lugar donde hacen sinapsis en las astas dorsales. Es probable que la inhibición presináptica se consiga bloqueando los canales de calcio. La analgesia suele durar muchos minutos e incluso horas.

Las interneuronas medulares con encefalina (ENK) ejercen acciones inhibitorias tanto pre como postsinápticas (cuadro rojo). En la presináptica disminuyen la duración del PA sensorial, es decir, las fibras C disminuyen la duración de los PA. En la postsináptica si la célula esta activada el opiáceo disminuye el potencial postsináptico oscilatorio (el potencial de membrana que si es superado genera PA). Si la neurona no está activada, deja a la célula hiperpolarizada.



Las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas del tronco encefálico activan las interneuronas opioides locales y también suprimen la actividad de las neuronas de proyección (cuadrados azules).

Los opiáceos disminuyen la duración del potencial de acción del nociceptor, (Ca $^{2+}$) disminuyendo la liberación del transmisor por los aferentes terminales primarios.

Los opiáceos hiperpolarizan la membrana de las neuronas del asta posterior, disminuyendo así la amplitud del potencial postsináptico.

7.2 Teoría de la compuerta.

Responde a la pregunta: ¿por qué cuando nos hacemos un corte en un dedo agitamos la mano y frotamos o apretamos la zona herida?

La teoría afirma que “el dolor es el resultado del equilibrio entre fibras aferentes nociceptivas y nonociceptivas.”

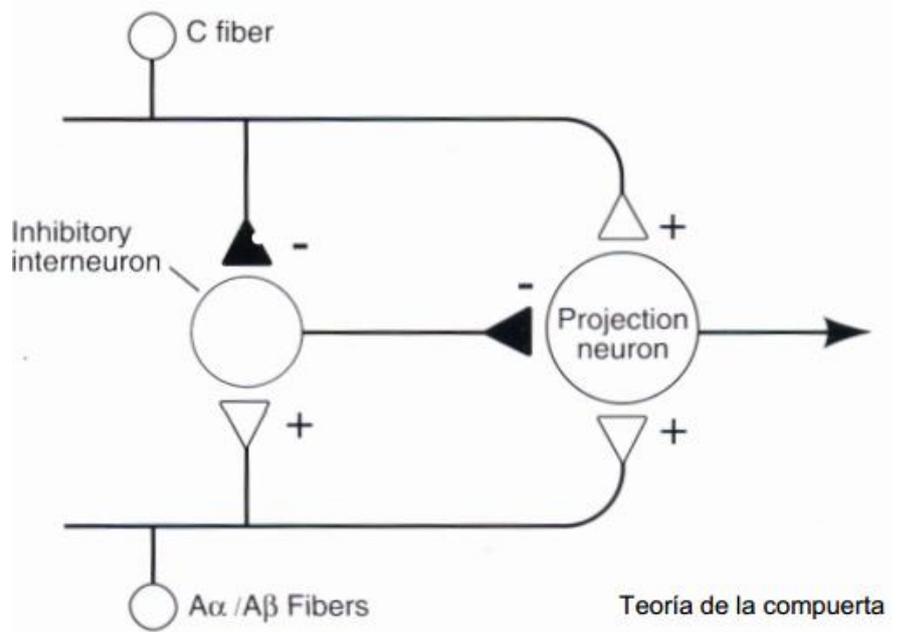
El lugar en el que se produce este hecho es en el asta posterior de la médula espinal, donde se hayan:

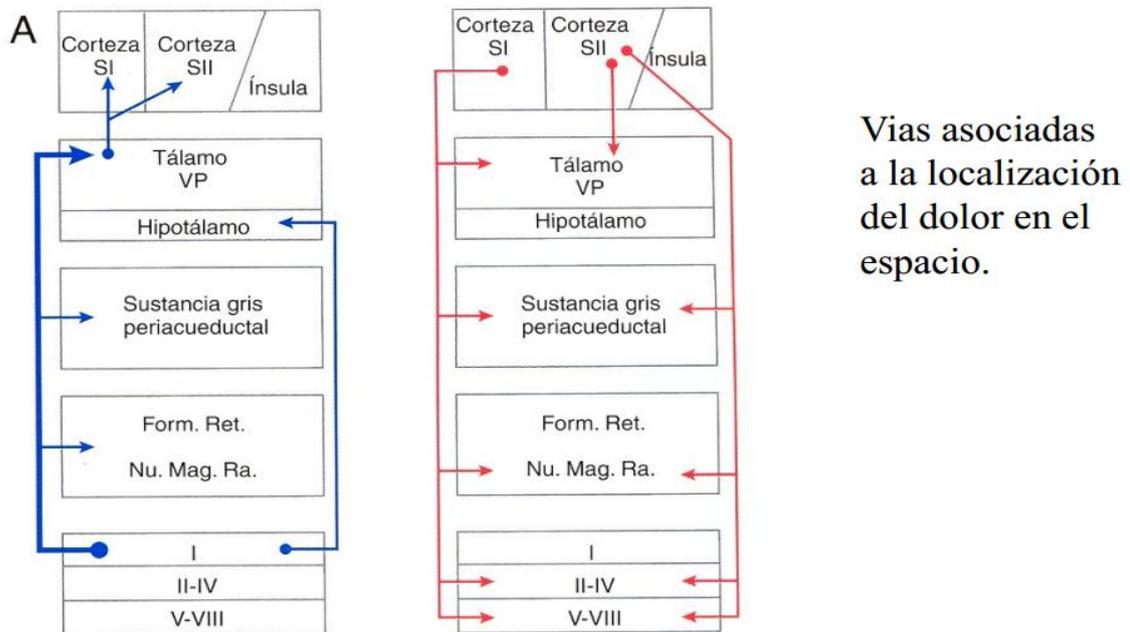
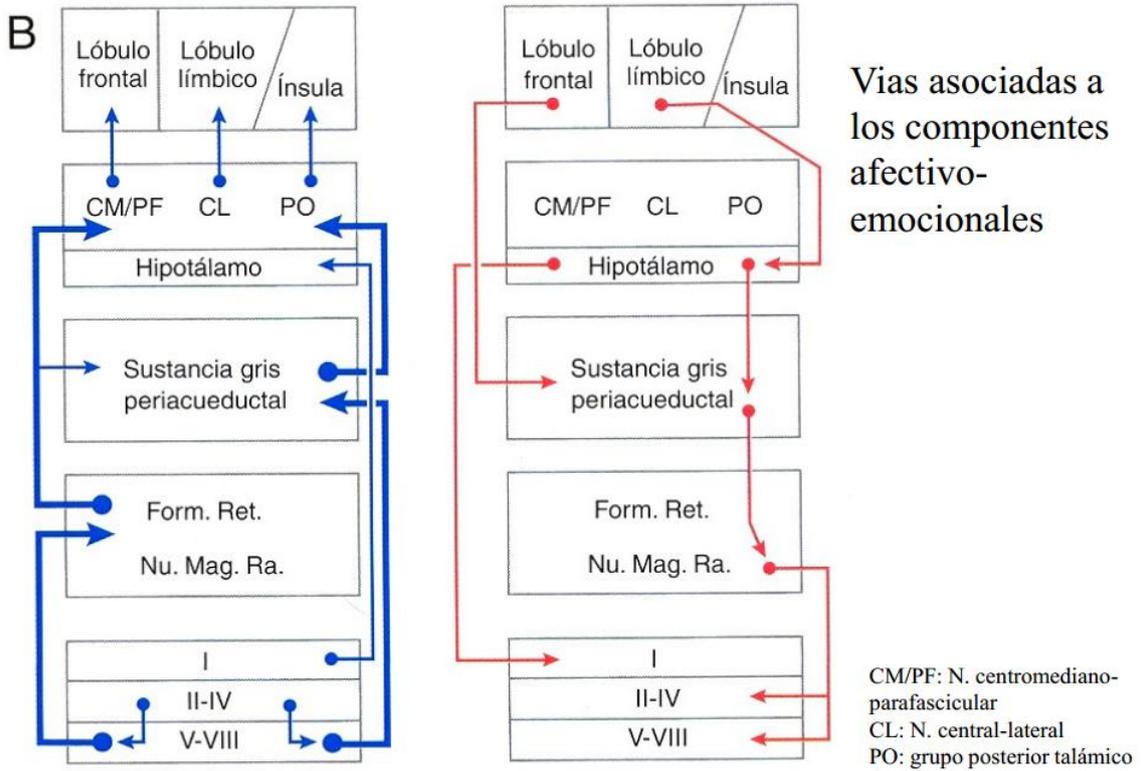
- Fibras miélicas de diámetro grande Aβ no nociceptivas de los mecanorreceptores.
- Fibras aferentes nociceptivas (Aδ) miélicas.
- Fibras aferentes nociceptivas C amielínicas.
- Interneuronas inhibitoras.

La inhibición de la transmisión del dolor se produce mediante la presencia de señales sensitivas táctiles simultáneas (a las del dolor).

Es topográficamente específico y justifica la supuesta fiabilidad de técnicas como la acupuntura, los linimentos y la Estimulación eléctrica transcutánea (EETC).

En la imagen vemos lo que producen las fibras Aα/Aβ amielínicas procedentes del estímulo táctil y como inhiben a las fibras C que provocan la estimulación de las neuronas nociceptivas que provocan el dolor.





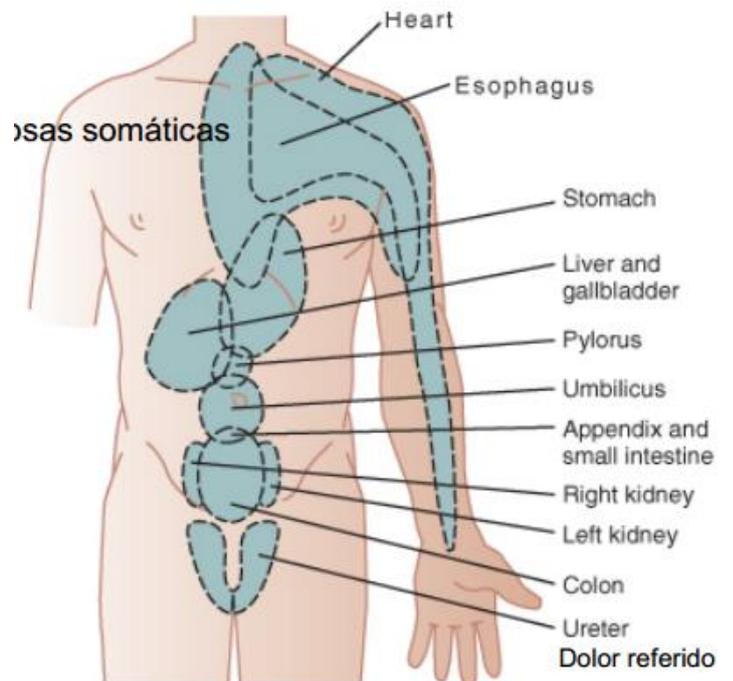
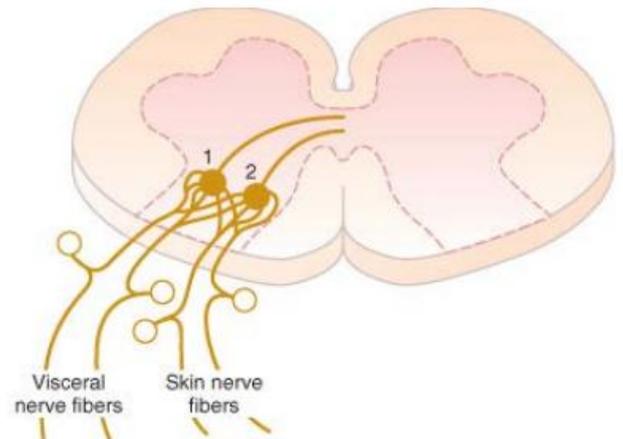
En azul fibras ascendentes, en rojo, fibras estimuladas.

8 Dolor visceral, dolor referido

Percepción de dolor en una parte del cuerpo que está bastante alejada de los tejidos (vísceras) donde se origina el dolor. Ejemplo: dolor del hombro izquierdo en el infarto de miocardio.

Las fibras nerviosas viscerales sinaptan en el asta posterior y provocan señales nerviosas somáticas. En la imagen superior vemos el proceso.

En la siguiente imagen vemos las regiones superficiales de dolor referido procedente de los distintos órganos viscerales.



10 Nervio trigémino

Poco importante en medicina, provoca dolor de cabeza. Distinto dolor a la cefalea, al ser este un dolor de naturaleza vascular o visceral. Es el quinto par craneal.

