



# Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria  
Revista de educación integral del pediatra extrahospitalario

## Curso de Formación Continuada en Dolor en Pediatría

Dirigido a:  
Pediatras de Atención Primaria



Con el aval de la Sociedad Española de  
Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

**1ª ENTREGA**

---

## Equipo docente

---

### Directores

Dra. Carmen Gancedo García. *Coordinadora Científica*

Dr. José del Pozo Machuca. *Coordinador Editorial*

### Autores

Dra. Carmen Gancedo García

Dr. Fernando Malmierca Sánchez

Dra. Carmen Hernández-Gancedo

Dr. Francisco Reinoso Barbero

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de esta monografía pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© 2008 Ergon

C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN obra completa: 978-84-8473-654-7

ISBN tomo 1: 978-84-8473-655-4

Depósito Legal: M-10381-2008

---

# Neurofisiología del dolor

C. Gancedo\*, C. Hernández-Gancedo\*\*, J. Peñarrocha\*\*\*

\*Pediatra, CS Infanta Mercedes. \*\*Anestésista, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

\*\*\*ORL, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

---

## DEFINICIÓN DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como la ocasionada por dicha lesión o cuya presencia es revelada por manifestaciones visibles y/o audibles de conducta”<sup>(1)</sup>.

El dolor es un síntoma complejo en el que intervienen múltiples factores; algunos muy subjetivos, por lo que resulta difícil de definir<sup>(2)</sup>.

La definición del dolor del IASP es una modificación de la realizada en 1964 por Merskey y que refería el dolor como “una experiencia desagradable que asociamos primariamente a una lesión tisular o descrita como tal”.

Chapman define el dolor como: “una experiencia desagradable, sensorial y emocional, asociada a una lesión real, o potencial, que se describe como daño”.

El estímulo doloroso viene definido por la sensación que produce, no existiendo en algunas ocasiones una relación estrecha entre el estímulo causal y la reacción que ocasiona.

Independientemente de consideraciones morales, religiosas e incluso económicas, el dolor para quien lo padece es tan incapacitante como para pasar a ser lo más penoso e importante de su vida.

Existen múltiples clasificaciones del dolor.

Dependiendo de dónde se encuentren localizados anatómicamente los receptores de las fibras nerviosas distinguimos: dolor vascular, somático o visceral; dolor psicógeno; dolor superficial; dolor neurógeno; dolor osteoarticular.

Si lo clasificamos por su duración tenemos: dolor agudo y dolor crónico.

## a. Dolor agudo

Es el síntoma de una determinada enfermedad y un mecanismo de alarma<sup>(3)</sup>.

Se origina fundamentalmente por estímulos nociceptivos, en él los factores psicológicos tienen menos importancia y remite a medida que desaparecen las causas que los originaron.

Su duración suele ser inferior a los seis meses.

No es difícil de diagnosticar, se debe a la estimulación de estructuras nerviosas y sus mecanismos de producción habitualmente a través de las vías del dolor son bien conocidos. El tratamiento, bien quirúrgico o médico, suele ser eficaz.

Si el dolor agudo no se trata correctamente suele llevar al dolor crónico.

Las repuestas fisiológicas al dolor agudo producen aumento de la actividad adrenosimpática, llegando a producir incluso aumento de morbilidad. Está científicamente comprobado que se produce aumento de la tensión arterial, taquipnea, taquicardia, palidez, midriasis, sudoración, ansiedad y disminución de la función pulmonar, así como aumento de la producción de hormona antidiurética, ACTH, vasopresina, aldosterona, glucagón, prolactina, inhibición de la secreción de insulina. Trastornos inmunológicos y metabólicos; aumento del riesgo de trombosis venosa profunda, distensión abdominal, náuseas, vómitos y otros síntomas acompañantes.

Las causas más frecuentes de este tipo de dolor en el niño van a estar en relación con fracturas óseas, cefaleas, otitis, etc.

Dentro del dolor agudo nos podemos encontrar con:

- Dolor superficial, cutáneo o periférico, debido a estímulos, térmicos, mecánicos, eléctricos o químicos, localizados en la piel. Se puede manifestar como

hormigueos, quemazón, punzante o cortante. Su localización suele estar clara y puede no existir una relación con la intensidad y la duración del estímulo que lo ha desencadenado. Puede ir acompañado de hiperalgesia e hiperalgesia.

- Dolor somático profundo o central. Es más difuso y peor localizado que el agudo, se transmite por las fibras Aδ y C. Es sensible a los opiáceos. La lesión se localiza en la piel, músculos, huesos, articulaciones, ligamentos. El dolor está localizado en la zona de la lesión. Cuanto mayor es la intensidad y duración de la estimulación, más difuso es el dolor.
- Dolor visceral. Es un dolor lacerante, cortante, cólico, mordiente, de puñalada. No guarda relación con el estímulo, se localiza mal y lo hace de forma difusa, suele irradiarse y ocasionar dolor en regiones superficiales del organismo a distancia de la víscera que lo origina<sup>(3)</sup>.

#### **b. Dolor crónico**

Con frecuencia constituye la propia enfermedad<sup>(4)</sup>.

Persiste, al menos, un mes más que la lesión que lo causó y permanece más de seis meses una vez que desaparece ésta<sup>(4)</sup>.

No suelen ser eficaces los tratamientos convencionales y con frecuencia causa depresiones.

El dolor crónico se suele dividir en: agudo recurrente, maligno y benigno o crónico no maligno.

- Dolor agudo recurrente. El ejemplo más típico de este dolor lo constituyen las migrañas. Son episodios de dolor agudo que se repiten periódicamente durante periodos prolongados o incluso durante toda la vida.
- Dolor maligno o crónico agudo. Es típico del dolor neoplásico. Dura meses o años; es continuo y de duración limitada termina habitualmente con la curación o con la muerte.
- Dolor crónico benigno o no maligno<sup>(6,7)</sup>. Benigno en cuanto a que no acaba con la vida del paciente. Las causas que lo provocan, aunque no acaben con la vida, son muy invalidantes, deterioran la calidad de vida del enfermo, e influyen negativamente en sus relaciones familiares, sociales y laborales.

#### **c. Dolor nociceptivo**

Llamado también dolor normal o sensorial.

Es un dolor bien localizado, lo producen estímulos

que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales, es el dolor en respuesta a una lesión.

Se activa el sistema neurofisiológico formado por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensibilidad dolorosa y corteza cerebral.

#### **d. Dolor neuropático<sup>(9)</sup>**

Es el producido por una enfermedad o lesión del SNC o SNP.

El sistema nociceptivo reacciona de forma anormal y no existe una relación causa efecto, puede aparecer por el tacto o ante pequeños estímulos mecánicos.

Este dolor aparece sin lesión previa o no desaparece tras la desaparición de la lesión.

Es rebelde al tratamiento, existe una falta de respuesta al tratamiento con opiáceos.

Otra característica es que es persistente.

Las patologías más frecuentes de dolor neuropático son: traumatismos nerviosos, enfermedades degenerativas, neuropatías post-sida, neuropatía diabéticas, amputaciones traumáticas quirúrgicas, neuropatías farmacológicas y herpes zóster.

#### **e. Dolor psicógeno**

Hay síntomas psicológicos relacionados con el dolor.

No existe posibilidad de encontrar un mecanismo neuropático o nociceptivo.

#### **f. Dolor central-periférico**

Se debe a una lesión del SNC, si bien suele referirse a la superficie.

El dolor puede aparecer semanas o meses después de la lesión traumática inicial. La causa más frecuente es la lesión traumática de la médula espinal.

#### **g. Dolor de proyección**

Está producido por la lesión de estructuras radiculares posteriores y ganglionares.

Este dolor va desde el lugar de origen y se extiende siguiendo la distribución de un nervio, se manifiesta con hipoestesia de la metámera y parestesias.

#### **h. Dolor referido**

El dolor es de origen visceral, se presenta en una parte del organismo distante del lugar de origen, es un dolor espontáneo, sordo y difuso.

Se manifiesta por hiperalgesia cutánea y muscular con hiperestesia e hiperreflexia muscular.

## **BASES ANATÓMICAS DE LA NOCICEPCIÓN**

### **El desarrollo del sistema nociceptivo**

La nocicepción comprende específicamente al componente sensodiscriminativo del dolor, que permite la activación de unos mecanismos de alerta y defensa, tanto somáticos como vegetativos. Estos componentes van a estar presentes en los neonatos<sup>(10)</sup>, aunque de un modo acorde con las características de inmadurez y plasticidad neuronal que presenta el sistema nervioso en etapas del desarrollo.

En la semana sexta de gestación se inician las conexiones entre neuronas sensoriales y las células en el asta dorsal de la médula espinal.

En la semana 20ª ya están presentes los receptores sensoriales en superficies cutáneas y mucosas y se han desarrollado el número final de neuronas.

A las 24 semanas se completan las conexiones sinápticas entre médula-tronco cerebral-tálamo-corteza.

En la semana 30ª nos encontramos la mielinización definitiva de las vías dolorosas del tronco encefálico y el tálamo, más una madurez total de la corteza.

### **El sistema periférico. Nociceptores**

En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo hay un grupo de receptores sensoriales llamados nociceptores.

Son la terminación periférica de una neurona bipolar no diferenciada, cuyo soma se encuentra en los ganglios raquídeos, y la primera estructura del SN especializada en captar el dolor.

Las vías nociceptivas principales son la espinotalámica y la espinorreticulotalámica.

El axón de estas neuronas puede ser de dos tipos:

- Fibras A $\delta$ , son fibras que tienen vaina de mielina y conduce los estímulos a una velocidad de 5 a 30 metros por segundo, responden casi en exclusiva a estímulos nocivos de tipo mecánico. Ejemplo son los pellizcos, pinchazos y objetos punzantes en piel.
- Fibras C no mielinizadas, conducen los estímulos más lentamente a una velocidad de 1,5 metros por segundo.

Se encuentran localizados en todo el organismo y pueden ser musculares, articulares, viscerales, silenciosos y cutáneos.

La sensación de dolor se suele percibir como un dolor agudo, bien localizado, que se conduce con una latencia corta por fibras A $\delta$  y le sigue otro de carácter lento y mal localizado, conducido por fibras C.

Los nociceptores poseen las siguientes características:

- Carecen de actividad espontánea.
- Tienen un umbral alto, por tanto, necesitan estímulos intensos para ser activados.
- Solo son activados por estímulos capaces de producir daño tisular.

Estas propiedades pueden alterarse ante situaciones de estimulación mantenida, produciéndose el fenómeno de “sensibilización periférica”, en esta circunstancia los nociceptores van a liberar la sustancia P que va a atraer a leucocitos y células cebadas hacia la zona afectada que a su vez van a liberar sustancias mediadoras de la inflamación, estimulando estas últimas a otras terminaciones nociceptivas vecinas activándolas y cambiando sus propiedades.

El cambio de propiedades consiste en: disminución de su umbral, con lo que pueden ser activadas por estímulos menos intensos y presentar una actividad espontánea de la que carecían inicialmente.

### **Tipos de nociceptores**

Los dos tipos más importantes de nociceptores son los mecanonociceptores A $\delta$  de alto umbral y los nociceptores C polimodales. Existen otros tipos de nociceptores, como los nociceptores A $\delta$  sensibles al calor lesivo, los A $\delta$  y C sensibles al frío intenso y los C sensibles a los estímulos mecánicos intensos.

Los cutáneos presentan tres propiedades fundamentales<sup>(11)</sup>:

1. Están capacitados para codificar la intensidad de los estímulos en rango nocivo.
2. Se activan solo frente a estímulos intensos.
3. No tienen actividad espontánea sin un estímulo nocivo previo.

Pueden ser de dos tipos: mecanonociceptores A $\delta$  de alto umbral y los nociceptores C polimodales. Los primeros están localizados en las capas superficiales de la epidermis y la dermis y son terminaciones sensoriales de fibras mielínicas. Los C son terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas.

Los nociceptores musculares son terminaciones de fibras A $\delta$  y C distribuidas por el tejido conectivo de



tendones, músculos y la pared de los vasos sanguíneos que los irrigan.

Los A $\delta$  en el músculo responden a contracciones mantenidas del músculo, los de tipo C, responden a estímulos de presión, calor e isquemia muscular.

**Nociceptores articulares.** Son terminaciones de fibras del grupo III mielínicas y del grupo IV amielínicas. Terminan formando una especie de red en los ligamentos, cápsula articular tejido graso y adventicia de los vasos que irrigan la articulación, pero en el cartílago.

**Nociceptores viscerales.** Son de dos tipos: de alto umbral que solo responden a estímulos nocivos intensos y los inespecíficos que pueden responder tanto a estímulos nocivos como a inocuos.

La mayor parte son fibras amielínicas. Penetran en la médula espinal y contactan con las neuronas de las láminas I y V.

Se localizan en, aparato genitourinario, útero, corazón, pulmón, tracto gastrointestinal y aparato respiratorio.

Se activan por estímulos mecánicos o químicos y su conducción se realiza por fibras aferentes viscerales amielínicas.

La sensación de dolor se suele percibir como un dolor agudo, bien localizado, que se conduce con una latencia corta por fibras A $\delta$  y le sigue otro de carácter lento y mal localizado, conducido por fibras C.

Algunos órganos como el cerebro no tienen nociceptores, sin embargo, las meninges sí los tienen.

**Nociceptores silenciosos.** Se localizan en vísceras y articulaciones, están asociados a fibras amielínicas de neuronas sensoriales primarias. Están asociados a fibras amielínicas de neuronas sensoriales primarias. Se produce su activación cuando hay daño o inflamación de tejidos.

### Mediadores químicos del dolor

Durante su transmisión el impulso doloroso puede ser modulado por numerosos mecanismos, ya sea a nivel periférico, medular o cerebral.

Existe un gran número de mediadores químicos y sustancias transmisoras implicados en el dolor, tanto a nivel periférico (en el lugar de la lesión) como en el sistema nervioso central.

La activación de los receptores es necesaria para la acción de los transmisores y mediadores químicos<sup>(12)</sup>.

Algunos receptores son excitatorios y otros inhibitorios, unos producen grandes cambios en la actividad neural, mientras que otros los cambios que producen son leves o moderados.

Como consecuencia de la existencia de dos tipos principales de receptores, la liberación de transmisores y la estimulación de receptores excitatorios produce una activación neuronal, aumentando la liberación del transmisor o aumentando la excitabilidad neuronal. Mientras que, la estimulación de receptores inhibitorios disminuye la actividad neuronal, reduciendo la liberación del transmisor y haciendo las neuronas menos excitables.

Los receptores excitatorios son claves en la generación de dolor y en su transmisión; sin embargo, la analgesia puede ser producida tanto por activación de sistemas inhibitorios como por el bloqueo de los sistemas excitatorios.

La transmisión del dolor es el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores, excitatorios e inhibitorios, tanto a nivel periférico como central, convergiendo especialmente en la médula espinal.

Entre la activación de la membrana celular de la fibra sensorial y la integración cerebral de la información dolorosa intervienen numerosos procesos fisiológicos y mediadores químicos.

### Bioquímica de la activación de los nociceptores

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias son<sup>(13)</sup>: iones Na y K<sup>+</sup>, neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), mediadores químicos (bradicinina, prostaglandina E2, leucotrieno B4), prostaciclina, purinas, indolaminas, interleucinas citocinas aminoácidos, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , factor de crecimiento nervioso y péptidos (sustancia P y CGRP). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C, mientras que otras modulan su sensibilidad nociceptiva.

La activación e inactivación de los nociceptores es consecuencia de los flujos iónicos a través de sus membranas e implican cambios en la conductancia al sodio, potasio y calcio, cambios derivados de la apertura de canales asociados a receptores de membra-

na o al efecto sobre los mismos de la activación de cascadas de segundos mensajeros.

Para el tratamiento clínico de algunos procesos dolorosos derivados de un exceso de nocicepción es fundamental conocer los mediadores químicos.

### **Mediadores más conocidos implicados en la activación y sensibilización de nociceptores<sup>(13)</sup>**

#### **Hidrogeniones**

Los hidrogeniones que aparecen en los exudados inflamatorios, originan sobre ciertas neuronas sensoriales una despolarización rápida y mantenida, como consecuencia del aumento de la conductancia a Na<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>. En los procesos inflamatorios se puede ver como el pH es capaz de sensibilizar a los nociceptores y producir dolor.

#### **Adenosina trifosfato (ATP).**

Se encuentra en el asta posterior de la médula espinal y es capaz de provocar una excitación neuronal.

También se encuentra en concentraciones escasas en todas las células, pudiendo a estas concentraciones excitar determinadas subpoblaciones neuronales, a través del aumento de la permeabilidad catiónica.

Las fibras C también pueden liberar ATP a nivel periférico.

#### **Serotonina**

Actúa como un importante neurotransmisor a nivel del sistema nervioso central.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) fue identificada inicialmente en el tracto gastrointestinal y posteriormente en el SNC.

Las lesiones titulares hacen que se libere a partir de mastocitos y plaquetas.

La mayoría de cuerpos celulares serotoninérgicos se encuentran en los núcleos del rafe y bulbopontinos, desde donde proyectan sus axones hacia diversas estructuras corticales y diencefálicas, así como hacia la médula espinal. La vía serotoninérgica descendente más importante nace en el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y termina en las láminas I, II, V, VI y VII de las astas dorsales.

La serotonina actúa también como una hormona local en el sistema vascular periférico, y se almacena de forma conjunta con péptidos hormonales (sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo).

Se han identificado tres subtipos principales de receptores serotoninérgicos: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, con una distribución anatómica diferente. Los receptores 5-HT<sub>1</sub> se subdividen a su vez en A, B, C y D. Los receptores 5-HT<sub>1</sub> se encuentran principalmente en el SNC, neuronas entéricas y vasos sanguíneos. Los receptores 5-HT<sub>2</sub> se encuentran en el SNC, músculo liso, plaquetas y los receptores 5-HT<sub>3</sub> están principalmente en el sistema nervioso periférico, sobre todo en las neuronas aferentes nociceptivas. Todos estos subtipos tienen un papel importante en la transmisión del dolor.

La acción nociceptiva de la serotonina tiene su lugar mediante la apertura de los canales de sodio.

La serotonina interviene en los mecanismos del dolor por diversas vías. A nivel periférico, la lesión tisular produce liberación de 5-HT, facilitando la activación de nociceptores periféricos. En el SNC las neuronas serotoninérgicas están implicadas en la transmisión nociceptiva y en la inhibición del dolor inducida por agonistas opiáceos. También tiene un efecto inhibitorio en la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal y en el cerebro; la mayor parte de este efecto inhibitorio está en relación con la activación de receptores 5-HT<sub>1</sub>, y más concretamente los 5-HT<sub>1B</sub>, ya que los 5-HT<sub>1A</sub>, parece que facilitan la respuesta nociceptiva. Los receptores 5-HT<sub>2</sub> tienen una localización supraespinal e influyen sistemas inhibitorios descendentes.

#### **Noradrenalina**

Su acción es nula sobre nociceptores intactos, en cambio, su papel es importante cuando entra en contacto con nociceptores lesionados, que expresan en sus membranas receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, cuya activación conduce a la excitación de los nervios lesionados o a la sensibilización de nociceptores a través de la síntesis de prostaglandina I<sub>2</sub>.

#### **Bradicinina**

Es un péptido producido por la acción de proteasas tisulares y plasmáticas (calicreínas). Es capaz de inducir la síntesis y liberación de otros mediadores de la inflamación, como los prostanoídes a partir del ácido araquidónico y las citotóxicas. Su activación del nociceptor parece seguir la siguiente secuencia: acción sobre receptores B<sub>2</sub> y activación de fosfolipasas C y

A2. La activación de la fosfolipasa C moviliza  $Ca^{++}$  del retículo endoplásmico y abre canales para cationes, despolarizando la membrana del nociceptor. La activación de la fosfolipasa A2, conduce a la síntesis de eicosanoides con capacidad sensibilizante del nociceptor.

La bradicinina es uno de los más potentes inductores de dolor presentes en tejidos lesionados.

### **Prostaglandinas<sup>(14)</sup>**

Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico como productos de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa. La vía de la ciclooxigenasa transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos, que pasan a prostaciclina y prostaglandina E2. En general no activan directamente los nociceptores, pero intervienen en la sensibilización de otros mediadores químicos como la bradicinina.

Los AINEs producen analgesia mediante el bloqueo de la ciclooxigenasa, mientras que los corticoides parece que lo harían inhibiendo la producción de prostaglandinas mediante el bloqueo de la activación de la fosfolipasa A2.

### **Leucotrienos**

Los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico. El LTB4 a través de la vía de la lipooxigenasa, contribuye de forma indirecta a la sensibilización de nociceptores, al estimular la liberación por otras células de sustancias neuroactivas (por ejemplo, contribuyen a la síntesis de eicosanoides).

### **Citocinas**

Son citocinas las interleucinas, el factor de necrosis tumoral o los interferones, siendo liberadas por células fagocíticas. Estimulan a los nociceptores de forma indirecta al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas.

### **Factor de crecimiento nervioso (NGF)**

Es sintetizado y liberado por los tejidos inervados por el nociceptor. Su producción se eleva en tejidos inflamados, estimulando la liberación de diversos péptidos: sustancia P, CGRP, los cuales a su vez a través de la activación de mastocitos y la liberación de interleucina-1 pueden estimular la síntesis de NGF. Además el incremento de los niveles de NGF puede

conducir a la sensibilización central e hiperalgesia térmica y mecánica, a través del aumento de la expresión de diversos neuropéptidos (SP y CGRP) en las células de los ganglios de la raíz dorsal y de la transmisión mediada por receptores NMDA en las astas posteriores de la médula espinal<sup>(15)</sup>.

Puede ser un mediador endógeno de algunos estados de dolor persistente.

### **Opiáceos**

Se ha demostrado la existencia de genes que codifican la aparición de receptores opioides en lugares como: ganglio de la raíz dorsal, el sistema inmune, y en células endocrinas. En el sistema nervioso periférico los receptores opioides se encuentran en las fibras sensoriales y simpáticas de articulaciones, en el plexo submucoso del intestino, en la piel, la vejiga urinaria y en el conducto deferente. Hay sistemas como el tracto digestivo que tienen receptores opioides en condiciones normales, pero en otras estructuras como la piel y articulaciones los receptores opioides solo se muestran después de una lesión tisular y en presencia de inflamación.

Los tres tipos de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) parecen ser activos en el tejido inflamado, pero el tipo de estímulo nociceptivo parece poder regular el tipo de receptor opioide implicado en la respuesta analgésica<sup>(16)</sup>.

Los receptores  $\mu$  son los más potentes como analgésicos periféricos.

Los efectos antinociceptivos de los opioides en la periferia aparecen en la fase inicial de la inflamación modulándola. En esta fase la inflamación produce una pérdida de continuidad en el perineuro, facilitando el acceso de agonistas a los receptores opioides; además la acidosis local potencia la interacción del receptor opioide  $\mu$  con la proteína G de membrana, aumentando la eficacia de los opioides para inhibir la adenilciclase. La consecuencia de todo ello es una disminución en la excitabilidad de la neurona primaria aferente. En fases tardías de la inflamación, se ha demostrado un transporte axonal de receptores opioides hacia las terminales sensoriales.

En el paciente adulto las drogas opiáceas son más efectivas en dolor crónico que en el del agudo.

En el neonato la capacidad analgésica de las drogas opiáceas exógenas es especialmente activa des-



de los primeros momentos de la vida y son tan efectivas para el dolor tónico como para el fásico.

### **Sustancia P**

Fue el primer neuropéptido descubierto. No produce activación directa de los nociceptores<sup>(17)</sup>.

La sustancia P (SP) es un decapeptido perteneciente a la familia de las taquicininas, las cuales activan receptores específicos: NK1, NK2, NK3, siendo las acciones de la SP mediadas por la activación de receptores NK1. Su acción predominante es excitatoria lenta. Su liberación por las terminales periféricas de los nociceptores activados por estímulos nociceptivos, produce aumento de la permeabilidad, liberación de histamina por los mastocitos, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y vasodilatación. Estos efectos contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de nociceptores.

Las aferencias primarias que contienen SP se distribuyen ampliamente en zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Se postula que actúa como un neurotransmisor excitador lento o neuromodulador de la información nociceptiva, potencia también los efectos excitadores del glutamato. Sin embargo, algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales resultan inhibidas por la SP (quizás a través de la liberación de péptidos opioides), por lo que en ocasiones puede poseer una acción analgésica.

### **Transmisión y modulación de la información nociceptiva en el SN<sup>(18)</sup>**

La neuromodulación se lleva a cabo a través de la integración de los distintos sistemas neuroquímicos.

Diversos sistemas neuroquímicos (opioides, adrenergicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos, adenosina, gabaérgicos, colinérgicos, glutamatérgicos, neurotensinérgicos, neuropéptido Y) están implicados en la reducción de la excitación espinal evocada por la estimulación de aferentes primarios de alto umbral.

La supresión de la actividad espinal<sup>(19)</sup> generada por estímulos nociceptivos puede deberse a una acción pre o postsináptica. Parte de los receptores espinales para estos sistemas (como receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$  y adrenergicos  $\alpha_2$ ) tienen una localización presináptica (sobre las propias terminaciones aferentes primarias) y su activación conduce a la reducción en la libe-

ración de péptidos. Además, casi todos los neurotransmisores citados inducen efectos postsinápticos (sobre neuronas de proyección espinoencefálicas o sobre circuitos intrínsecos a la médula espinal). Esta inhibición postsináptica se ha descrito tras activación de receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , GABA<sup>(20)</sup>, adenosina o serotoninérgicos.

Dado que, salvo la naloxona y la yohimbina (antagonistas de los receptores opioides y  $\alpha_2$ ) que muestran efectos modestos, la mayoría de los antagonistas para receptores de sistemas neuroquímicos espinales no modifican la respuesta nociceptiva aguda en animales normales, se estima que estos sistemas pueden ser más importantes en la regulación de las respuestas espinales frente a impulsos aferentes continuados.

### **Vías de la sensibilidad**

En su conjunto reciben el nombre de vías ascendentes.

Aunque la sensibilidad solo es una con fines prácticos se clasifica en tres grupos:

1. Sensibilidad exteroceptiva o superficial. Comprende tacto, temperatura, dolor y presión. Nos informa de la acción de los agentes físicos externos.
2. Sensibilidad propioceptiva, es la de nuestro cuerpo en relación con el entorno. Su origen es fundamentalmente el aparato locomotor. También se encuentra bajo control somático. Distinguimos dos componentes uno consciente y otro inconsciente.
3. Sensibilidad interoceptiva, engloba la sensibilidad de las serosas, vísceras y vasos. La controla el sistema vegetativo.

En todas las vías de la sensibilidad general, profundas o superficiales existe la superposición de tres neuronas.

1. Neuron sensible: representada por las células de los ganglios raquídeos o de los nervios craneales. Se relaciona por su prolongación periférica con los receptores.
2. Segunda neurona (espino o bulbotalámica): su célula se encuentra en los núcleos sensitivos del bulbo o del asta posterior de la médula, su prolongación central llega al tálamo y la periférica sinapta con la prolongación que procede del ganglio espinal.
3. Tercera neurona (talamocortical): situada en el tálamo, sus cilindroejes alcanzan la corteza parietal.

### **Neuronas de primer orden**

Con técnicas de marcaje intracelular se han podido identificar las terminaciones proximales de las fibras sensoriales aferentes, obteniendo los patrones anatómicos de distribución en asta posterior de la médula.

Las neuronas de primer orden se sitúan en el ganglio de la raíz dorsal de los nervios espinales o en los ganglios sensitivos de los pares craneales V, VII, IX y X.

La primera neurona de las vías del dolor, tiene su extremo distal en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y el extremo proximal en el asta posterior de la médula espinal.

Sus prolongaciones son las fibras nerviosas que recogen los impulsos nerviosos producidos en los nociceptores.

Las neuronas de primer orden hacen sinapsis con neuronas de segundo orden y con otras neuronas, como las neuronas motoras del cuerno anterior y las neuronas simpáticas.

Las fibras aferentes primarias que inervan los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos, alcanzando sus ramas centripetas la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior.

La localización anatómica en la médula espinal de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes se suele hacer con referencia al esquema laminar de Rexed<sup>(21)</sup>, por el cual la sustancia gris está dividida en diez láminas o capas de las cuales las seis primeras (láminas I a VI) corresponden al asta posterior.

Las fibras A $\delta$  terminan fundamentalmente en las láminas I y V.

Las fibras de tipo C, terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque unas pocas poseen terminaciones en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III

Las fibras aferentes mielíticas de grueso calibre (A $\beta$ ) conectadas con mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral terminan en las láminas III, IV, V y en la porción dorsal de la lámina VI.

Las fibras de los nociceptores viscerales lo hacen las láminas I, V y X

Las fibras de los nociceptores musculares y articulares terminan en las láminas I, V y VI.

La lámina II recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos con fibras amielínicas.

### **Vías nociceptivas de la médula espinal (neurona de segundo orden)**

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en la zona de terminación de las fibras aferentes conectadas con nociceptores: láminas I, II, IV, VI y especialmente en la lámina V. Tradicionalmente se han considerado dos grupos de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas:

1. De clase II: neuronas activadas por fibras aferentes de bajo umbral, así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico.
2. De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras.

Las neuronas activadas exclusivamente por receptores sensoriales de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I.

### **Neuronas de clase II**

Son de rango dinámico amplio. NRDA.

La mayoría de estas neuronas se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI), y algunas en las superficiales (I, II). Reciben aferencias excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. La mayoría de los axones de las NRDA se decusan en la comisura blanca anterior, pero una parte de los axones va lateralmente, ello explica el fracaso terapéutico que en ocasiones se ocasiona tras algunas intervenciones antiálgicas como en la cordotomía unilateral y en la comisurectomía.

Otras características son: no tienen capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos y son incapaces de distinguir entre estímulos inocuos y estímulos nocivos.

### **Neuronas de clase III**

Son las neuronas nociceptivas específicas NNE.

Se encuentran principalmente en la lámina I, y en menor número en la V. Responden exclusivamente a la activación de aferencias nociceptivas, por lo que tienen un papel importante en la señalización del carác-

ter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores pequeños, por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

Únicamente responden a la estimulación lesiva mecánica o eléctrica de los aferentes A $\delta$ .

Sus respuestas no duran más que el estímulo y no presentan el fenómeno de sumación con repetidas aplicaciones.

### **Vías ascendentes (neurona de segundo orden)**

Las neuronas de segundo orden son aquellas que llevan impulsos de las fibras aferentes primarias.

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas medulares envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos. La mayor parte de la información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, tradicionalmente se consideran los fascículos espinotalámico, espinoreticular, espinomesencefálico, fibras postsinápticas de los cordones posteriores y vías propioespinales multisinápticas.

### **Mecanismos talámo-corticales (neurona de tercer orden)**

Aunque tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativos, sensoriales y afectivos del dolor se hacía a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos, se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final, llegando la información modulada desde el tálamo hasta el córtex cerebral a través de las neuronas de tercer orden.

Las neuronas de tercer orden envían fibras a las áreas somatosensoriales I y II de la circunvolución postero-central de la corteza parietal y a la pared superior de la cisura de Silvio.

La sensación de dolor comprende dos componentes distintos: el discriminativo-sensorial y el componente afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están mediados principalmente por el complejo ventrobasal del tálamo y por la corteza somatosensorial, estas áreas poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal, con propiedades que permiten clasificarlas dentro de las clases II y III (multirreceptoras y nocirreceptoras). El componente afectivo de las sensaciones dolorosas

está mediado por núcleos talámicos mediales y por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital.

### **Mecanismos del dolor anormal**

Cuando el dolor deja de tener su carácter de aviso y de alarma ante un estímulo nocivo y adquiere identidad propia, hablamos de dolor anormal.

Con frecuencia se debe a lesiones del sistema nervioso que producen dolor central o por neuropatías periféricas.

### **Neuropatías periféricas**

Si después de un traumatismo de nervios periféricos si los somas neuronales permanecen intactos los nervios se regeneran.

En el caso de que no se produzca una regeneración adecuada y se produzca un neuroma este, será el centro de un cúmulo de estímulos debidos a la despolarización de las membranas plasmáticas de las fibras en regeneración que el cerebro sigue reconociendo como nociceptivos, y como consecuencia de lo anterior se presenta el dolor espontáneo, disestesias y parestesias.

### **Dolor central**

Si las lesiones neurológicas se producen en el sistema nervioso central, se puede producir dolor anormal central.

Suele aparecer incluso meses después de la lesión neurológica causante.

Los casos más frecuentes se deben a lesiones medulares traumáticas, sobre todo cuando se producen por encima de la vértebra L1 o lesionan vías como el fascículo hipotalámico.

En la ablución del plexo braquial y en la neuralgia postherpética.

En casos de dolor central intratable la cirugía esteotóxica en la región talámica es una alternativa terapéutica a considerar.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. IAPS Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. Pain 1986; (Suppl.3): S215-S221.
2. Miró J. Papel de las expectativas de la autoeficiencia y del autocontrol en la experiencia del dolor. Dolor 1994; 9: 186-190.
3. Baños JE, Bosch F. Conceptos generales en algología.

- Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. Barcelona: MCR; 1995.
4. Bonica JJ. The management of pain (2ª ed). Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 19-20.
  5. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
  6. Smith BH, Elliott AM, Chambers WA, Smith WC, Hanford PC, Penny KI. The impact of chronic pain in the community. *Family Practice* 2001; 18: 292-299.
  7. Magni M, Caldieron C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Chronic musculo-skeletal pain and depressive symptoms in the general population. An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination Survey data. *Pain* 1990; 43: 299-307.
  8. Blondet E, Chevillotte J, Fresnais C. Definition and physiology of pain. *Rev Infirm.* 2007; (132): 16-8.
  9. Cruziani R A, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 13(5): 312-327.
  10. Vidal LM, Calderón E, Martínez E, González A, Torres LM. Pain en neonatos. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 98-111.
  11. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, et al. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Pro Neurobiol* 1992; 38: 397-421.
  12. Hobson AR, Aziz Modulation of visceral nociceptive pathways. *Curr Opin Pharmacol.* 2007; 7(6): 593-7.
  13. Cervero F. Neurobiología del dolor. *Rev Neurol.* 2000; 30(6): 551-555.
  14. Juan H. Prostaglandins as modulators of pain. *Gen Pharmacol* 1978; 9(6): 403-9.
  15. Villanueva L. Asta dorsal medular: ¿Cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev Soc Esp Dolor* 1998; 5: 52-69.
  16. Marín M. Bases de utilización y criterios en el tratamiento con opioides orales. *Rev Soc Esp Dolor* 1999; (Sup II): 265-269.
  17. Guirimand F, Le Bars D. Spinal N-methyl-d-aspartate receptors and nociception-evoked release of primary afferent substance P. *Neuroscience.* 2007 Dec 4.
  18. Guirimand F, Le Bars D. Physiology of nociception. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996; 15(7): 1048-79.
  19. Baños-Díez JE, Navarro Acebes X. Aspectos actuales de la transmisión nociceptiva: mecanismos periféricos y modulación espinal. *Rev Neurol.* 1996; 24: 769-78.
  20. Knabl J, Witschi R, Hösl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes. *Nature.* 2008; 451: 330-4.
  21. Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(1): 59-67.

---

## Preguntas de evaluación

---

1. *En el dolor agudo no es cierto que:*
  - a) Se origina fundamentalmente por estímulos nociceptivos.
  - b) Se debe a la estimulación de estructuras nerviosas.
  - c) Si no se trata adecuadamente puede llevar al dolor crónico.
  - d) Las respuestas fisiológicas producen aumento de la actividad adenosimpática.
  - e) Siempre está localizado en la zona de la lesión.
2. *En el dolor crónico no es cierto que:*
  - a) Con frecuencia constituye la propia enfermedad.
  - b) No suelen ser eficaces los tratamientos convencionales.
  - c) Con frecuencia es causa de depresiones.
  - d) Suele dividirse en: agudo, recurrente, maligno y dolor crónico no maligno.
  - e) La duración es ilimitada.
3. *¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los nociceptores es cierta?*
  - a) Tienen un umbral bajo.
  - b) Carecen de actividad espontánea.
  - c) Ante situaciones de estimulación mantenida no cambian sus propiedades.
  - d) Se activan ante estímulos muy bajos.
  - e) Pueden ser activados ante estímulos incapaces de producir daño tisular.
4. *Respecto a los nociceptores cutáneos no es cierto que:*
  - a) Se activan frente a estímulos intensos.
  - b) No están capacitados para codificar la intensidad de estímulos en rango nocivo.
  - c) Se activan solo frente a estímulos intensos.
  - d) Los mecanociceptores A $\delta$  son terminaciones sensoriales de fibras mielínicas.
  - e) Los de tipo C responden a estímulos de presión, calor e isquemia muscular.
5. *¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa respecto a los nociceptores viscerales?*
  - a) Los de alto umbral solo responden a estímulos nocivos intensos.
  - b) Los inespecíficos pueden responder tanto a estímulos nocivos como inocuos.
  - c) Penetran en la médula espinal y contactan a nivel de las láminas II Y VII.
  - d) Su conducción se realiza por fibras aferentes viscerales amielínicas.
  - e) Se localiza en aparato genitourinario, útero, corazón, pulmón, tracto gastrointestinal y aparato respiratorio.
6. *Respecto a las sustancias transmisoras es cierto que:*
  - a) Existe un gran número de mediadores químicos implicados en el dolor.
  - b) La activación de los receptores no es necesaria para la acción de los transmisores.
  - c) La estimulación de los receptores inhibitorios aumenta la actividad neuronal.
  - d) Las sustancias trasmisoras se localizan exclusivamente a nivel de periférico.
  - e) Las sustancias transmisoras no las encontramos a nivel del sistema nervioso central.
7. *¿Cuál de las siguientes afirmaciones es incorrecta respecto a los mediadores químicos del dolor?*
  - a) El impulso doloroso puede ser modulado tanto a nivel periférico, medular o cerebral.



- b) La activación de los receptores no siempre es necesaria para la acción de los mediadores químicos.
- c) Los mediadores químicos intervienen en la integración cerebral de la información dolorosa.
- d) Todos los receptores son inhibitorios.
- e) Algunos receptores son inhibitorios y otros excitatorios.
8. *Respecto a la serotonina no es cierto que:*
- a) Es un neurotransmisor que actúa a nivel del SNC.
- b) Las lesiones tisulares hacen que se libere a partir de mastocitos y plaquetas.
- c) La vía serotoninérgica descendente termina a nivel de las láminas III, IV de las astas dorsales.
- d) La acción nociceptiva de la serotonina tiene lugar mediante la apertura de los canales de sodio.
- e) A nivel de médula espinal tiene un efecto inhibitorio en la transmisión del dolor.
9. *¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta sobre las prostaglandinas?*
- a) Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico.
- b) La vía de la ciclooxigenasa transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos.
- c) La prostaciclina es un derivado junto con la prostaglandina E2 de los endoperóxidos.
- d) Los corticoides producen analgesia inhibiendo la producción de prostaglandinas mediante el bloqueo de la activación de la fosfolipasa A2.
- f) En general activan directamente los nociceptores.
10. *De las siguientes afirmaciones respecto a los opioides ¿cuál no es cierta?*
- a) Los receptores  $\mu$  no son los más potentes como analgésicos periféricos.
- b) Los receptores  $\mu$  son los más potentes como analgésicos periféricos.
- c) Existen genes que codifican la aparición de receptores opioides.
- d) En el tracto digestivo existen receptores opioides en condiciones normales.
- e) En piel y articulaciones los receptores opioides en condiciones normales solo se muestran después de una lesión tisular.
11. *Las siguientes afirmaciones respecto a la sustancia P son ciertas menos ¿cuál?*
- a) No produce activación directa de los nociceptores.
- b) Fue el primer neuropéptido descubierto.
- c) Produce activación directa de los nociceptores.
- d) Su acción predominante es excitatoria lenta.
- e) Potencia los efectos excitadores del glutamato.
12. *Las vías de la sensibilidad tienen las siguientes características, excepto una:*
- a) En su conjunto son vías ascendentes.
- b) Son vías descendentes.
- c) La sensibilidad exteroceptiva es superficial.
- d) La propioceptiva es la de nuestro cuerpo en relación con el entorno.
- e) La sensibilidad interoceptiva la controla el sistema vegetativo.
13. *Una de las siguientes afirmaciones no es correcta:*
- a) Según el esquema laminar de Rexed, la sustancia gris se divide en doce láminas.
- b) Según el esquema laminar de Rexed, la sustancia gris se divide en diez láminas.
- c) Las fibras A $\alpha$  terminan fundamentalmente en las láminas I y V.
- d) Las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II.
- e) Las fibras de los nociceptores viscerales lo hacen en las láminas I, V y X.
14. *Solo una de las siguientes es válida:*
- a) Las neuronas de clase II también se las denomina de corto rango dinámico.
- b) Las neuronas de clase III también son denominadas mecanorreceptoras.
- c) Las neuronas activadas exclusivamente por receptores sensoriales de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I.
- d) Tienen capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos.

- e) Son capaces de distinguir entre estímulos inocuos y estímulos nocivos.
15. *Las vías nociceptivas principales son:*
- a) La espinotalámica y la espinoreticulotalámica.
  - b) La cervicotorácica.
  - c) La cervicotalámica.
  - d) La espinomesencefálica.
  - e) b y d son correctas.
16. *Los receptores del dolor son:*
- a) Las fibras  $\alpha$  y  $\gamma$ .
  - b) Las fibras A, C y  $\delta$ .
  - c) Las fibras  $\alpha$  y C.
  - d) Las fibras  $\gamma$ .
  - e) a y d son correctas.
17. *Es una característica del dolor anormal:*
- a) No tener identidad propia.
  - b) Tener su origen en neuropatías periféricas.
  - c) Haber perdido su carácter de aviso.
  - d) Tener identidad propia.
  - e) Deberse con frecuencia a un dolor central.
18. *Una de las siguientes afirmaciones respecto al dolor central no es cierta:*
- a) La cirugía estereotáxica en la región talámica es una opción terapéutica.
  - b) Con frecuencia acompañan a lesiones neurológicas localizadas en el SNC.
  - c) Los casos más habituales se deben a lesiones medulares por encima de la L1.
  - d) Nunca acompañan a lesiones de vías como las del fascículo hipotalámico.
  - e) Se puede presentar en la neuralgia postherpética.
19. *Las patologías más frecuentes en las que se puede encontrar dolor neuropático son las siguientes, excepto ¿cuál?*
- a) Enfermedades degenerativas.
  - b) Neuropatías por SIDA.
  - c) Herpes zóster.
  - d) Dermatitis atípica.
  - e) Neuropatías diabéticas.
20. *En el dolor neuropático una de las siguientes afirmaciones es falsa:*
- a) Ser patológico.
  - b) Aparecer en una minoría de individuos.
  - c) Ser rebelde al tratamiento.
  - d) Alguna vez existe posibilidad de encontrar un mecanismo neuropático o nociceptivo.
  - e) En ocasiones hay ausencia entre la lesión causal y la lesión tisular y el dolor.

*Solicitada la acreditación de la Comisión de  
Formación Continuada de las Profesiones  
Sanitarias de la Comunidad de Madrid*

PR0299 Realizado: 02/2008

Con la colaboración de

