

# FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR



**MARTA FERRANDIZ MACH**

CLINICA DEL DOLOR

HOSPITAL UNIVERSITARIO SANTA CREU I SANT PAU  
BARCELONA

# CONCEPTO DE DOLOR

---

**DOLOR**

EXPERIENCIA SENSORIAL Y EMOCIONAL  
DESAGRADABLE  
ASOCIADA O NO  
A UNA LESIÓN TISULAR  
O QUE SE DESCRIBE CON  
LAS MANIFESTACIONES PROPIAS  
DE TAL LESIÓN

**PROCESO COMPLEJO Y ALTAMENTE SUBJETIVO**

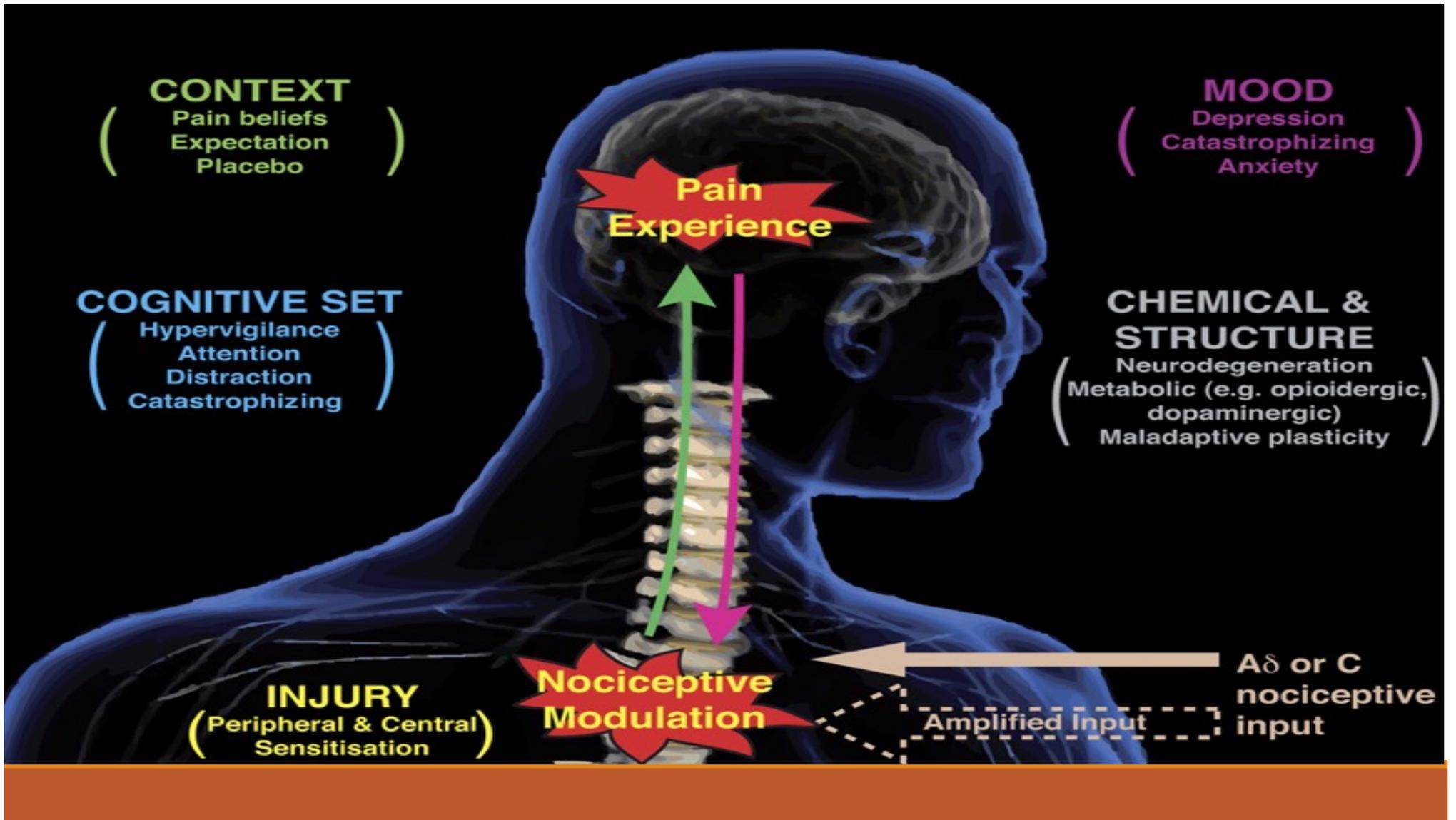


# CONCEPTO DE DOLOR

---

- FACTORES SENSORIALES (fenómenos de transmisión neurobioquímicos)
- FACTORES COGNITIVOS Y EMOCIONALES (fenómenos psíquicos)

- **COMPONENTE SENSORIAL:** Componente Perceptivo-discriminativo. Tal y como el sujeto percibe el dolor en cuanto a intensidad, localización, duración y características del estímulo
- **COMPONENTE AFECTIVO-MOTIVACIONAL:** Responsable de la sensación desagradable asociada al dolor. FACTOR MODULADOR MAS IMPORTANTE. Modifica la percepción y facilita o no la adaptación al síntoma
- **COMPONENTE COGNITIVO-EVALUATIVO:** Influencia de experiencias anteriores, creencias, cultura.. FORMA DE AFRONTARSE AL DOLOR



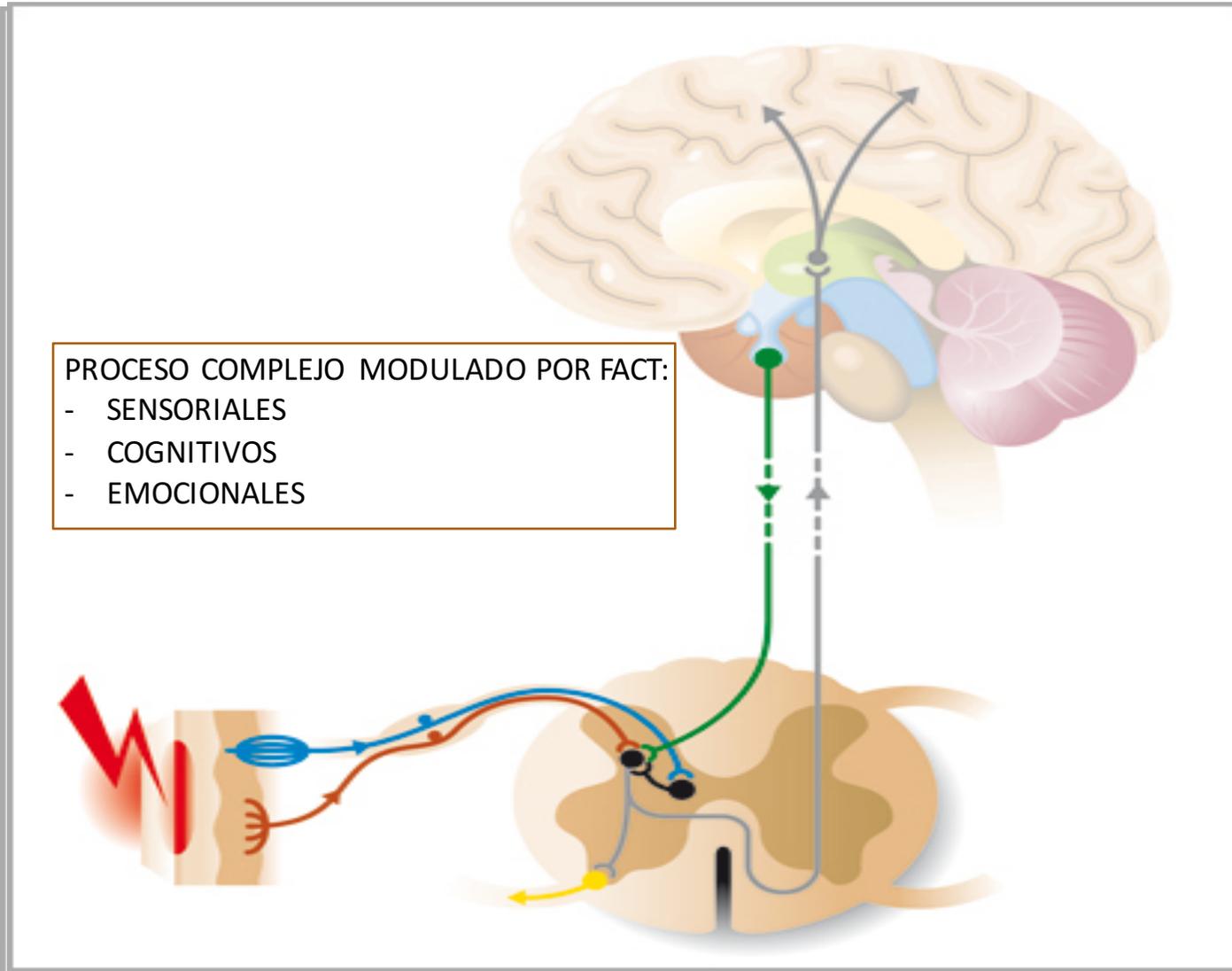
# CONCEPTO DE DOLOR



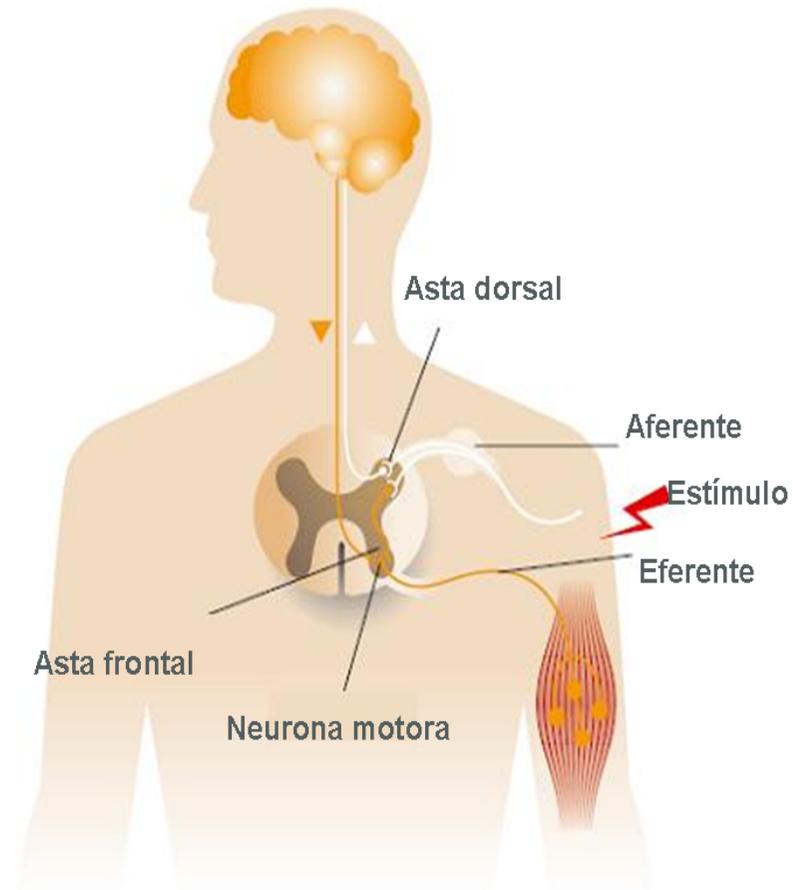
- Hay grandes diferencias entre los individuos en la respuesta o reacción ante un estímulo nocivo
- En el dolor crónico o en el dolor que no cede una vez resuelta la lesión tisular y el dolor persiste en el tiempo, se asocian importantes síntomas psicológicos
- Diferenciamos 4 conceptos:
  - **NOCICEPCION**:: Fenómenos biológicos desencadenados por acción de los estímulos nocivos antes de que la información sea consciente
  - **DOLOR**: Respuesta a la nocicepción. Se genera en la médula espinal y en el cerebro como consecuencia del estímulo nociceptivo. Percepción que el individuo experimenta
  - **SUFRIMIENTO**: Respuesta afectiva negativa generada por el cerebro como consecuencia del dolor y de factores psicológicos
  - **CONDUCTA DEL DOLOR**: Acciones que una persona hace como consecuencia de la lesión tisular y del sufrimiento. Importancia del aprendizaje.

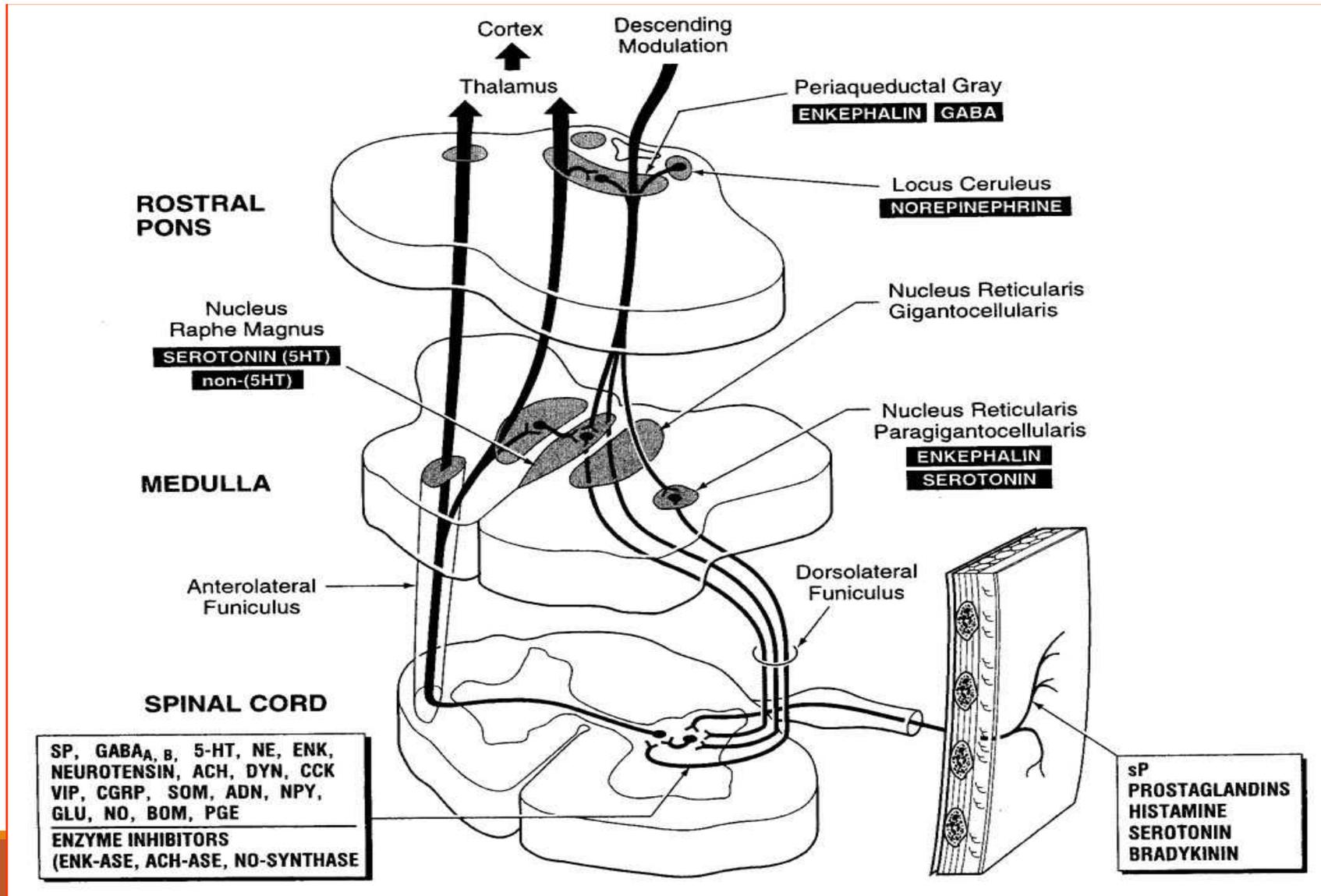
PROCESO COMPLEJO MODULADO POR FACT:

- SENSORIALES
- COGNITIVOS
- EMOCIONALES



- 1.- TRANSDUCCIÓN
- 2.- TRANSMISIÓN
- 3.- MODULACIÓN
- 4.- PERCEPCIÓN





## Transducción

- Estímulo nociceptivo-señal eléctrica: potencial de acción

## Transmisión

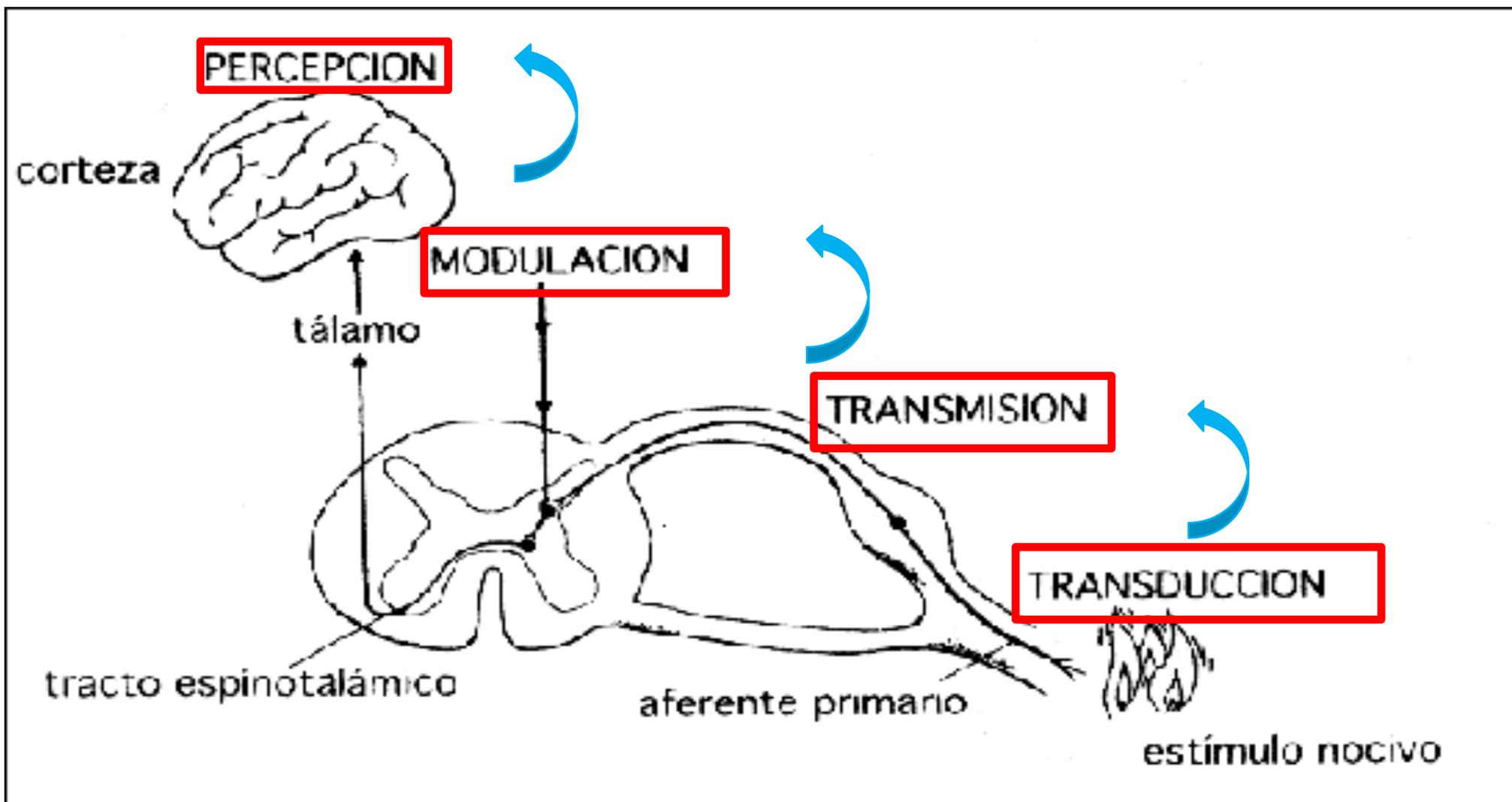
- Información periférica-central
- ME-Tálamo-Corteza

## Modulación

- Neuronas intermedias en ME
- Vías descendentes

## Percepción

- Procesamiento del estímulo nociceptivo en centros superiores



A lateral view of a human brain, showing the cerebral cortex and subcortical structures. The brain is light brown and has a highly convoluted surface. The text is overlaid on the brain image.

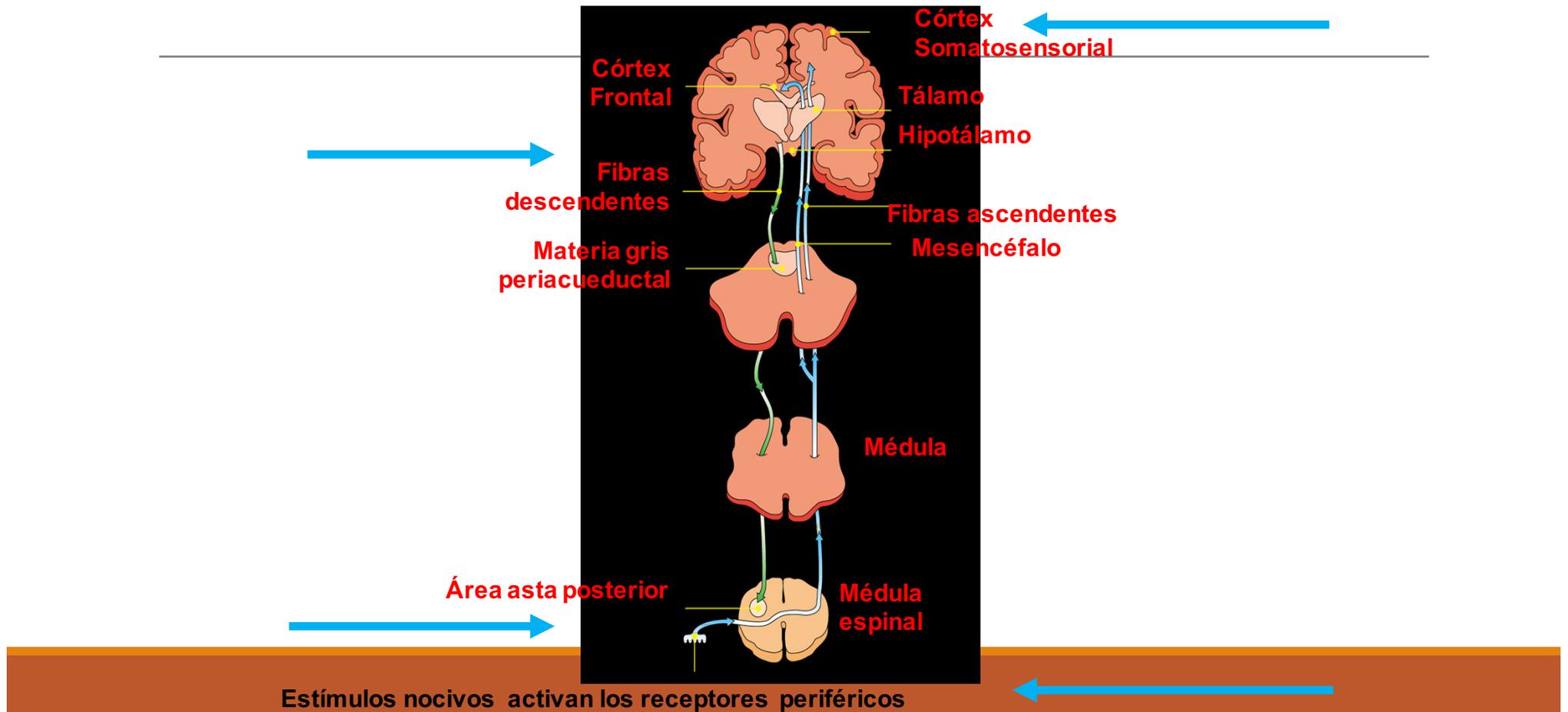
## **PERCEPCIÓN SUBCORTICALY AFECTO**

Los estímulos sensoriales se perciben en ausencia de la corteza cerebral.

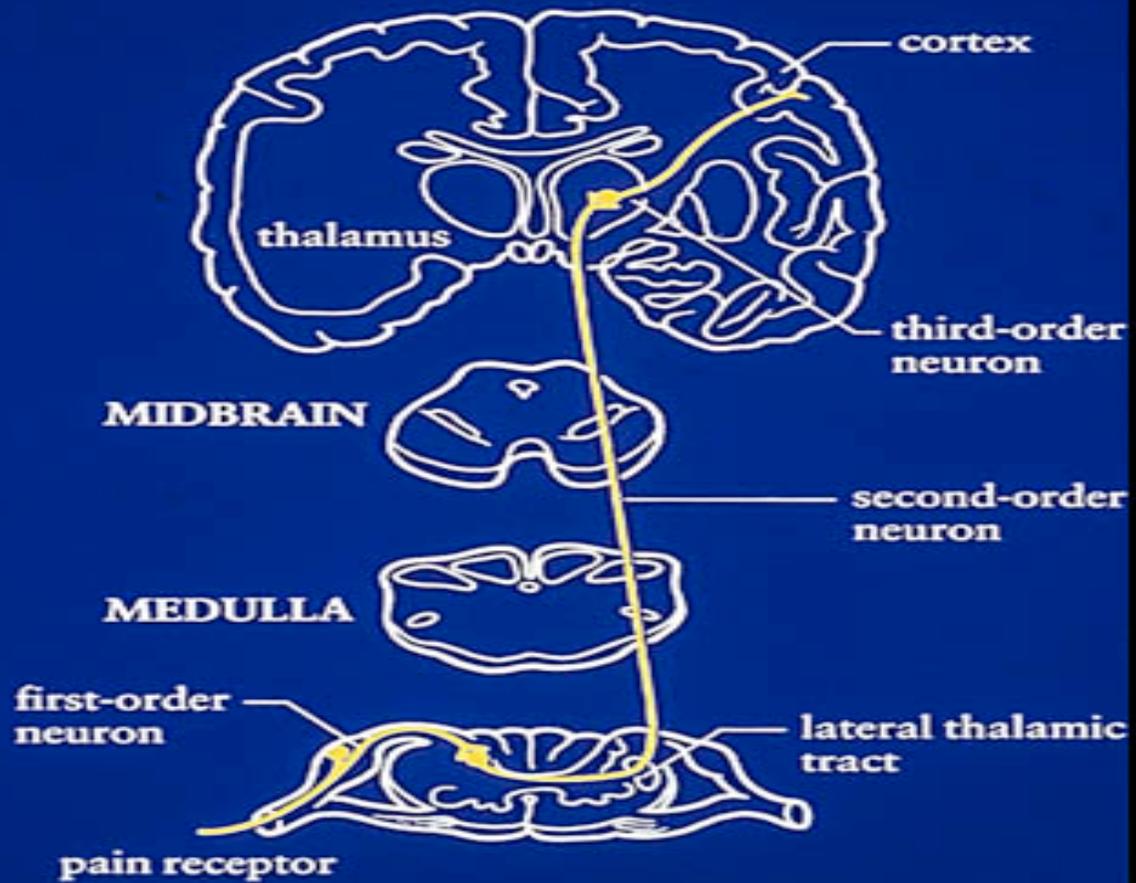
Las áreas corticales participan en la interpretación discriminatoria, exacta y significativa del dolor, y algunos componentes emocionales.

La simple percepción no requiere la corteza

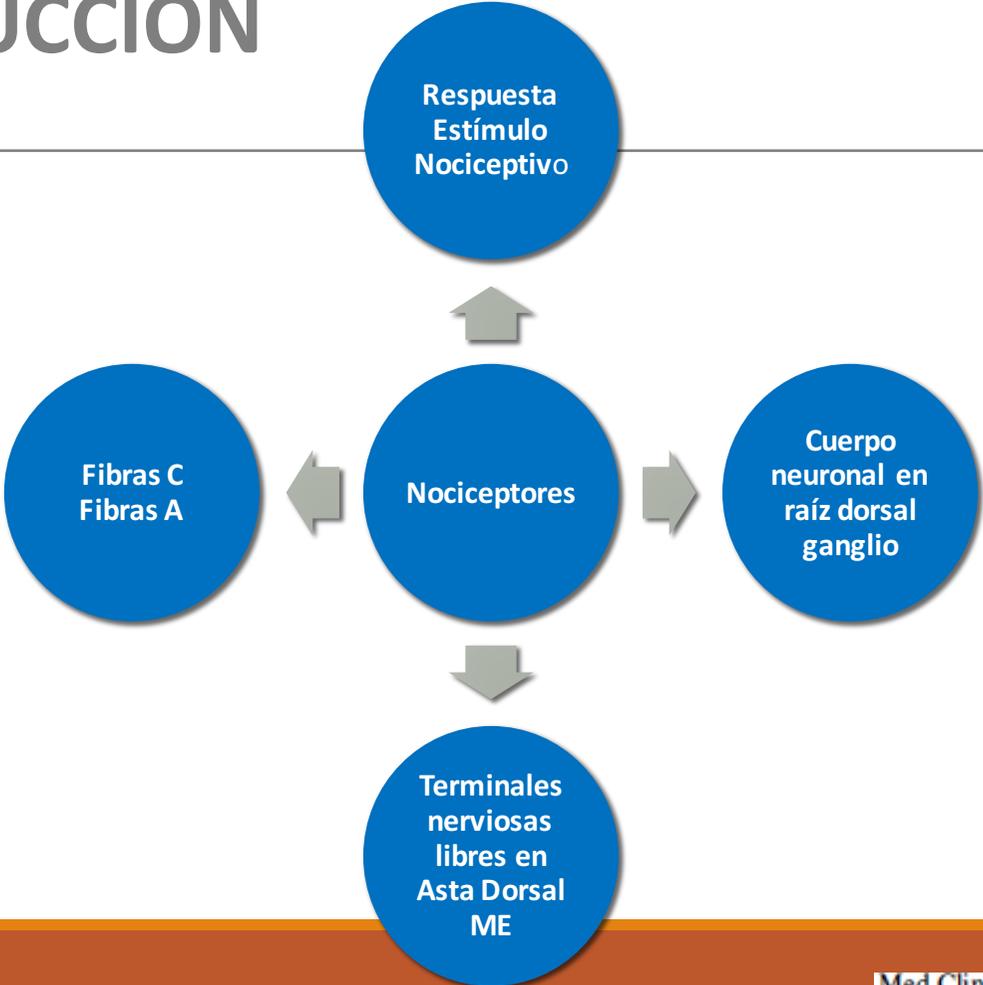
# EL SISTEMA SOMATOSENSORIAL



## Sensory pathway for pain



# TRANSMISION TRANSDUCCION

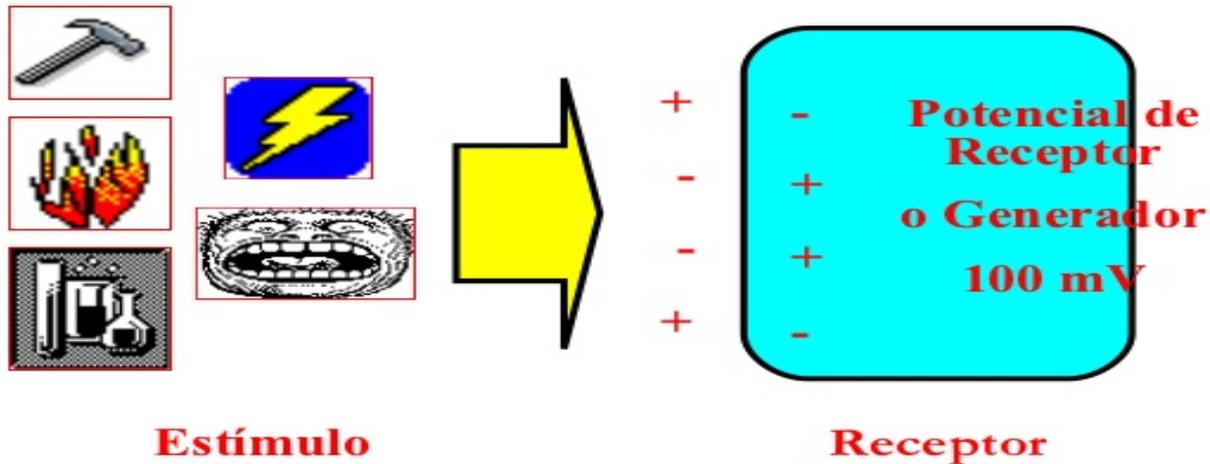


# TRANSDUCCION

## Transducción de Estímulos:

Proceso mediante el cual un estímulo ambiental activa a un receptor y se convierte en energía eléctrica. Cambios en la permeabilidad de membrana. ( $\text{Na}^+$ )

## Etapas del proceso de Transducción:



# TRANSMISION DEL DOLOR

---

## Tres componentes

- RECEPTORES
- VIAS DE TRANSMISIÓN
- SUSTANCIAS NEUROMODULADORAS

MECANISMOS IMPLICADOS EN  
LA PERCEPCION Y TRANSMISION DEL DOLOR



# TRANSMISION DEL DOLOR

---



## Tres etapas

- SISTEMA PERIFERICO
- MEDULA ESPINAL
- CEREBRO



# TRANSMISION DEL DOLOR

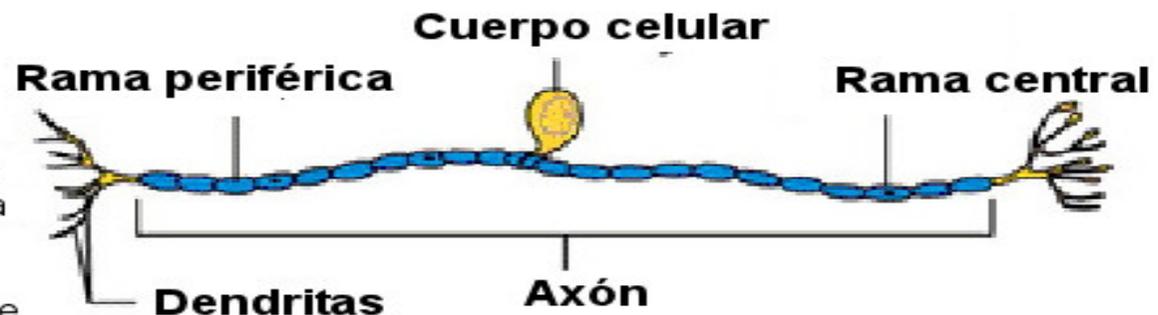
---

En la transmisión del estímulo nociceptivo desde la periferia hasta el SNC, intervienen 3 tipos de neuronas dispuestas en serie:

- **Fibras Nerviosas Aferentes Primarias:** constituyen la primera neurona de las vías de transmisión del dolor.
  - **Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias:** son las neuronas espinales de la sustancia gris del asta posterior
  - **Mecanismos Tálamo-Corticales:** son las neuronas de tercer orden y se encuentran a nivel supraespinal
- 

### Neurona unipolar

Un axón simple se divide en dos ramas: la rama periférica y la rama central. La periférica transmite información proveniente de una estructura periférica y la central que ingresa la información en el sistema nervioso central.



La mayoría de las neuronas sensoriales del cuerpo son unipolares. Las dendritas se encuentran en el receptor y el axón se dirige a la médula espinal o cerebro.

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Primarias Aferentes

---

- Primera neurona de las vías de transmisión del dolor
  - Su extremo distal está en la periferia: piel, músculos y vísceras
  - Cuerpo neuronal en el Ganglio Raquídeo de la Raiz Dorsal o en los Ganglios Sensoriales de los pares craneales
  - Extremo proximal acaba en el asta posterior de la ME, donde contacta con las neuronas de segundo orden
  - Su extremo distal y su extremo proximal son bioquímicamente equivalentes: el nociceptor puede enviar mensajes desde cualquiera de las dos terminales
- 

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Primarias Aferentes

---

- Las fibras sensoriales pueden ser MIELINICAS O AMIELINICAS
- Se clasifican según su estructura y velocidad de conducción:
  - Fibras A (  $A\alpha$ ,  $A\beta$ ,  $A\gamma$  y  $A\delta$  )
  - Fibras B
  - Fibras C

las fibras que intervienen en la transmisión nociceptiva fisiológica  
son las **fibras C y las  $A\delta$**

	<b>A<math>\beta</math></b>	<b>A<math>\delta</math></b>	<b>C</b>
<b>Diameter</b>	6 to 12 $\mu$ myelinated	1 à 5 $\mu$ myelinated	0,2 à 1,5 $\mu$ unmyelinated
<b>Conduction</b>	35 to 75 M/s	35 to 75 M/s	35 to 75 M/s
<b>Role</b>	Light touch, proprioception	Temperature, Nociception (mechanical, thermal)	Nociception (mechanical, thermal and chemical)

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Nociceptores. Receptores Sensoriales

---

- Las terminales libres de las fibras sensoriales primarias constituyen los **nociceptores**, que pueden ser:
  - Cutáneos
  - Viscerales
  - Musculares
  - Articulares
- Sólo responden a estímulos nocivos y transmiten su información al SNC
- Se localizan en las terminales libres de las **fibras C amielínicas y las fibras A $\delta$  mielínicas**
- Los nociceptores A $\delta$  se activan sólo por estímulos mecánicos
- Los nociceptores C son polimodales y se activan por estímulos mecánicos, térmicos o químicos, como los mediadores de la inflamación (aa excitatorios, neuroquininas, serotonina, NA e histamina, ) y factores del crecimiento (factores de crecimiento neuronal), liberados por el daño tisular

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Nociceptores. Receptores Sensoriales

---

**1.- NOCICEPTORES A-delta ( $A\delta$ ):** Mecánicos de alto umbral : pinchazos, pellizcos...

**2.- NOCICEPTORES C :** Polimodales: mecánicos, térmicos, químicos .

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Nociceptores. Receptores Sensoriales

---

### N. CUTANEOS:

- A-  $\delta$  : Dermis y epidermis. Mielínicos.  
V de conducción rápida.
- C amielínicos. V de conducción lenta.

### N. MUSCULOARTICULARES:

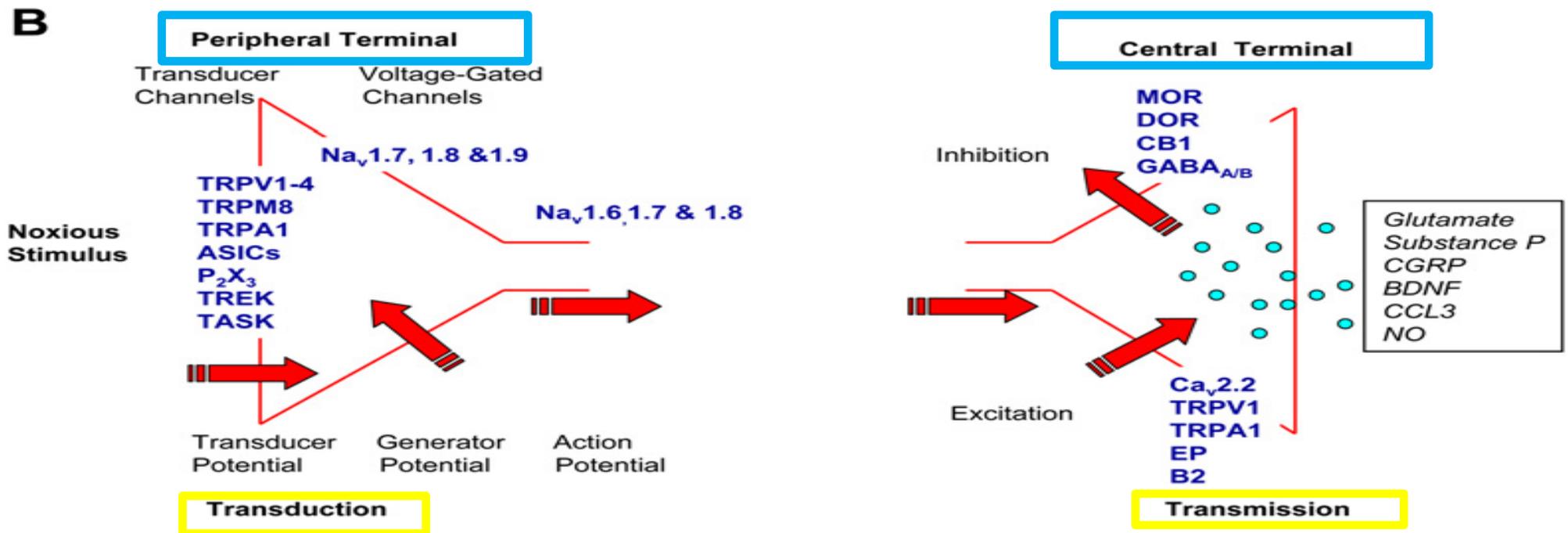
- Músculo: A  $\delta$  y C
- Articulaciones:

### N. VISCERALES:

- La mayor parte fibras amielínicas.
  - 2 tipos: alto umbral e inespecíficos.
- 

# TRANSMISION DEL DOLOR

- Los nociceptores transforman los estímulos que reciben en **potenciales de acción** a través de las fibras aferentes sensoriales primarias y de ahí al asta posterior medular
- El umbral de dolor de estos receptores no es cte y depende del tejido en donde se encuentren
- Al producirse un daño tisular se desencadena una **reacción inflamatoria** con liberación de mediadores celulares (quininas, aminos, citocinas, factores de crecimiento, prostanoides...) → aumento de producción, transporte e inserción en la membrana de **canales iónicos voltaje dependientes**, los cuales aumentan la sensibilidad de los nociceptores ante los estímulos
- **SENSIBILIZACION PERIFERICA**: Forma de plasticidad funcional del nociceptor provocada por el estímulo, en la que se disminuye el umbral de activación del nociceptor y se aumenta la excitabilidad de la membrana → **HIPERALGESIA Y ALODINIA PRIMARIA**
- Ello se produce fundamentalmente gracias al incremento en la conductancia de los **canales del sodio voltaje dependientes**.
- En estos casos, la hipersensibilidad se limita al área del daño tisular



# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Primarias Aferentes

- Los nociceptores tb tienen una función eferente en el tej donde se encuentran, mediante la **LIBERACION DE NEUROPEPTIDOS** (sustancia P y CGRP), desde las terminales de los nociceptores sensibilizados
- Existe una actividad antidroma a través del reflejo axónico de la raiz dorsal
- Este reflejo es a través de las ramificaciones de la propia fibra

PA se transmiten de una terminación axonal a otra



más liberacion de sust P y CGPR



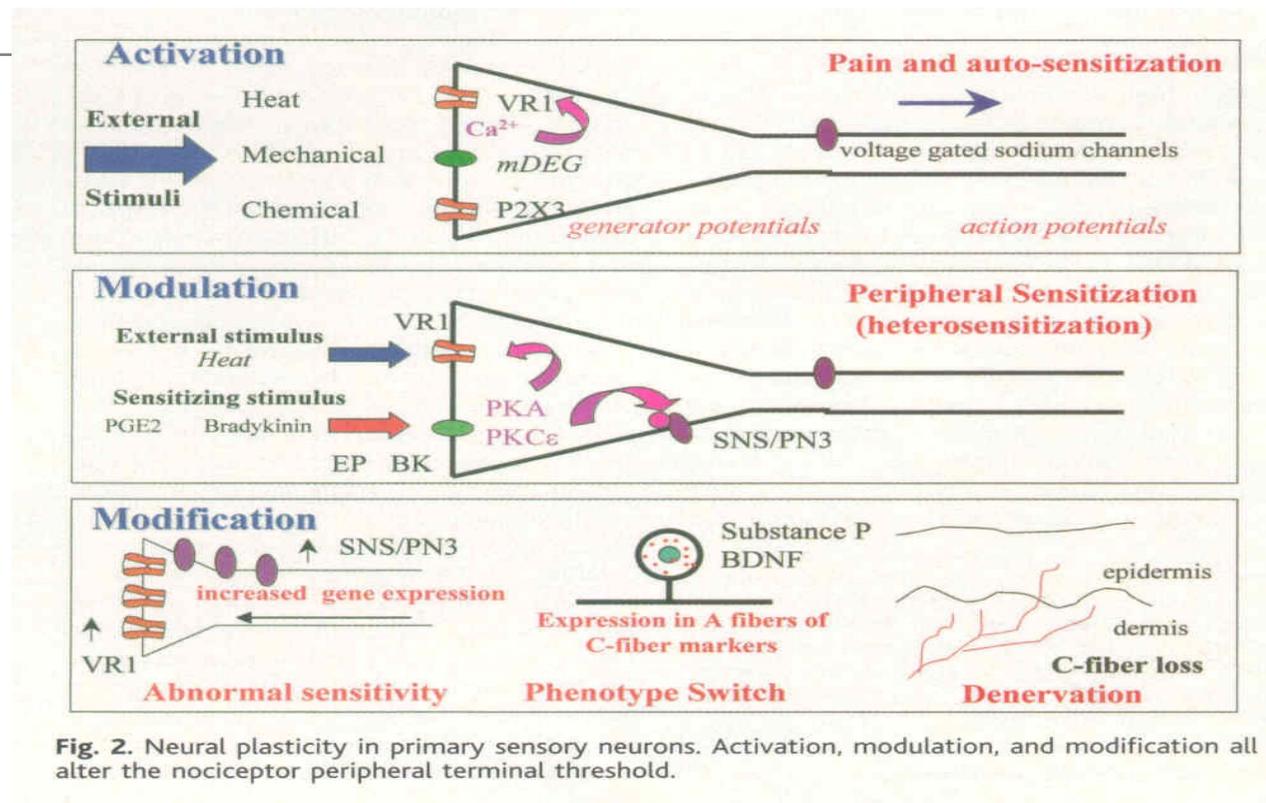
VD, Extravasación plasmática, atracción de macrófagos, Degranulación de mastocitos



**INFLAMACION NEUROGENICA:** Proceso Inflamatorio producido por los nociceptores

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Primarias Aferentes



# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis

La sustancia gris de la ME está constituida por cuerpos neuronales y x células de la glía, comportándose como la primera estación sináptica donde tendrán lugar los fenómenos de procesamiento y modulación del impulso nociceptivo.

Láminas I-VI, y X: **Asta Posterior Medular**

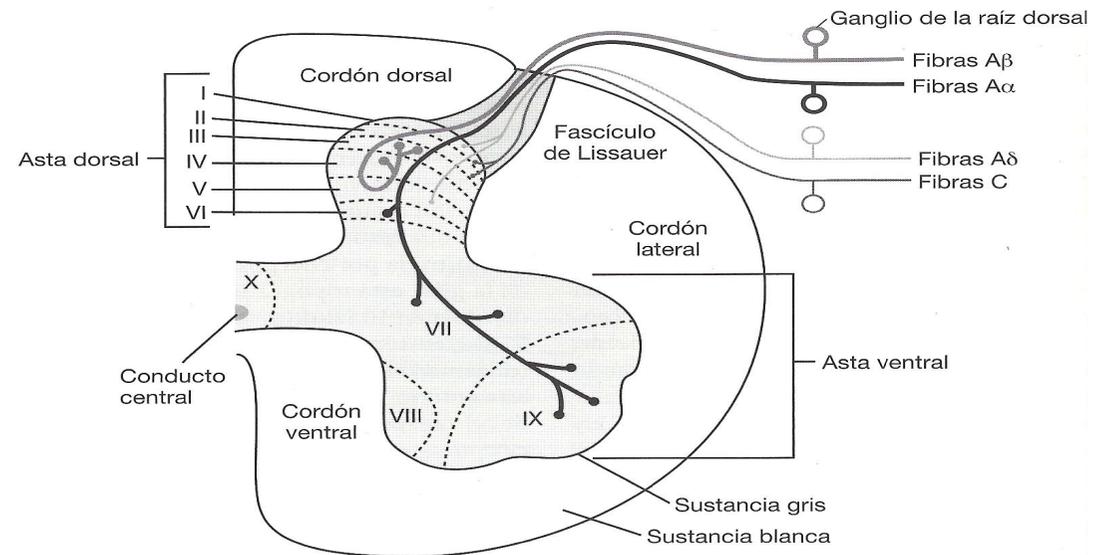
Láminas VII-IX: **Asta Anterior Medular**

Fibras A  $\delta$  cutáneas: I, V

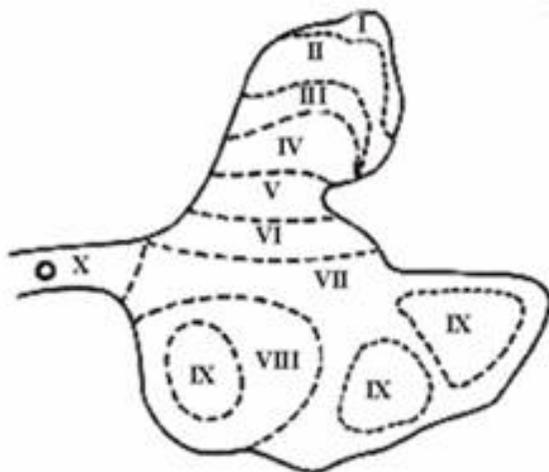
Fibras C : II y en menor nº I, III

Nociceptores musculares y artic : I, V, VI

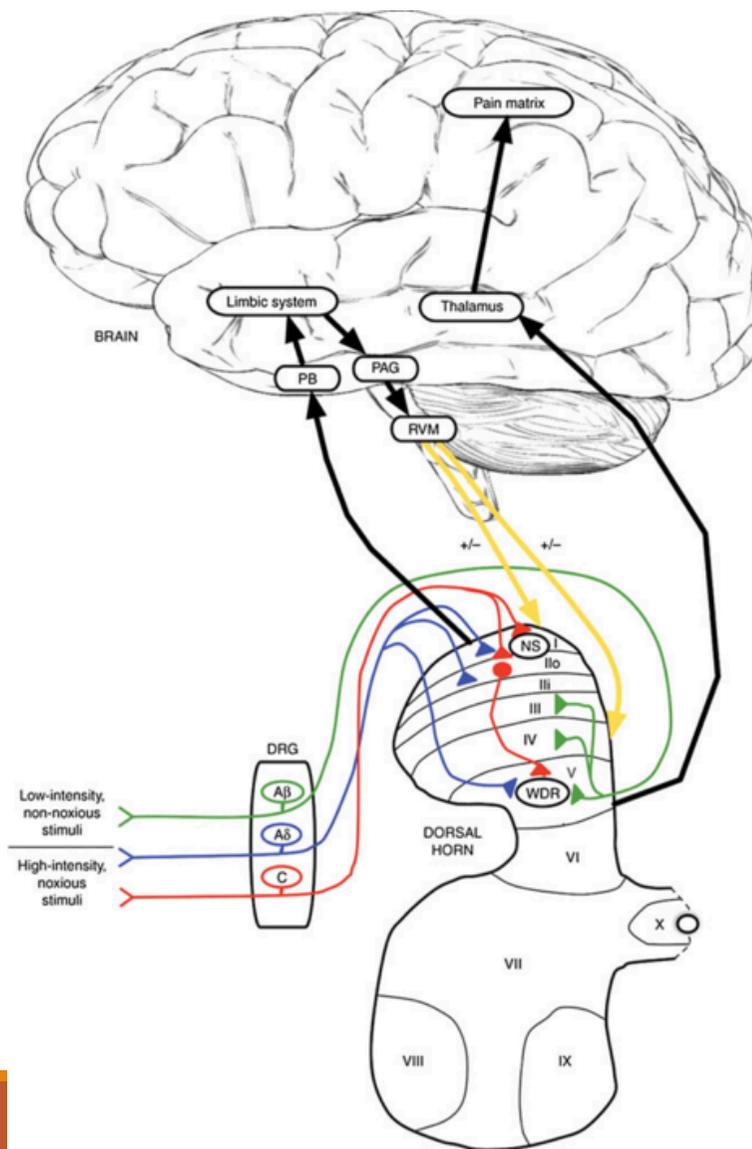
Nociceptores viscerales; i, V, X.

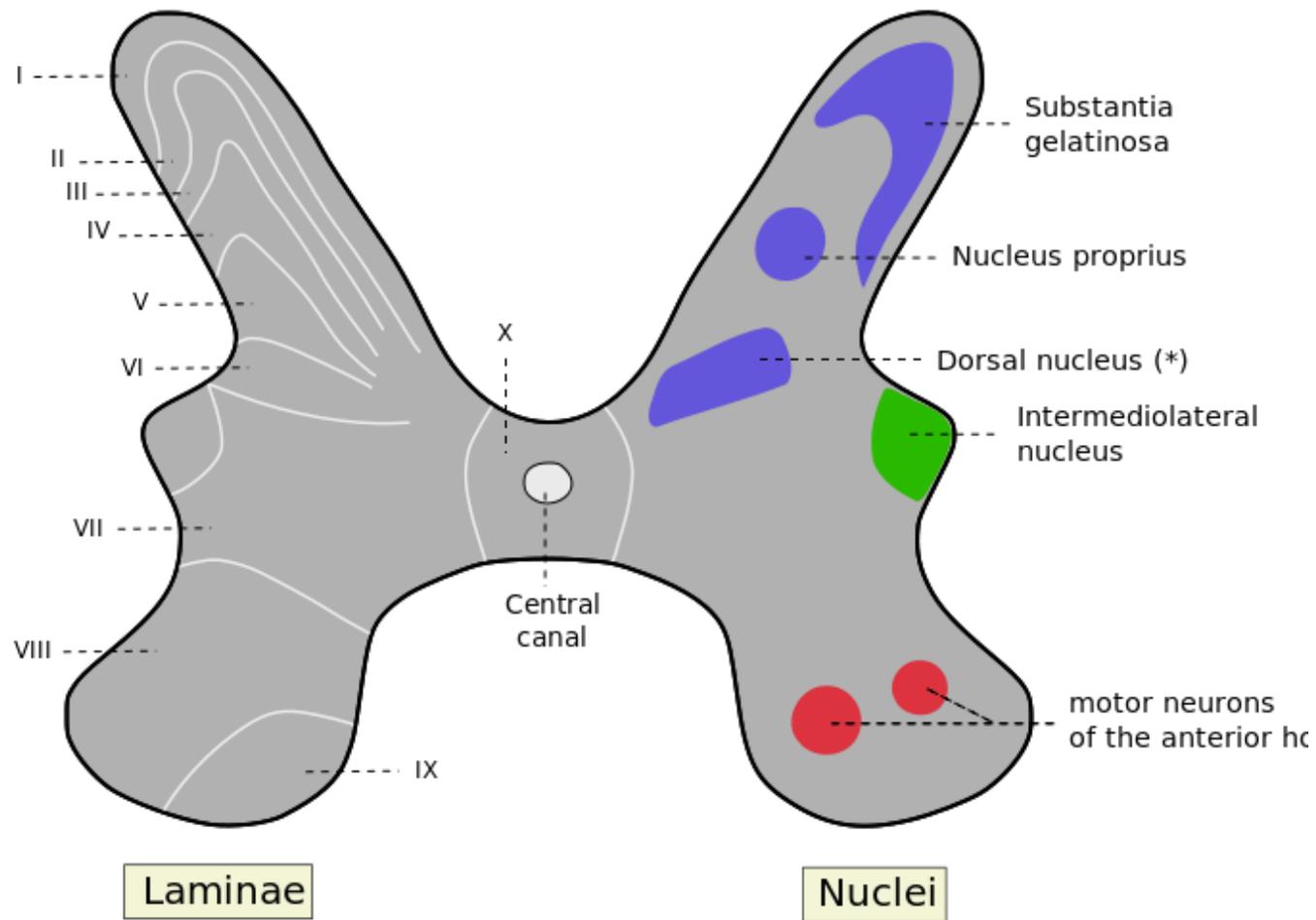


## Laminas de Rexed



I-IV: Sensibilidad exteroceptiva ( dolor, T, tacto y presión)  
 V-VI: Sensibilidad propioceptiva  
 VII: Sensibilidad interoceptiva  
 IX: Motora





\* Posterior thoracic nucleus or Column of Clarke

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis

---

En el asta posterior de la médula espinal se pueden identificar diferentes tipos de neuronas nociceptivas de segundo orden, que según sus aferencias se clasifican en:

- **Neuronas de Clase I:** Sólo se activan por fibras aferentes de bajo umbral no nociceptivas. Son mecanorreceptores.
- **Neuronas de Clase II, Multirreceptoras o de amplio umbral dinámico (WDR):** Predominan en la lámina VI y se caracterizan porque responden a la frecuencia de descarga según la intensidad del estímulo y por la capacidad de mantener la respuesta ante estímulos repetidos.

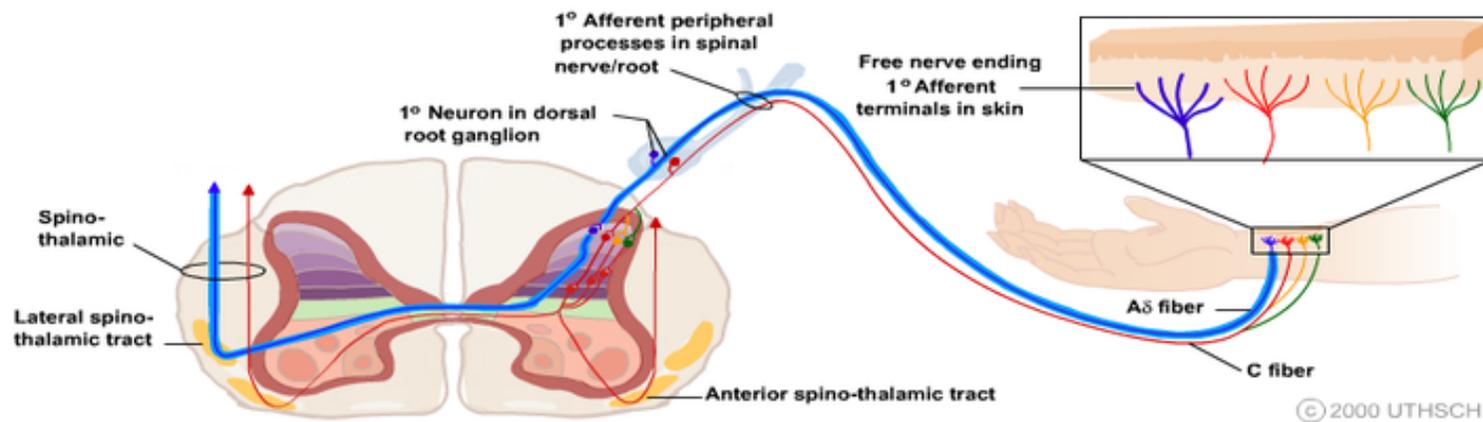
Reciben aferencias de las fibras  $A\delta$  y  $C$  y tb fibras sensoriales no nociceptivas  $A\beta$  y  $A\alpha$ , por lo que responden a gran variedad de estímulos químicos, térmicos, o mecánicos, tanto nocivos como inocuos, incluyendo estímulos viscerales y somáticos

Están implicados en procesos de **sensibilización central**

- **Neuronas de Clase III o Nociceptores:** Básicamente en la lámina I. Sólo responden a estímulos mecánicos y térmicos. Reciben aferencias de las fibras  $A\delta$  y  $C$

# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis



# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis

---

- Sustancia blanca de la médula espinal:
  - Fibras aferentes primarias
  - Interneuronas y neuronas de segundo orden
- Los axones de las neuronas de 2º orden constituyen **LAS VIAS DE TRANSMISION SENSORIAL ASCENDENTE O VIAS NOCICEPTIVAS ASCENDENTES**, las cuales transmiten el estímulo nociceptivo desde la médula espinal hasta los centro superiores. Encéfalo y tálamo

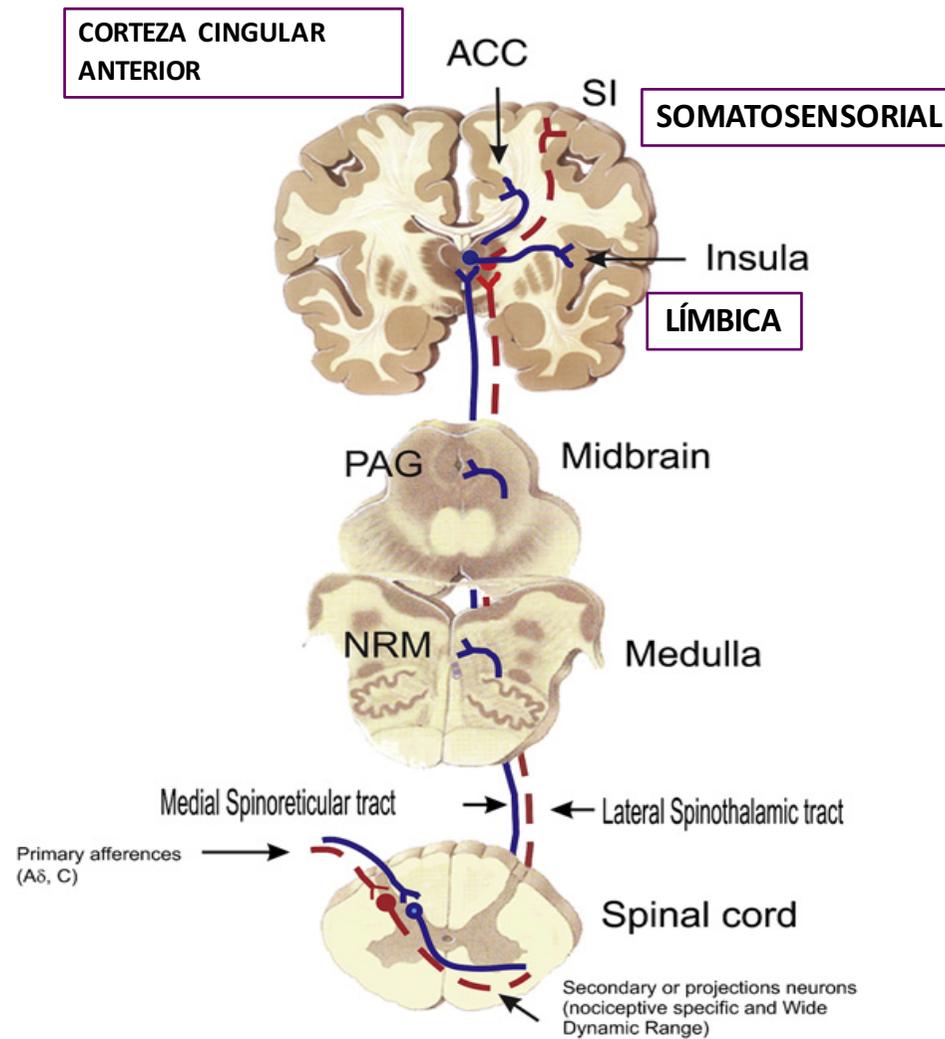
# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis

---

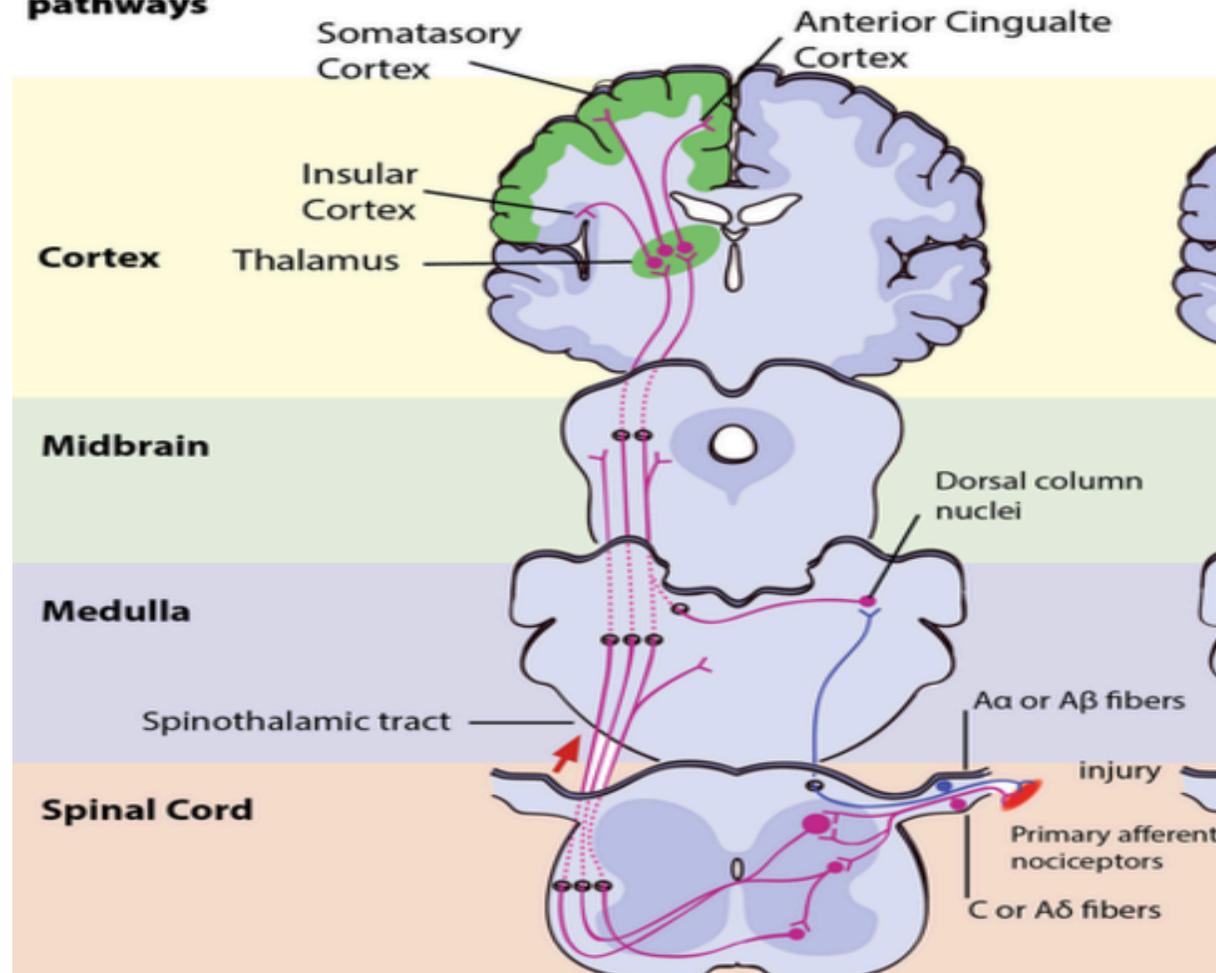
- Transmisión de la información sensorial somática está funcionalmente segregada
- **SISTEMA ESPINOTALAMICO ANTEROLATERAL**: canaliza transmisión dolorosa y térmica procedente de la piel, músculos y articulaciones
- **SISTEMA DE CORDONES DORSALES O LEMINISCALES**: transmiten estímulos inocuos como tacto, presión o vibración.

Existen otros menos conocidos que proyectan a la sustancia reticular de la médula, al mesencéfalo y al hipotálamo, como son el **Espinoreticular** y el **Espinomesencefálico** respectivamente

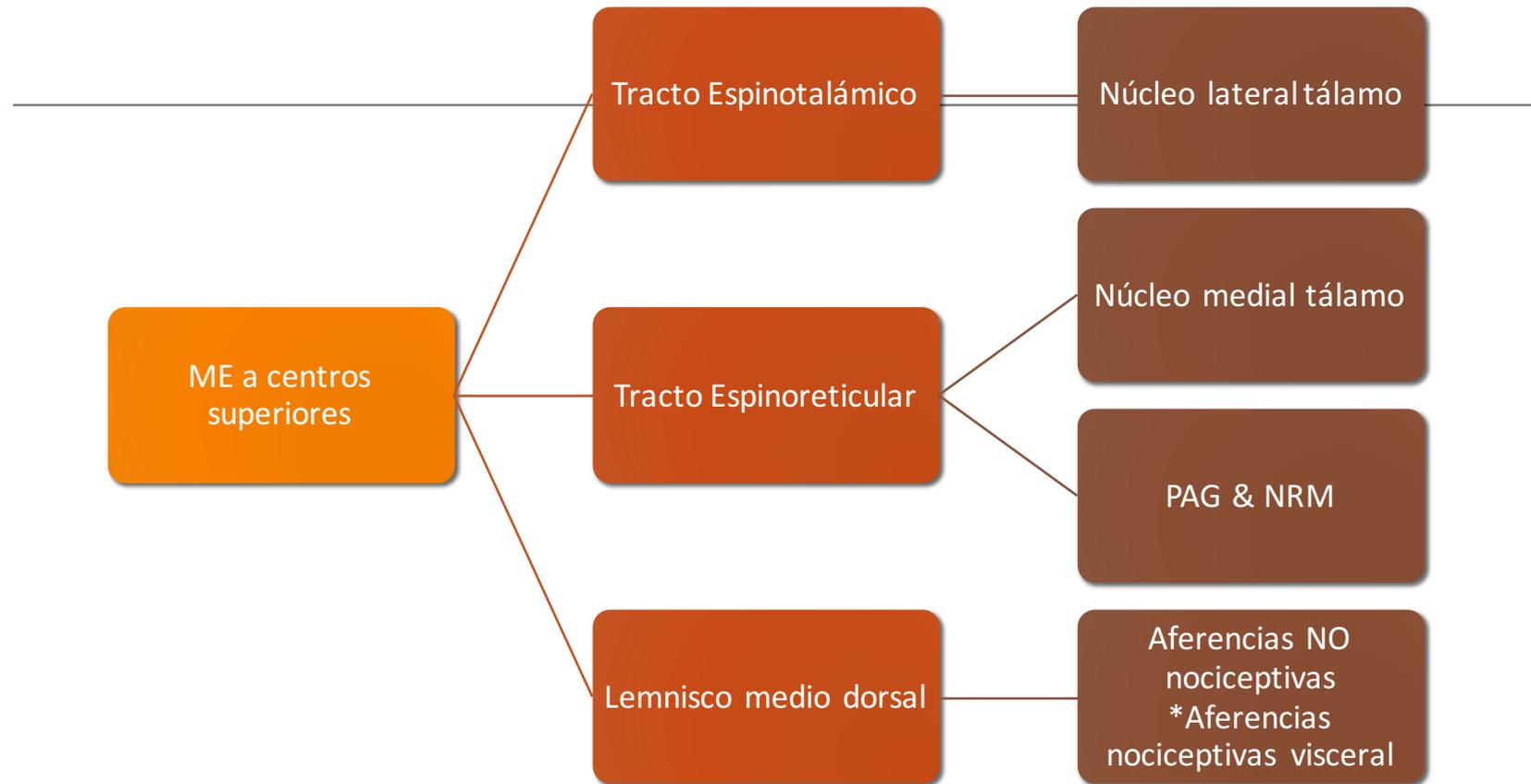


**Pain processing pathways**

**a Ascending**



# VÍAS DEL DOLOR



# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis

### HAZ ESPINOTALAMICO

---

#### ➤ **TRACTO ESPINOTALAMICO LATERAL O NEOESPINOTALAMICO:**

- Axones mielínicos de 2º orden localizados en la lámina I dorsal de la ME.
- Cruzan la línea media y ascienden por la ME, formando el cordón lateral hasta proyectarse en los núcleos ventral posterior lateral del tálamo (VPL) y en la parte medial del tálamo posterior, donde hacen sinapsis con las neuronas talámicas: NEURONAS DE TERCER ORDEN
- SE PROYECTAN HACIA LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL áreas SI y SII de la circunvolución postcentral, donde se producirá la consciencia de la sensación dolorosa en su aspecto discriminativo

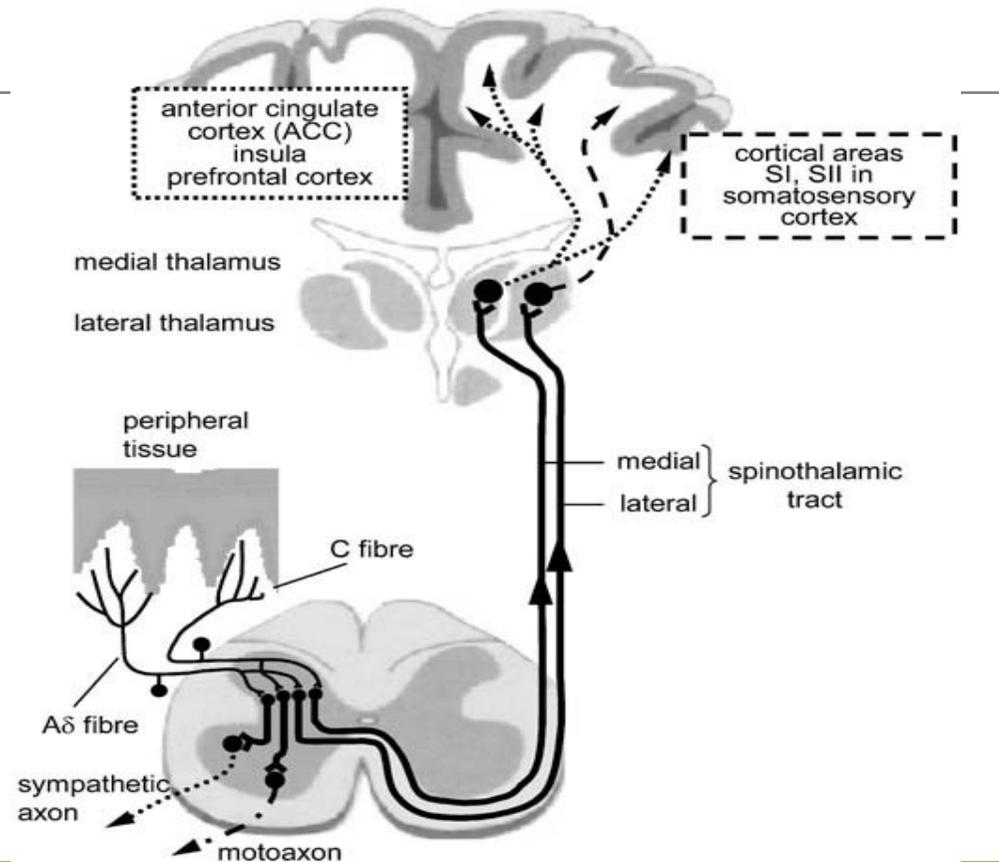
#### ➤ **TRACTO ESPINOTALAMICO MEDIAL O ANTERIOR:**

- Axones de las neuronas de segundo orden de las láminas más profundas: V, VII
  - Cruzan la línea media y suben por la ME hasta proyectarse en la formación reticular de la ME, bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, sustancia gris periaqueductal, hipotálamo y núcleos talámicos medial e interlaminar.
  - SE PROYECTAN HACIA LA CORTEZA DEL CINGULO, INSULA Y CORTEZA PREFRONTAL
  - La activación de estas áreas es la responsable de la percepción emocional del dolor (sensaciones desagradables) y de respuestas reflejas
- 

# TRANSMISION DEL DOLOR

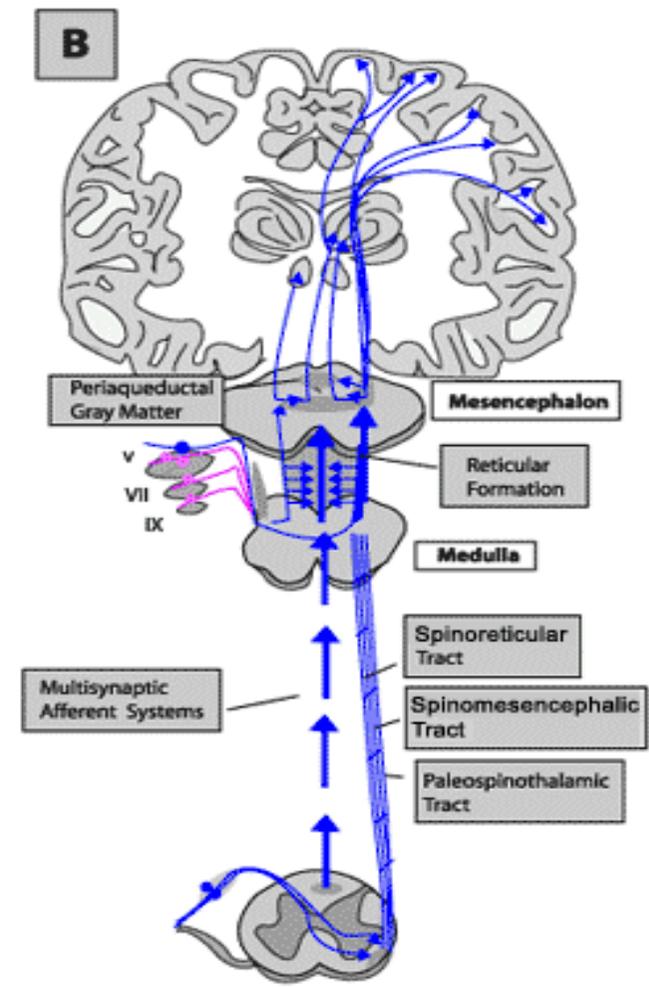
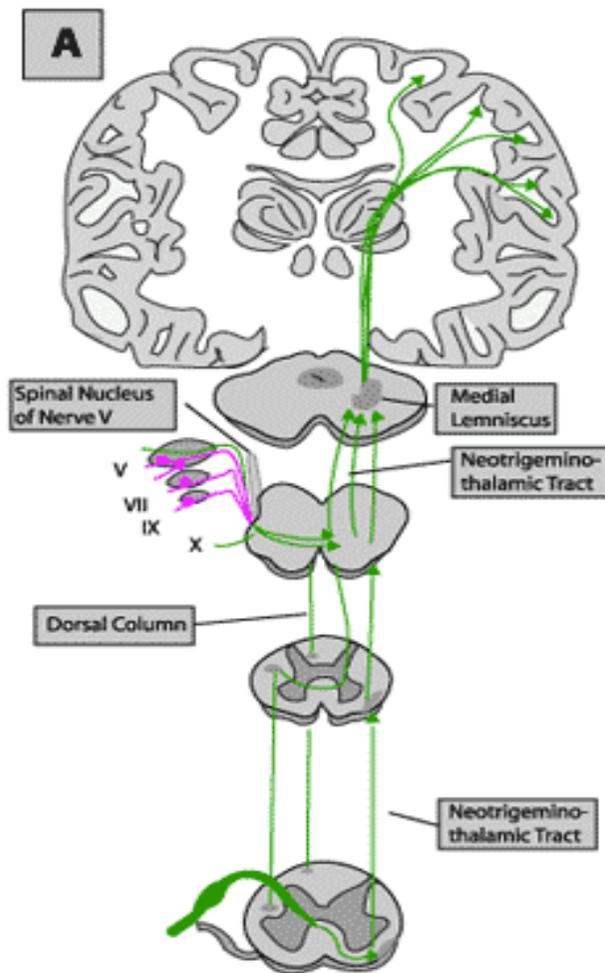
Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis

HAZ ESPINOTALAMICO



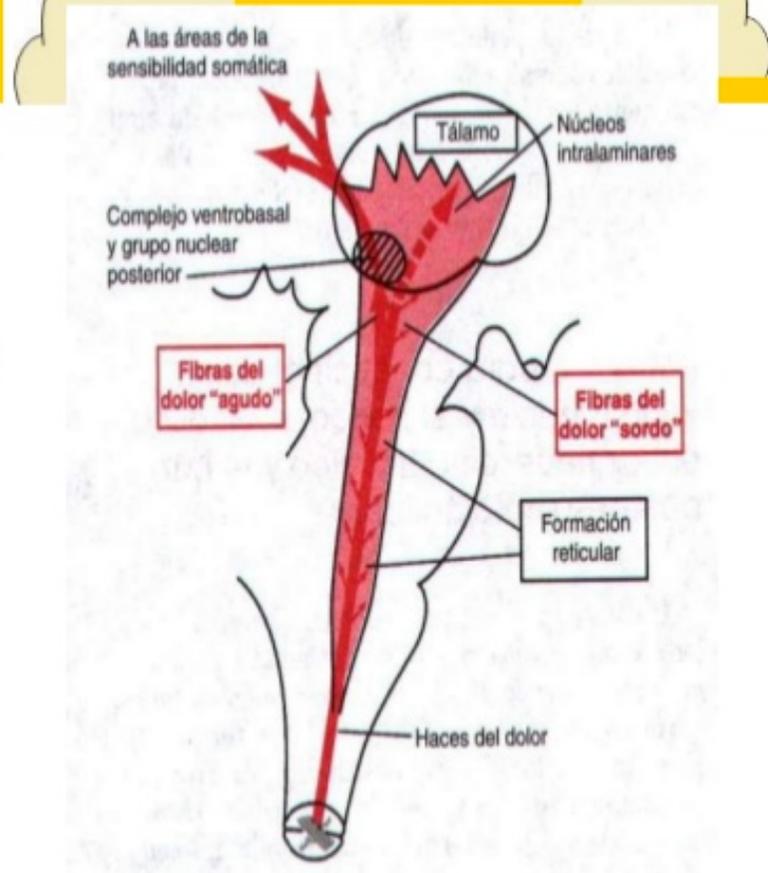
**Table 2: Comparison of central pathways for pain transmission**

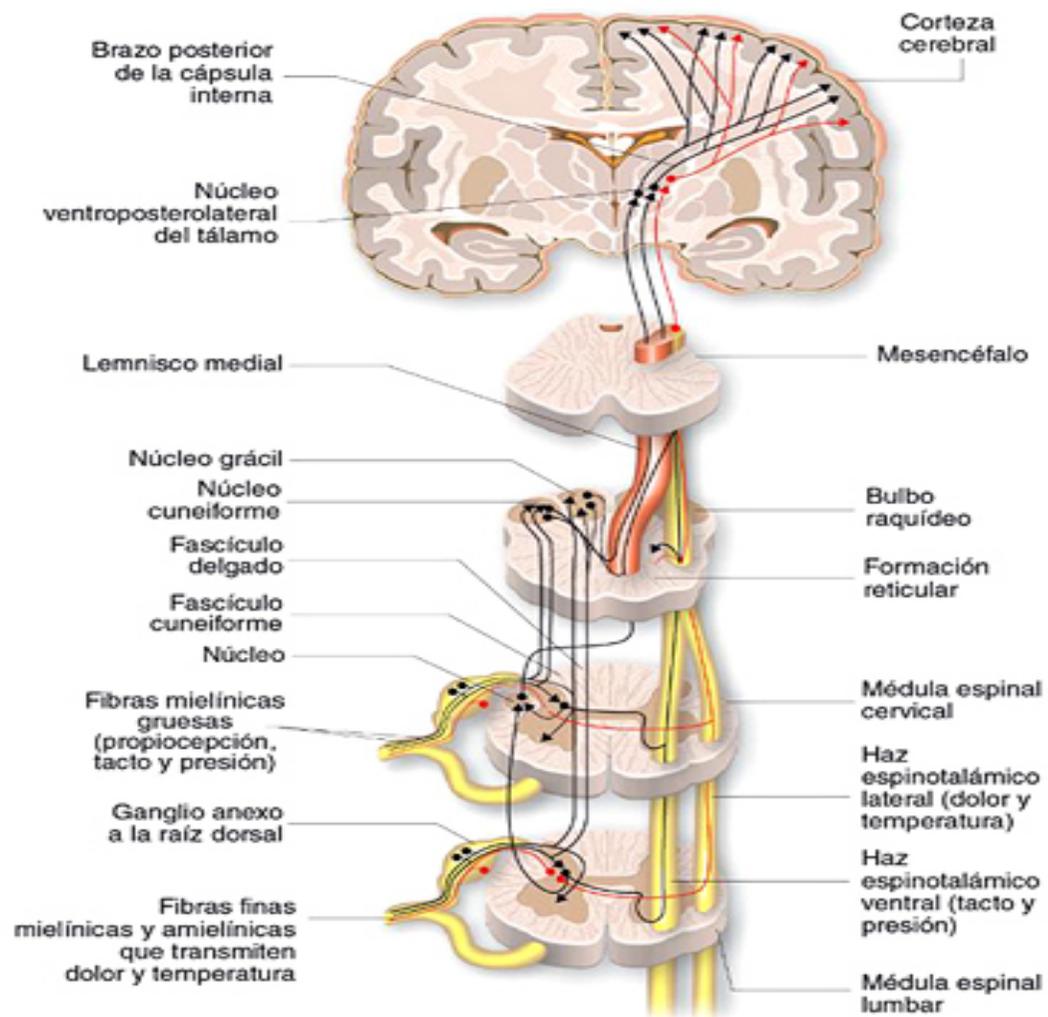
	<b>Direct (fast)</b>	<b>Indirect (slow)</b>
<b>Tract</b>	Lateral-STT	Lateral-STT Spinoreticular tract (SRT)
<b>Origin</b>	Lamina I & IV, V	Lamina I, IV,V, (and VII, VIII)
<b>Somatotopic organisation</b>	Yes	No
<b>Body representation</b>	Contralateral	Bilateral
<b>Synapse in reticular formation</b>	No	Yes
<b>Sub-cortical targets</b>	None	Hypothalamus Limbic system Autonomic centres
<b>Thalamic nucleus</b>	Ventral posterolateral (VPL)	Intra-laminar nuclei Other midline nuclei
<b>Cortical location</b>	Parietal lobe (SI cortex)	Cingulate gyrus
<b>Role</b>	Discriminative pain (quality intensity, location)	Affective-arousal components of pain
<b>Other functions</b>	Temperature Simple touch	

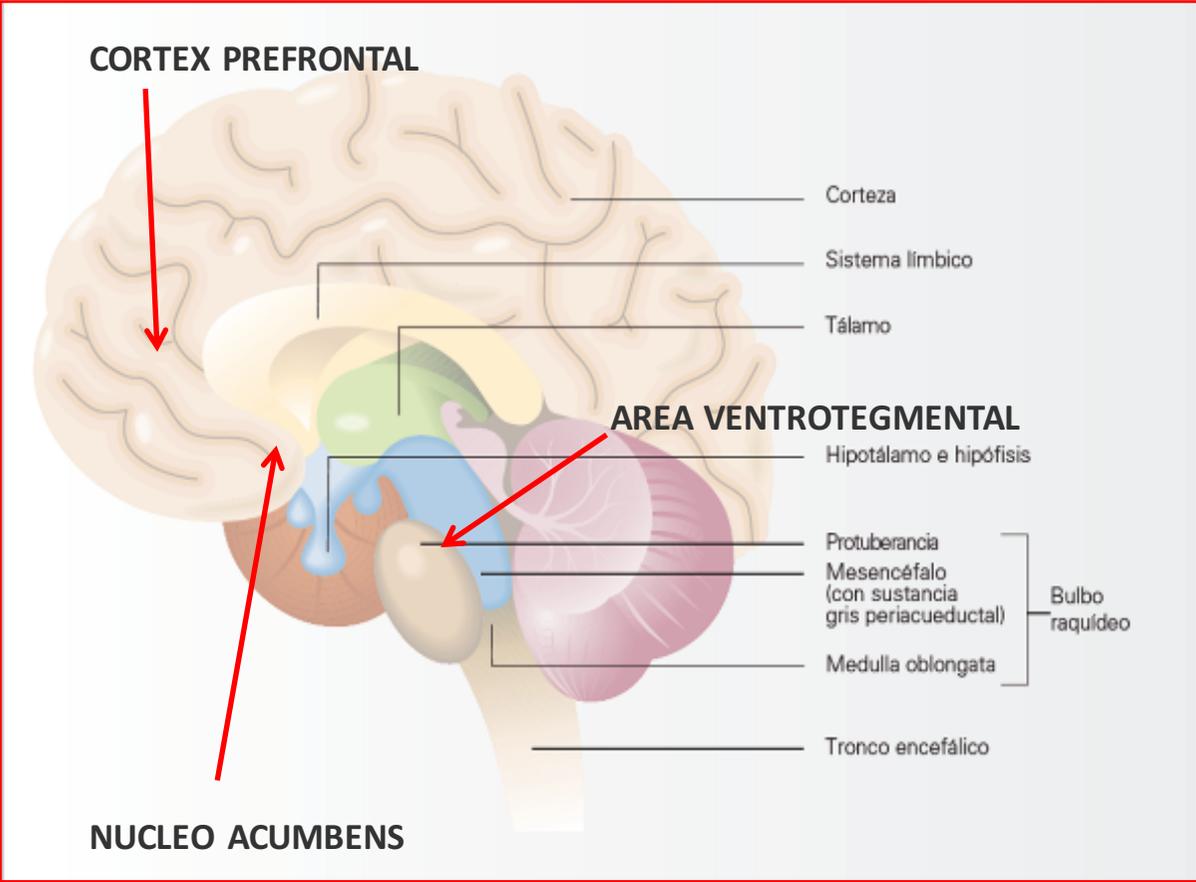


## TRANSMISION DEL DOLOR DESDE LA MEDULA ESPINAL HASTA EL TRONCO ENCEFALICO

- ☛ Via del dolor agudo -----haz neoespinotalamico
- ☛ Via del dolor cronico -----haz paleoespinotalamico.







# TRANSMISION DEL DOLOR

## Fibras Nerviosas Aferentes Secundarias. Neuronas de Segundo Orden o Segunda Sinapsis

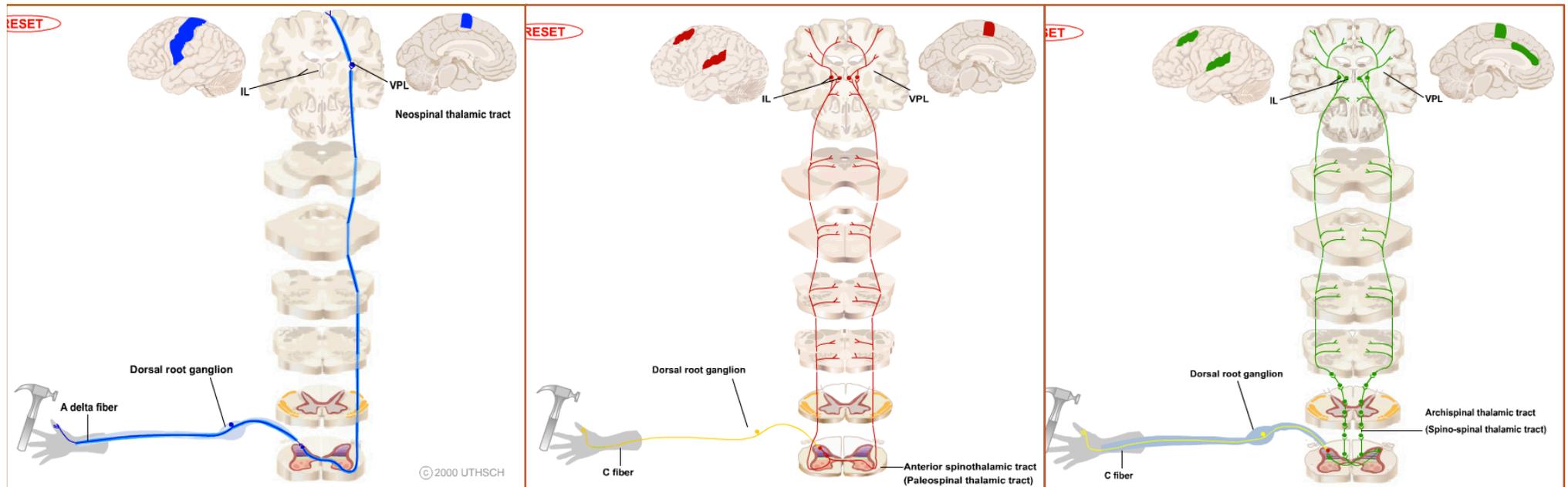
### SISTEMA DE CORDONES POSTERIORES

---

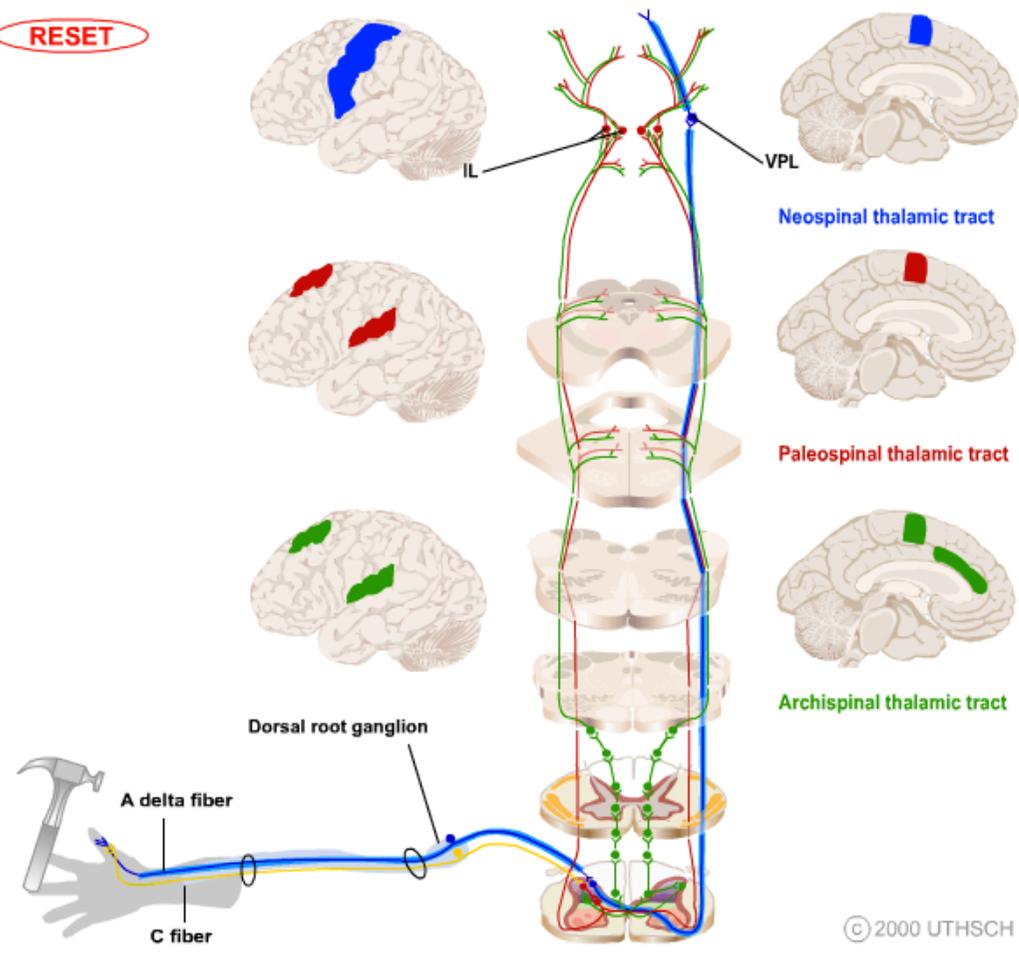
- Formados por axones de las neuronas de segundo orden de las láminas profundas del asta dorsal de la médula espinal (láminas IV-VI), y de la X, que suben por el mismo lado hasta proyectarse en los núcleos dorsales del bulbo raquídeo, núcleo grácil y núcleo cuneado.
- Allí se cruzan hacia el lado CL y ascienden a través del sistema del lemnisco medial hasta contactar con el núcleo VPL del tálamo.
- Transmiten estímulos inocuos y están implicados en la transmisión del dolor  
VISCERAL

# VIAS DEL DOLOR

## NEOESPINOTALAMICO, PALEOESPINOTALAMICO Y ARCHIESPINOTALAMICO



RESET



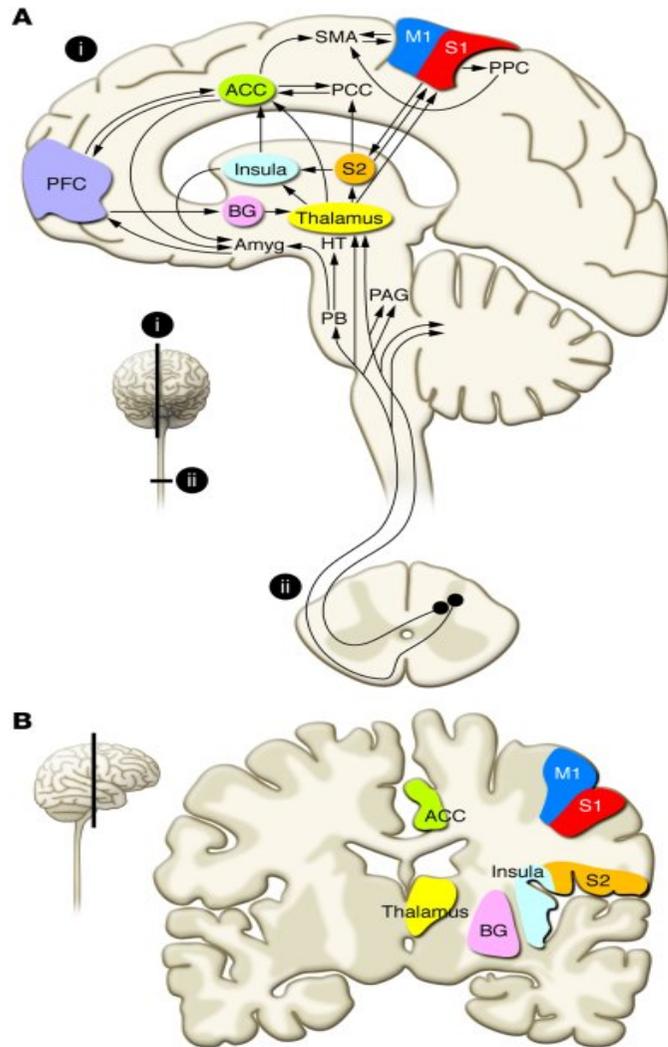
**Figure 7.5**  
**Summary of the three pathways carrying pain sensation.**

# MECANISMOS TALAMO-CORTICALES

## NEURONAS DE TERCER ORDEN

---

- Las vías que conducen la información nociceptiva desde la periferia, llegan al tálamo o al hipotálamo
- El Talamo es el principal centro de procesamiento para la mayor parte de los sistemas sensitivos antes de llegar a las estructuras corticales
- Se divide en diferentes núcleos en función de sus conexiones con las diferentes láminas de la médula espinal
- Cuando el estímulo llega a la corteza cerebral es cuando se tiene consciencia del dolor. Las Areas más implicadas son:
  - Córtex somatosensorial primario y secundario
  - Parte anterior de la corteza del cíngulo y corteza insular
  - Córtex prefrontal y áreas de asociación parietales
  - Estructuras subcorticales como el tálamo



- A) Esquema de les vies nociceptives ascendents i àrees cerebrals implicades en el processament central del dolor.
- B) Esquema de les àrees cerebrals en imatge de ressonància magnètica: vermell: S1; taronja :SII; Verd: ACC; blau clar: ínsula; groc: tàlem; lila: PFC; blau fosc: escorça motora primària (M1). SMA: àrea motora suplementaria; PCC: escorça del cíngol posterior; BG: ganglis basals; HT: hipotàlem; Amyg: amígdala; PB: nucli parabraquial.

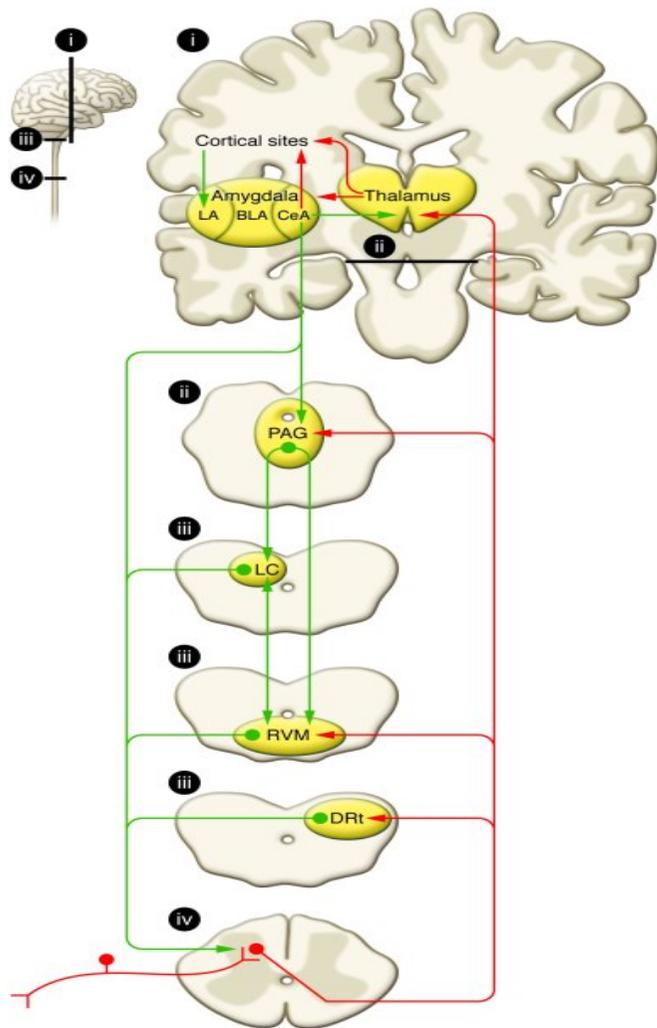
# SISTEMA MODULADOR DESCENDENTE

---

Los estímulos nociceptivos activan al mismo tiempo los mecanismos ascendentes de transmisión de la señal y los mecanismos inhibidores que pueden ser tanto a nivel periférico, como espinal, como supraespinal

Los mecanismos inhibidores mejor identificados son los que se encuentran en el asta posterior de la ME, y están constituidos por :

- **Neuronas intrínsecas espinales inhibitoras** (actúan a nivel presináptico y se activan ante estímulos dolorosos muy prolongados)
- **Fibras descendentes de origen supraespinal:**
  - Vía de la Sustancia Gris Periaqueductal (PAG)- Médula rostral ventromedial (RVM)- medula espinal
  - Vía descendente noradrenérgica

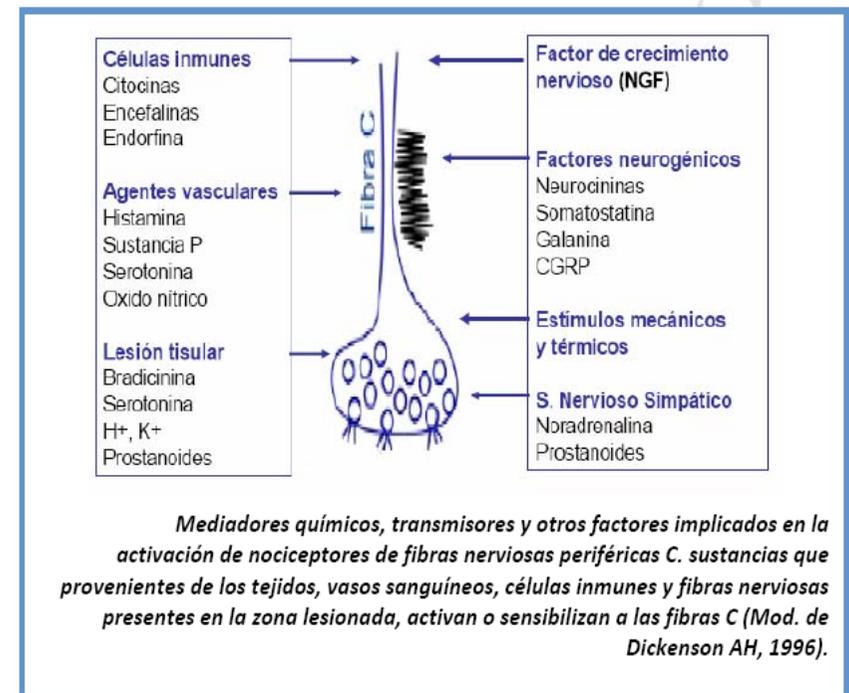


**Figura 9. Esquema del sistema modulador descendente.**

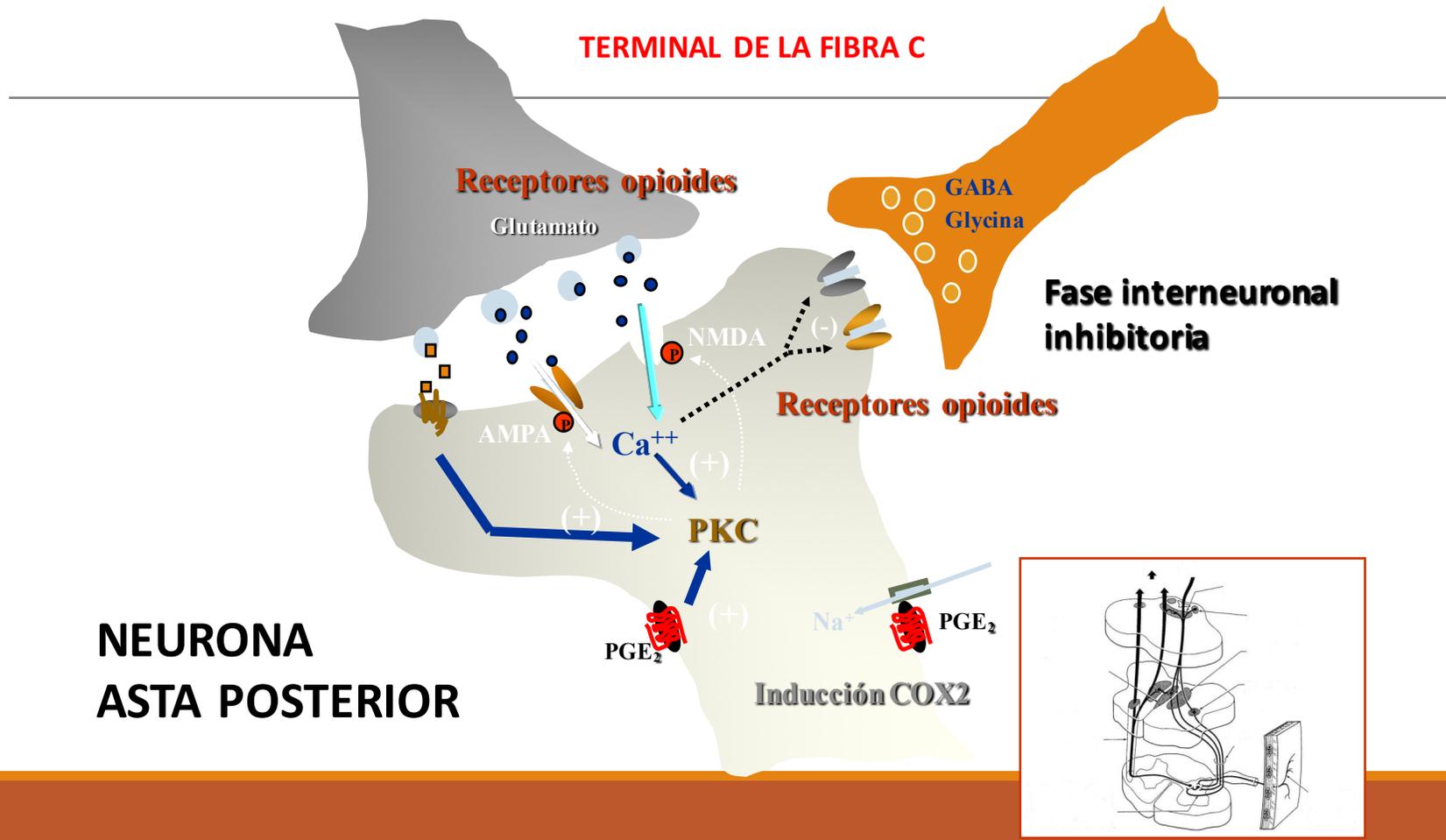
Línies vermelles representen les vies ascendents. Línies verdes, es corresponen amb les vies descendents. DRt: nucli reticular dorsal; RVM: medulla rostral ventromedial; LC: nucli ceruli; PAG. Substància grisa periaqueductal; CeA: amígdala nociceptiva; LA: amígdala lateral; BLA: amígdala basolateral; i: encèfal; ii: mesencèfal, iii: protuberància-bulb raquidi; iv: banya dorsal medulla espinal.

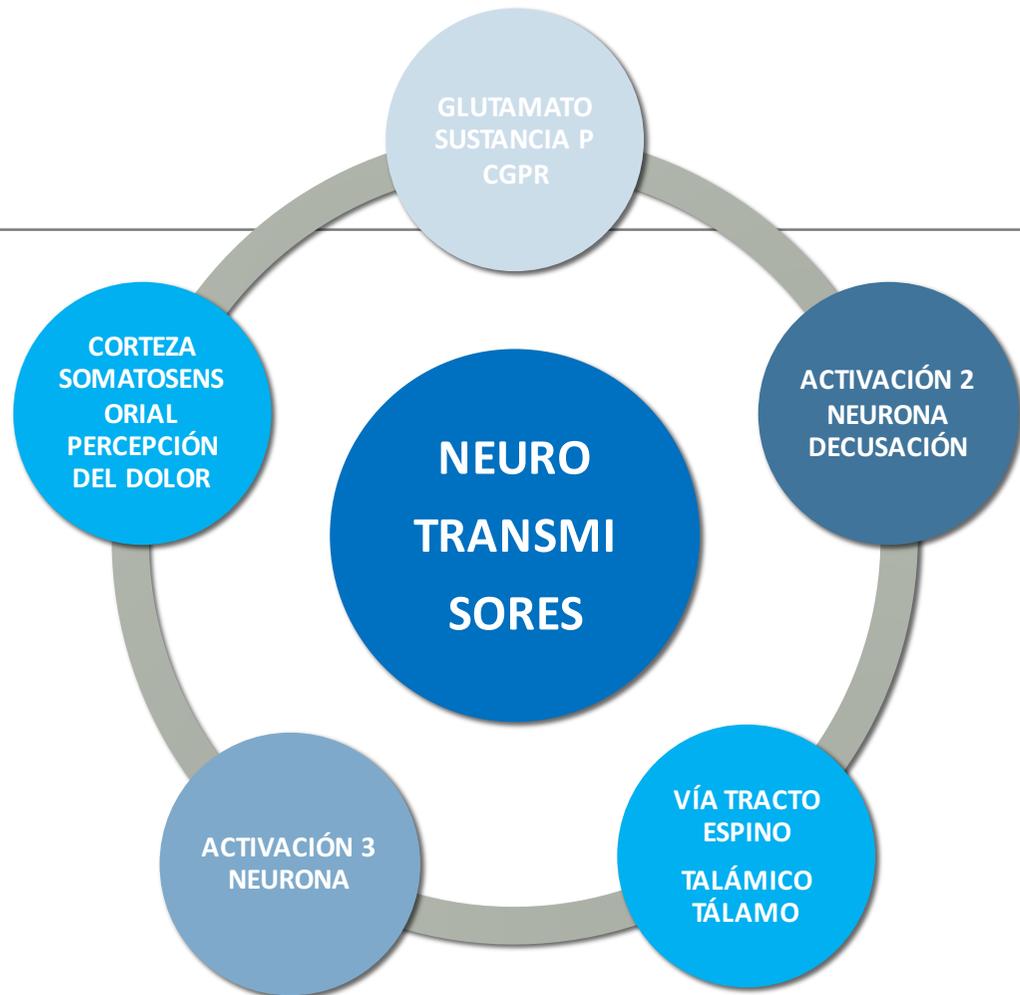
# NEUROQUIMICA EN LA TRANSMISION DEL DOLOR

- Durante la transmisión y la modulación del estímulo nociceptivo desde la periferia a los centros supraespinales, intervienen gran número de mediadores químicos y sustancias transmisoras.
- La transmisión nociceptiva es el resultado del balance entre los sistemas excitadores e inhibidores que tiene lugar en la ME.



# TRANSMISION SINAPTICA





**Activación motoneurona asta ventral: reflejo**

Endogenous ligand	Receptor	Mechanism	Drugs used for pain and pain-related conditions
ATP	P2X	Open Ca <sup>2+</sup> channels; ATP released in response to tissue trauma	
	P2Y	Bind to Gq protein-coupled receptors to increase intracellular Ca <sup>2+</sup> , activate platelet aggregation	
Bradykinin	B2 (constitutive) B1 (inducible)	Bind to Gq protein-coupled receptors to increase intracellular Ca <sup>2+</sup> , increase prostaglandin formation	none
Dynorphin	κ opioid receptor	Gi coupled; linked to dysphoria, hallucinations, and hyperalgesia induced by opioids	Buprenorphine is a mu agonist, kappa antagonist
Endorphin and enkephalin	μ, δ, and κ opioid agonist	Gi coupled; μ and δ receptors increase K <sup>+</sup> efflux	Opiates
GABA	GABA <sub>A</sub>	Opening of chloride channel	Benzodiazepines
	GABA <sub>B</sub>	Gi-protein-coupled receptor increases opening of K <sup>+</sup> channel	Lioresal (agonist)
Glutamate	AMPA mGlu group I mGlu group II/III	Ca <sup>2+</sup> influx, central sensitization to pain Gq coupled, Potentiates NMDA activity Gi coupled, indirectly activates K <sup>+</sup> channels and decreases activity of Ca <sup>2+</sup> channels to reduce nociception; also implicated in central hyperalgesia	
	NMDA	Increases Na <sup>+</sup> and Ca <sup>2+</sup> influx. Increases activation of AMPA receptors; important in development of hyperalgesia via central sensitization	Dextromethorphan Ketamine Lamotrigine stabilizes Na channel in inactive state and reduces glutamate release
Norepinephrine	α1	Gs coupled, sensitizes nociceptors	
	α2	Gi coupled, reduces calcium influx in presynaptic descending tracts, increases K <sup>+</sup> efflux in secondary postsynaptic neurons	Clonidine
Prostaglandins	Various	Various, dependent upon specific prostaglandin type; increase nociception sensitivity; likely contribute to hyperalgesia	NSAIDs, Aspirin, acetaminophen inhibit prostaglandin formation
Serotonin	5HT <sub>3</sub>	Increased influx of Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> ; increased activity of AMPA receptors, hyperalgesia	
Substance P	NK1	Gq coupled, leads to increased activity of AMPA/NMDA receptors (short-term sensitization) and increased expression of nociceptors (Long-term sensitization)	

# ROL DE LOS NEUROTRANSMISORES

## EXCITATORIOS:

- **Glutamato**
  - **Aspartato,**
- 

Median la transmisión sináptica aferente: activan los NMDA, los kinatos NO-MDA y los r AMPA. El receptor NMDA que puede bloquear

los iones magnesio, sólo actúa ante estímulos intensos y prolongados

- **ATP:** actúa como transmisor excitatorio de células que sólo reciben señales de receptores de bajo umbral

## INHIBITORIOS

- **GABA** : transmisor inhibitorio a nivel superior
- **Glicina:** a nivel medular
- **Norepinefrina:** importante a nivel de las vías descendentes en el asta posterior
- **5-HT**
- **Adenosina y Ach**

Analgesia a nivel medular y superior

**FUNCIÓN ALTERADA → HIPERALGESIA, DOLOR NEUROPÁTICO O CRÓNICO**

GABA = ácido  $\gamma$ -aminobutírico; 5-HT = 5-hidroxitriptamina (serotonina); Ach = acetilcolina

Dougherty PM, Raja SN. In: Benzon HT, et al, eds. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*

# ROL DE LOS NEUROPEPTIDOS

## EXCITATORIOS

- **Sustancia P, neuroquinina A**
- $\uparrow$   $\text{Ca}^{2+}$ , inducen sensibilización, hiperalgesia
- Transmisores transinápticos

## INHIBITORIOS

- **Somatostatina, encefalinas, endorfinas, dinorfinas?**
- Modulan el AMPc intracelular,  $\text{K}^+$
- Actúan en los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$

AMPc = adenosin monofosfato cíclico

Dougherty PM, Raja SN. In: Benzon HT, et al, eds. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*

El daño tisular libera **sustancias químicas** procedentes de las células vasculares y de los mastocitos

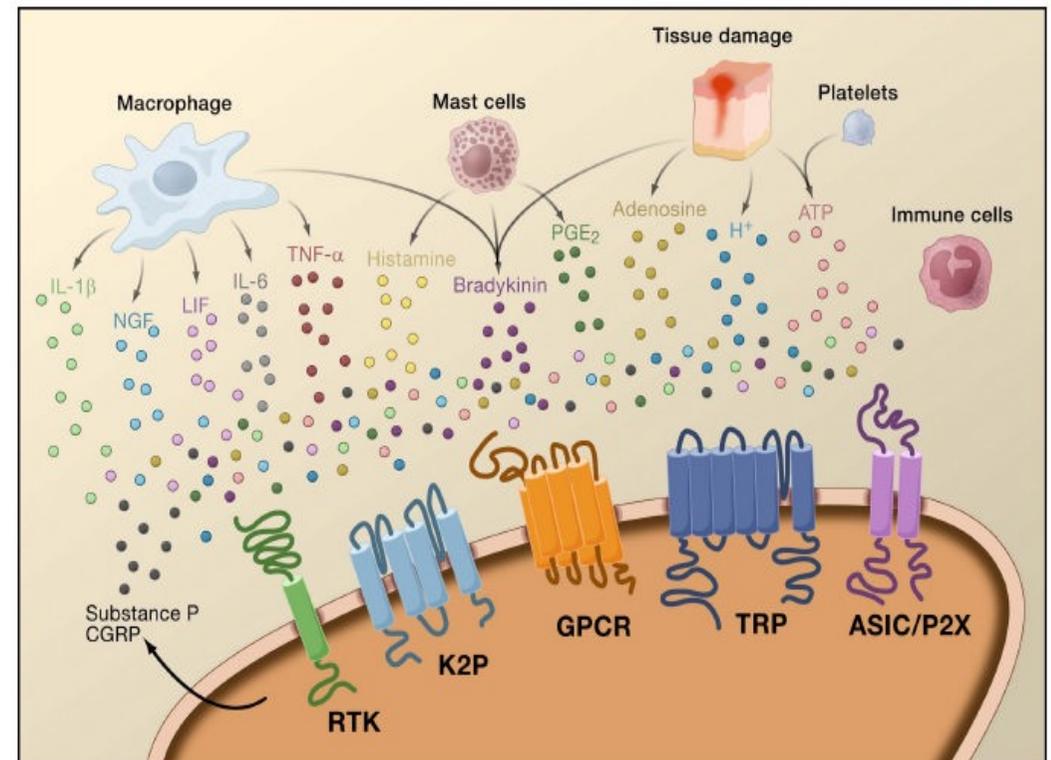
Estas sustancias comprenden:

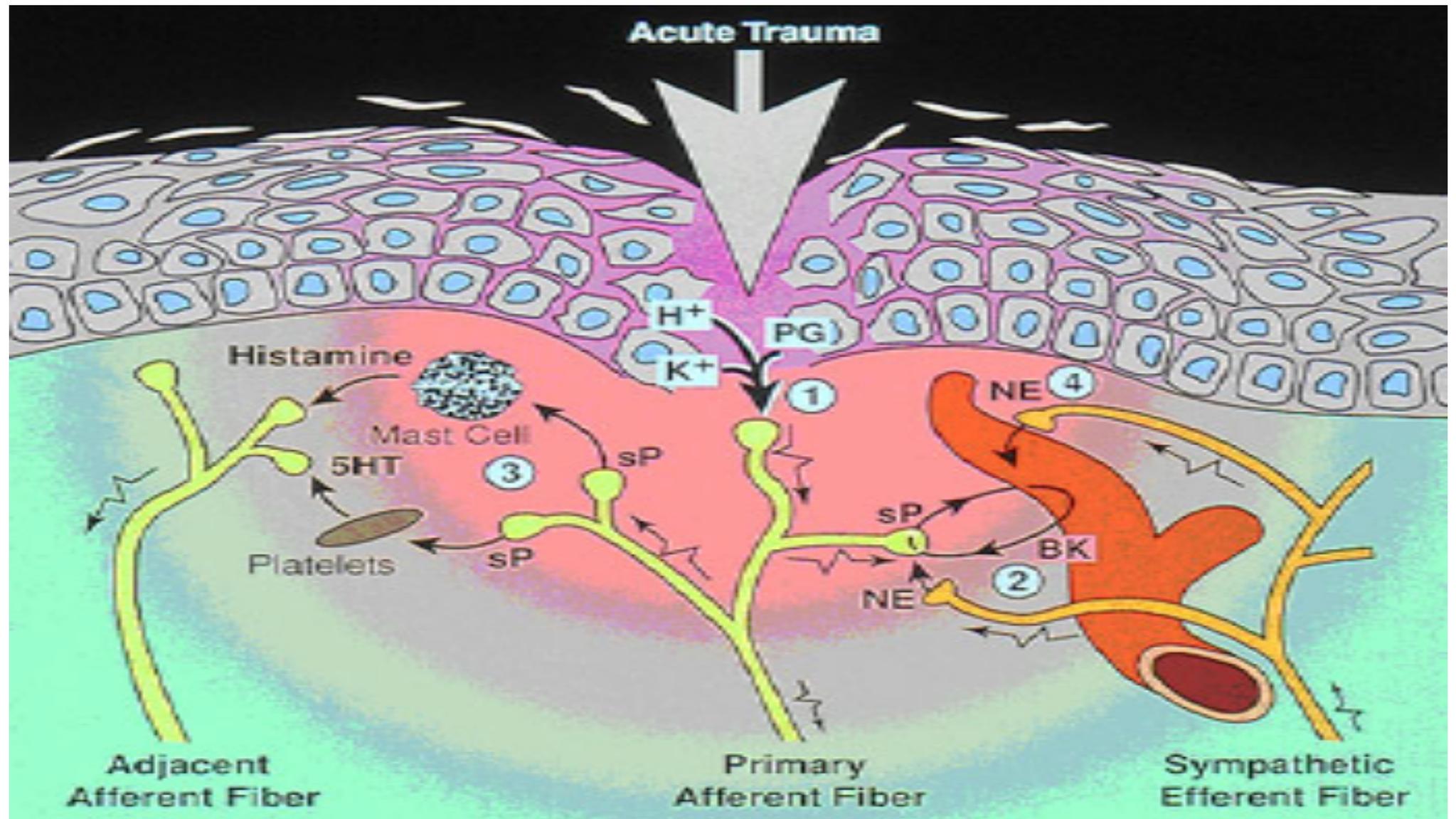
- iones: Hidrógeno y Potasio
- NT: Serotonina y Noradrenalina
- Citocinas
- Eicosanoides: PG, Tromboxanos, leucotrienos
- Aminas: histamina
- Ciininas
- Factores de crecimiento neuronal (NGF)
- Factor de necrosis tumoral
- Opiopides

Y tb los nociceptores liberan **NEUROPEPTIDOS**:

- Sustancia P
- Glutamato
- CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Así se produce la **INFLAMACION NEUROGENICA**, la cual induce la atracción de macrófagos, degranulación de mastocitos, que liberan histamina y se produce VASODILATACION, LIBERÁNDOSE OTRAS CÉLULAS INFLAMATORIAS, perpetuando así la **SENSIBILIZACION DE LOS NOCICEPTORES PERIFERICOS**



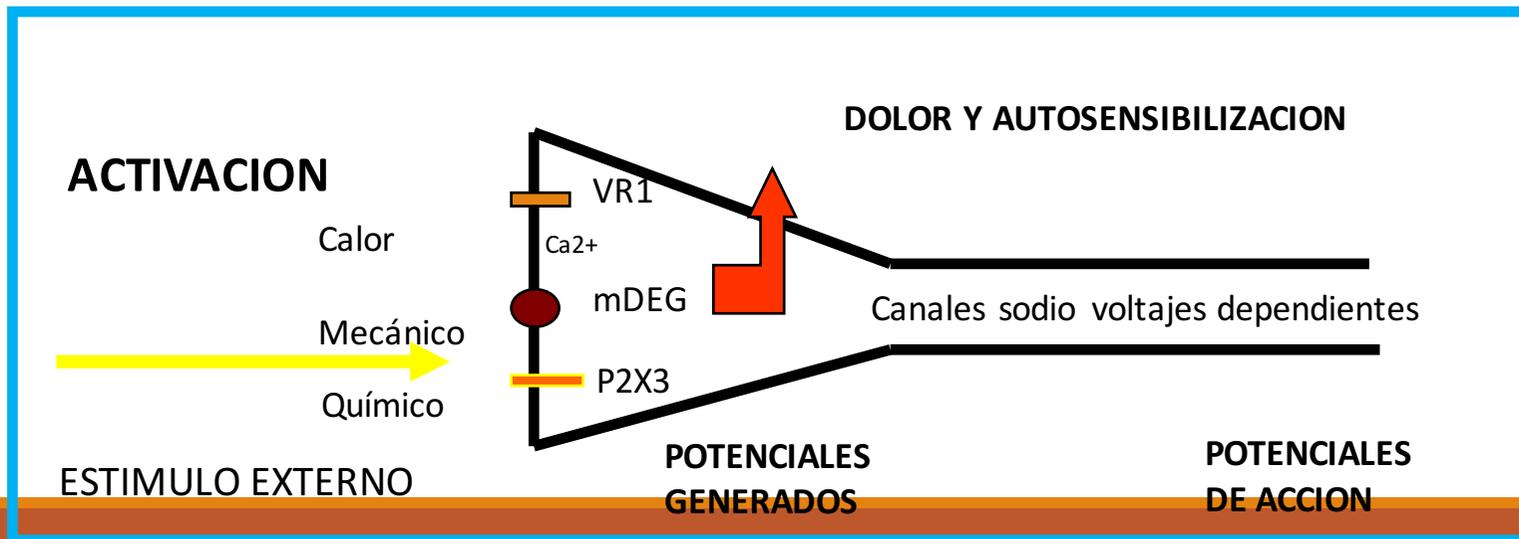


# ACTIVACION NOCICEPTIVA

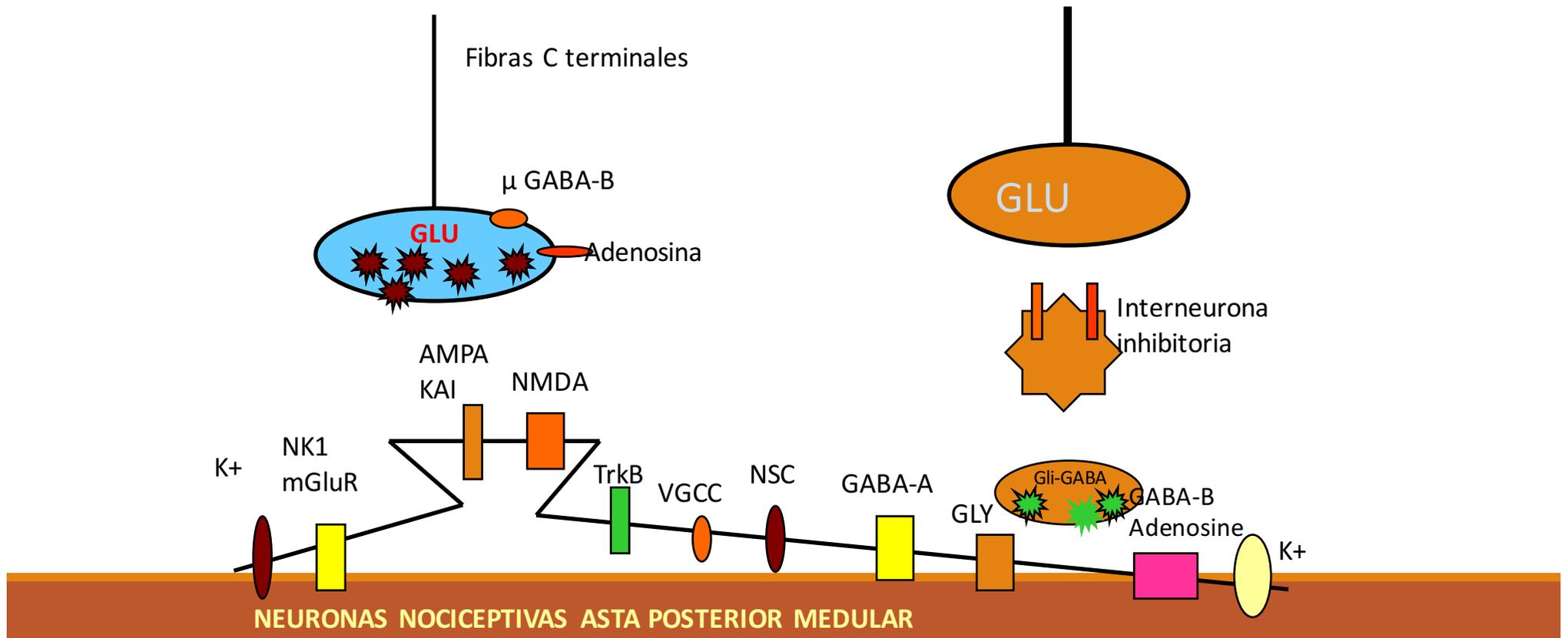
## RESPUESTA FISIOLÓGICA HABITUAL:

### ACTIVACION DEL COMPLEJO “CANAL IONICO-RECEPTOR”

como transductor nociceptivo, generando corrientes despolarizantes en respuesta a un estímulo nociceptivo.



# ACTIVACION NOCICEPTIVA



# ACTIVACION NOCICEPTIVA

---

La activación de los nociceptores periféricos tiene lugar mediante los efectos de estas sustancias algogénicas sobre la expresión y función de los **CANALES IONICOS**, que incluyen cambios en la permeabilidad de la membrana que conducirá a la despolarización del nociceptor y a la generación de un potencial de acción que se irá transmitiendo desde el axón de las fibras primarias aferentes hasta el asta dorsal de la médula espinal



# ACTIVACION NOCICEPTIVA:

## CANALES IONICOS

---

- ❖ CANALES DEL SODIO VOLTAJE DEPENDIENTES

Na 1,7; 1,8; 1,9; 1,3

- ❖ CANALES DEL POTASIO

Fundamentales para la generación de los potenciales de acción

- ❖ CANALES DEL CALCIO: son la principal vía de despolarización mediante la entrada de calcio en las células

- ❖ CANALES IONICOS CONTROLADOS POR LIGANDOS :

- ❖ Detectores del Acido (ASIC: se activan por la disminución del pH

- ❖ TRP (canales iónicos del potencial de receptor transitorio): canales catiónicos no selectivos que actúan como transductores moleculares de estímulos nocivos térmicos, mecánicos o químicos

## El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor

H. Salazar<sup>a</sup>, A. Jara-Oseguera<sup>b</sup>, T. Rosenbaum<sup>a</sup>

El dolor es el resultado del procesamiento de una gran cantidad de señales producidas a diferentes niveles del SNC y Periférico, generados en respuesta a estímulos provenientes del medio ambiente o del mismo organismo

Una de las estrategias para generar nuevos analgésicos se basa en el estudio de las bases moleculares que subyacen en la detección del estímulo doloroso, es decir de los RECEPTORES.

El receptor TRPV1 es el encargado de la detección de estímulos mecánicos, químicos y térmicos.

La activación del TRPV1 en neuronas sensitivas:

- Genera señales que llegan al SNC donde se interpretan como DOLOR y
- Tb provocan la liberación de Sustancias Proinflamatorias que sensibilizan a otras neuronas a estímulos subsecuentes.

## El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor

H. Salazar<sup>a</sup>, A. Jara-Oseguera<sup>b</sup>, T. Rosenbaum<sup>a</sup>

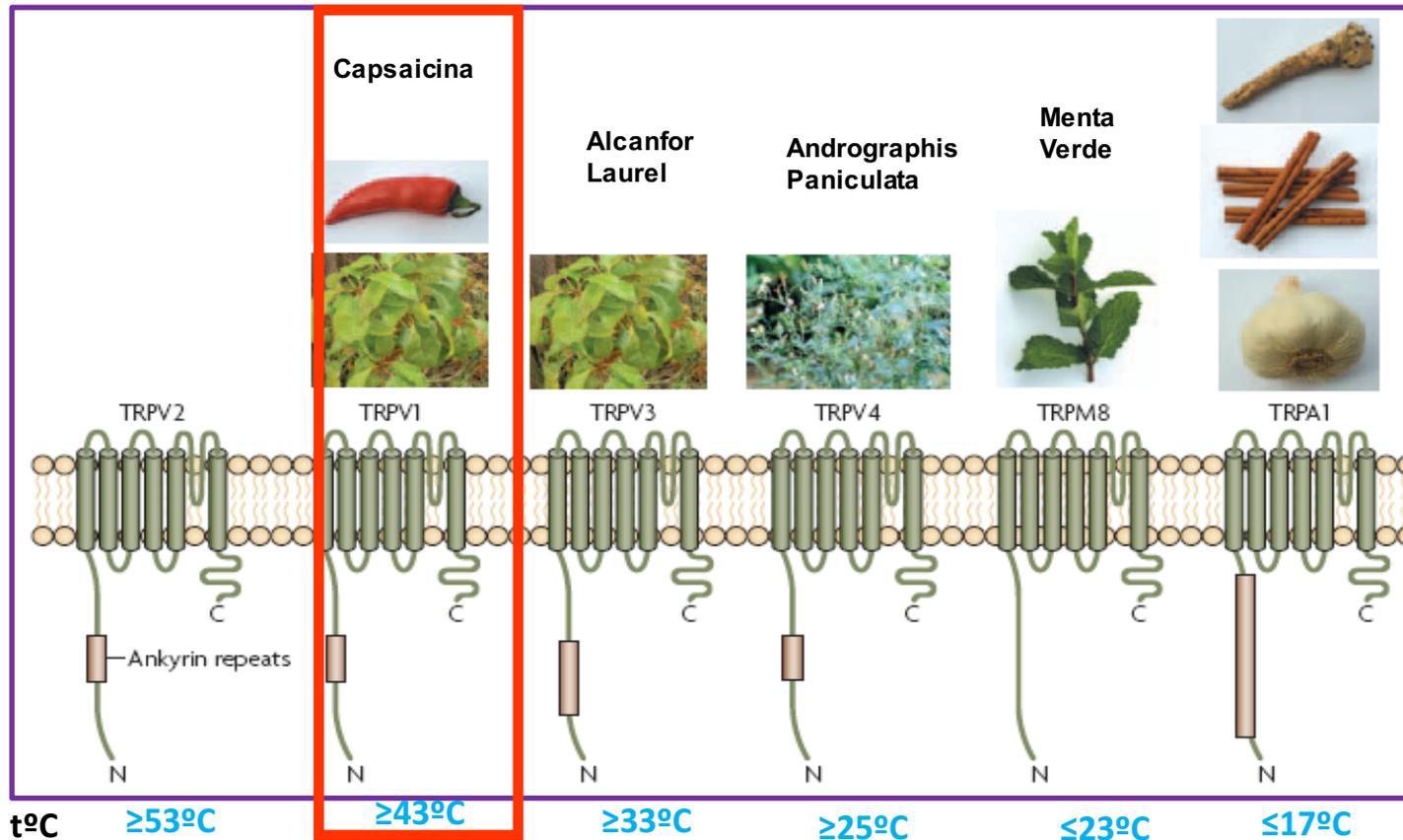
Resu  
veles  
orga  
suby  
gía s  
cutir  
y las  
les q  
susta  
ment  
medi  
verse  
en la  
el tra  
Pala

El canal TRPV1 se distribuye ampliamente por el sistema nervioso central y periférico, y por otros órganos y tejidos. Este canal desempeña un papel importante en la percepción del dolor al participar en la detección de señales del medio ambiente –como estímulos nocivos físicos o químicos– y al regular la respuesta al dolor a diferentes niveles: localmente, al estimular la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos que alteran las cascadas de señalización intracelulares en los diferentes tejidos donde se expresa, y de forma más general, al modular la descarga de potenciales de acción de las células nerviosas que transmiten las señales dolorosas al sistema nervioso central.

# CANAL TRPV1

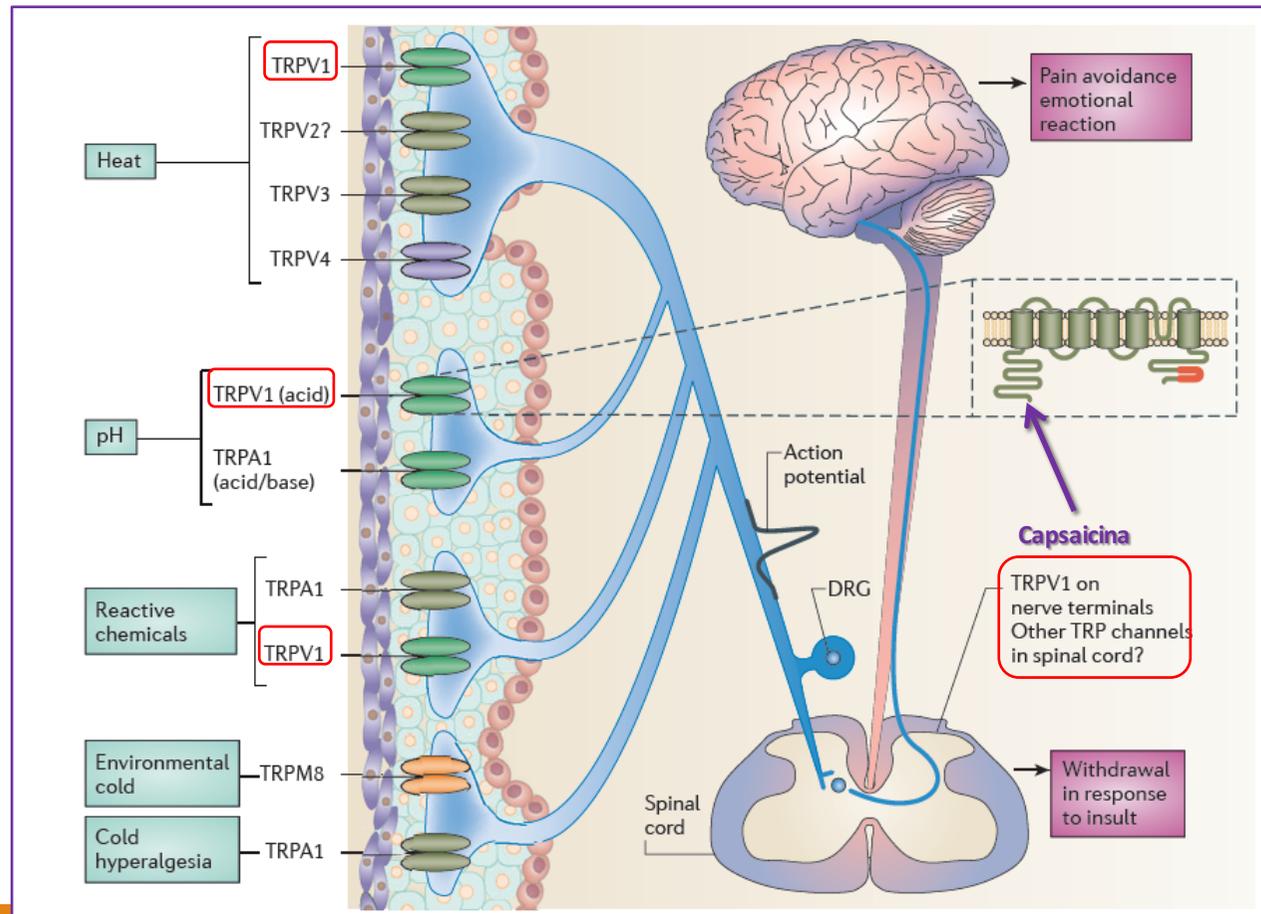
- ❑ Canal iónico: proteína transmembranal encargada de controlar el paso de iones a través de la membrana de toda célula viva. Son compuertas que se abren y se cierran frente a determinados estímulos.
- ❑ Identificación del primer canal TRP (“potencial transitorio del receptor”) en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*).
- ❑ 7 subfamilias: TRPC, TRPM, TRPV, TRPA, TRPN, TRPP, TRPML.
- ❑ Se expresa en neuronas del SNP, como en las neuronas del gl de la raíz dorsal, de los ganglios trigeminal y torácico vagal, y en fibras sensoriales C y A $\delta$ .
- ❑ CAPSAICINA Y RESINIFERATOXINA (RTX): agonistas mejor caracterizados y más utilizados del TRPV1
- ❑ Agonistas del TRPV1 pueden provocar dolor intenso al activar el canal, pero tb pueden producir la desensibilización de éste, utilizándose como analgésicos. Si los agonistas se aplican durante periodos prolongados, puede inducirse la muerte de las terminales nerviosas debido al aumento del calcio intracelular.
- ❑ Los CANNABINOIDES ENDOGENOS (Anandamida) tb pueden modular los canales TRPV1

# ACTIVACIÓN DE LOS TERMO RECEPTORES DE POTENCIAL TRANSITORIO (TRPS)



Szallasi A et al. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nature Review, Drug Discovery*. 2007;(6): 357-372

# RECEPTORES TRPV1



# RECEPTORES TRPV1:

## Receptor de potencial transitorio de tipo vaniloide subtipo 1

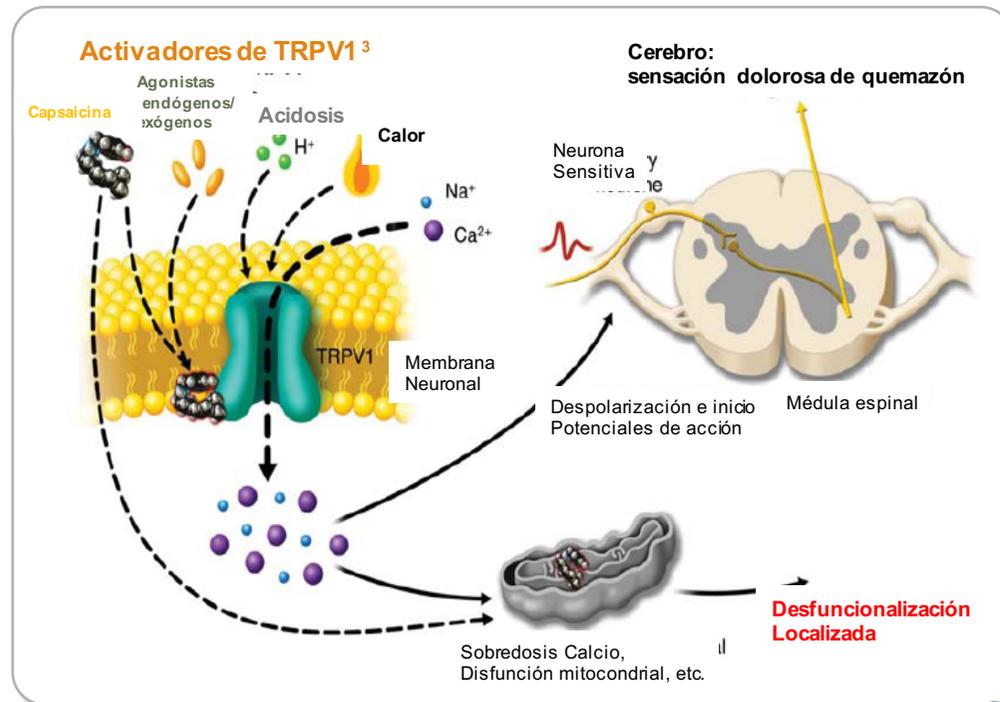
**Canal catiónico** no selectivo, regulado por ligando<sup>1</sup>

Ampliamente distribuidos por el **SNC y SNP**

Expresados de forma selectiva en **nociceptores de Fibras C** y en menor grado **A $\delta$**

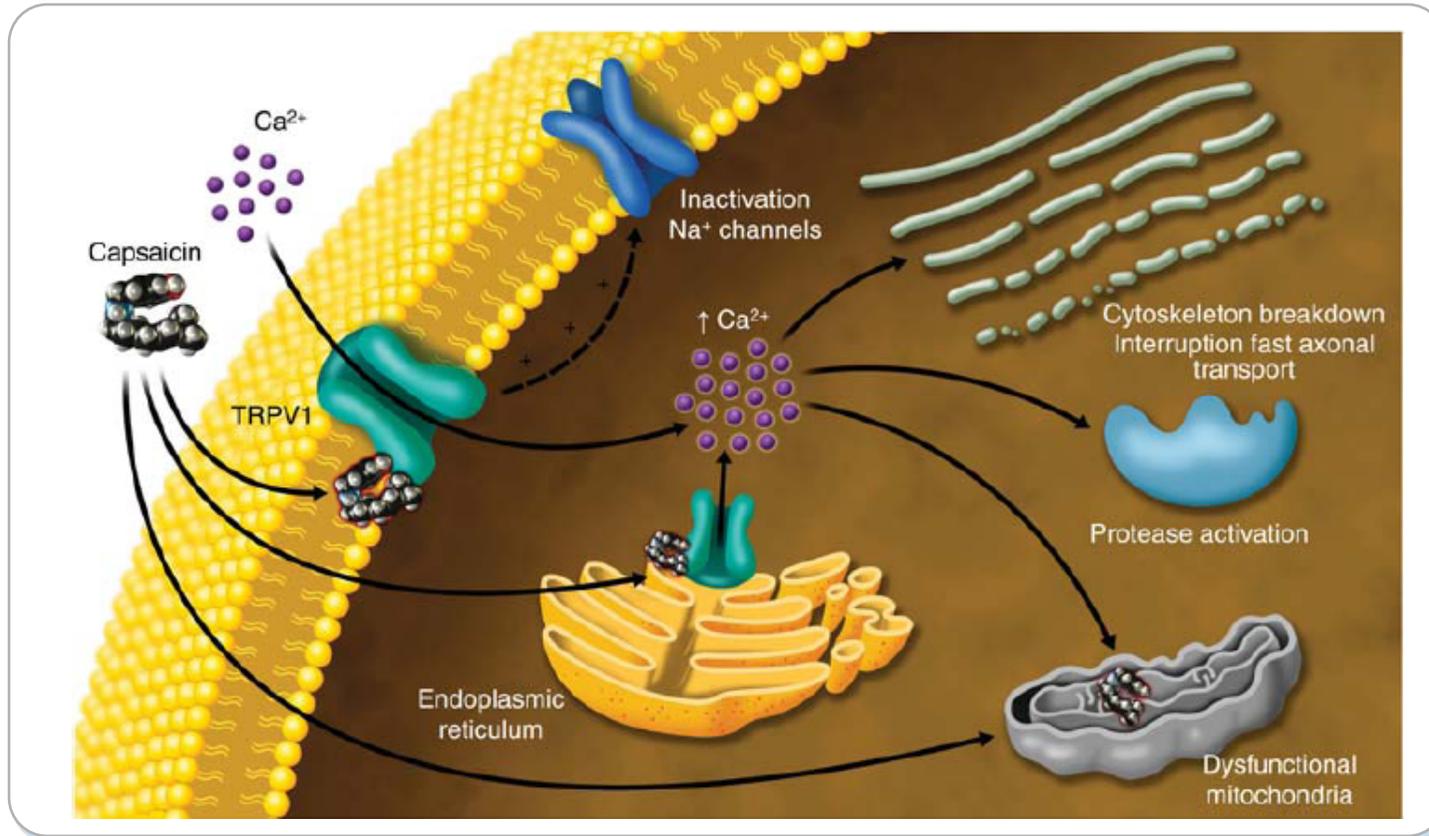
Principal receptor involucrado en la **sensación de dolor**

**Activados por capsaicina** y otros estímulos nocivos, para producir una respuesta dolorosa



**TRPV1 están aumentados en el Dolor Neuropático**

## MECANISMO DE ACCIÓN TRPV1: DESFUNCIONALIZACIÓN



# TIPOS DE DOLOR

---

NOCICEPTIVO

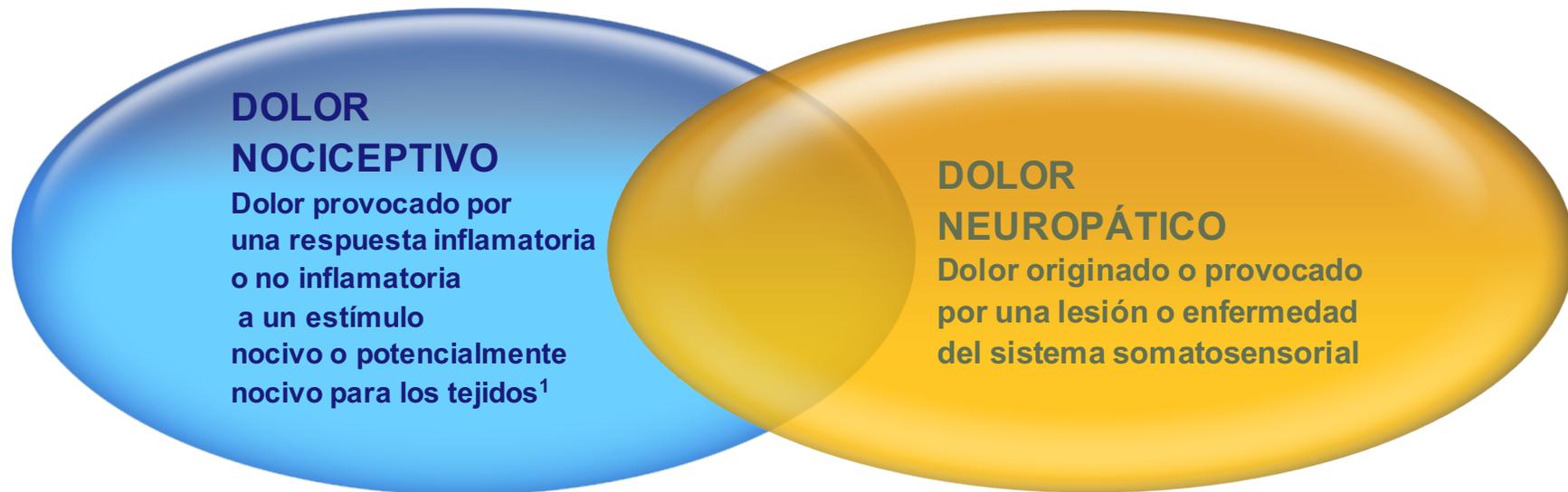
VISCERAL

NEUROPATICO

CON ALGUN  
COMPONENTE  
NEUROPATICO

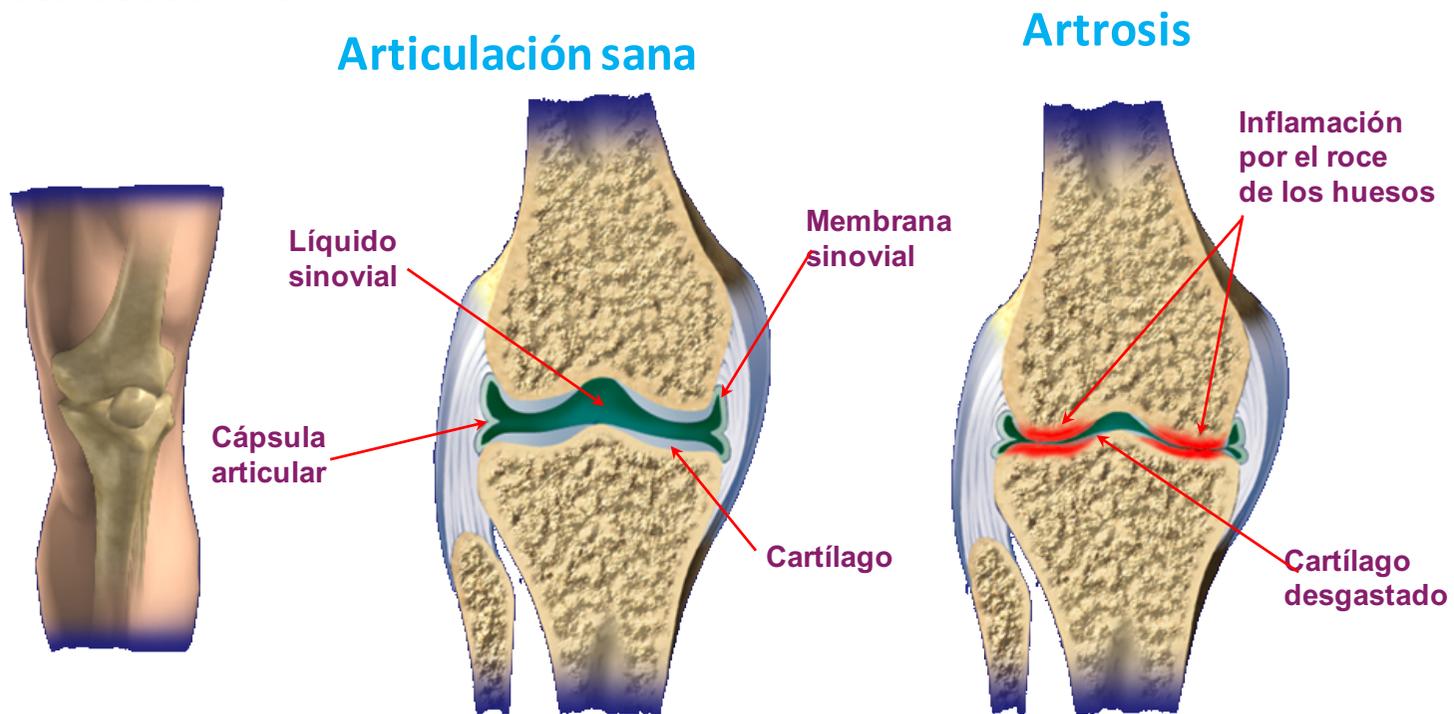


# CONOCIMIENTO DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE DOLOR

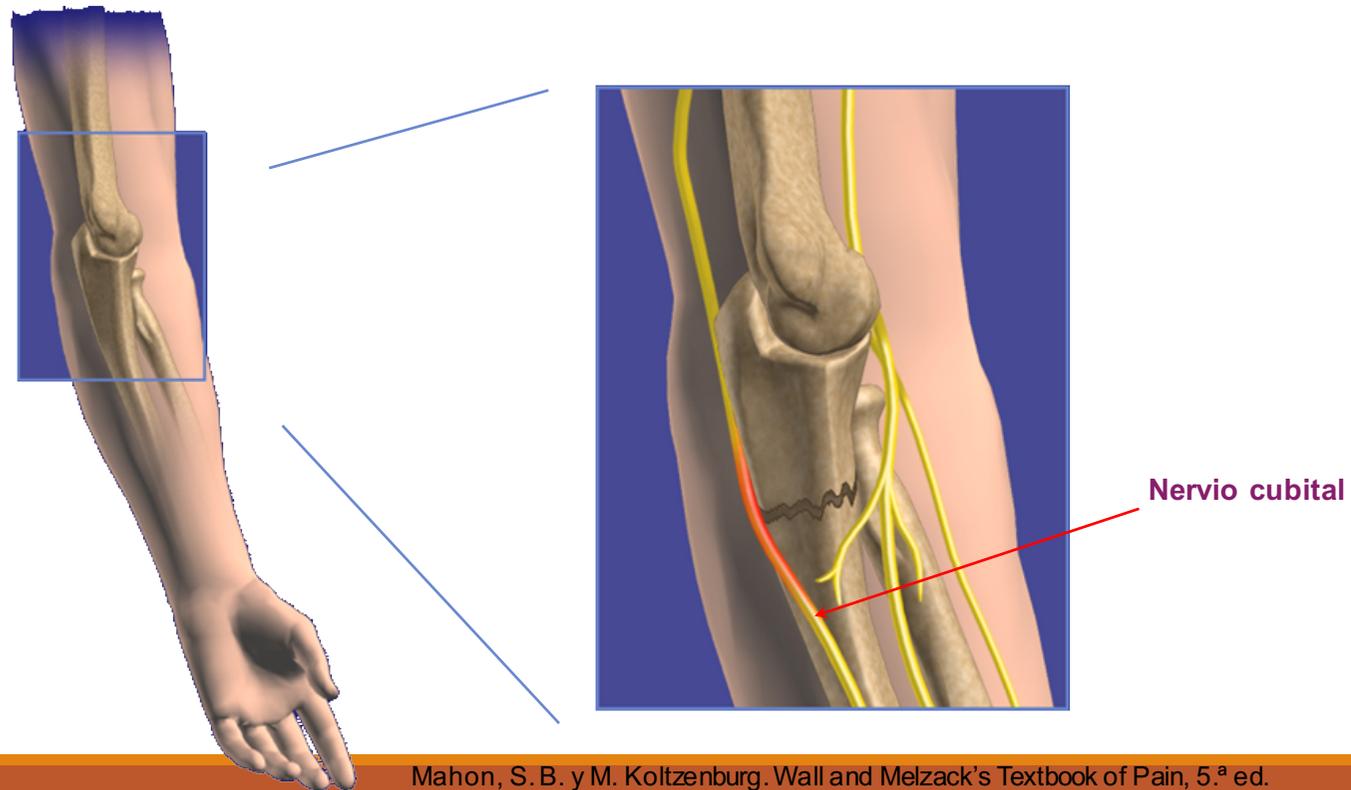


1. Adaptado de D. Julius *et al.*, en S. B. McMahon y M. Koltzenburg. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5.<sup>a</sup> ed. Londres: Elsevier; 2006, p. 35.

# EJEMPLO DE DOLOR NOCICEPTIVO CRÓNICO: GONARTROSIS

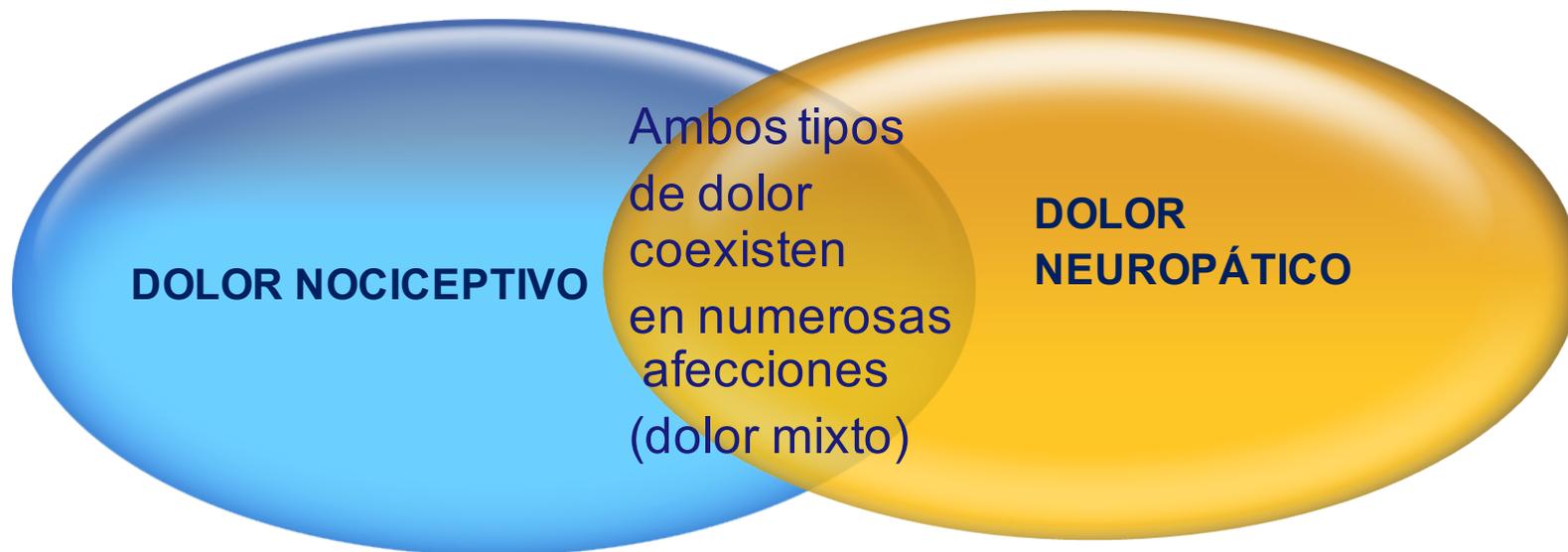


## EJEMPLO DE DOLOR NEUROPÁTICO LESIÓN DEL NERVIO CUBITAL SECUNDARIA A FRACTURA ÓSEA



Mahon, S. B. y M. Koltzenburg. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5.<sup>a</sup> ed.  
Londres: Elsevier; 2006, p. 904 a 906.

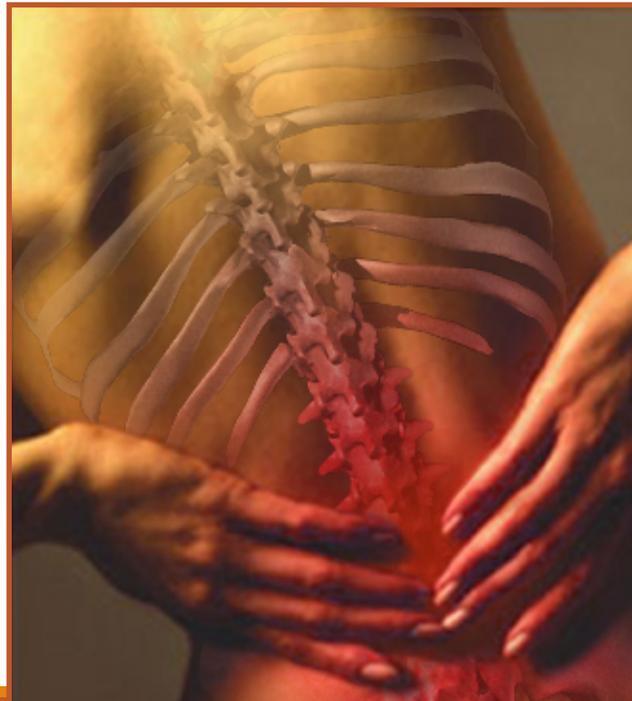
## COEXISTENCIA DEL DOLOR NOCICEPTIVO Y DEL DOLOR NEUROPÁTICO



Webster, L. R. AmJ Manag Care 2008;14 (5 supl. 1): S116 a S122.

Ross, E. Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1529 a 1530.

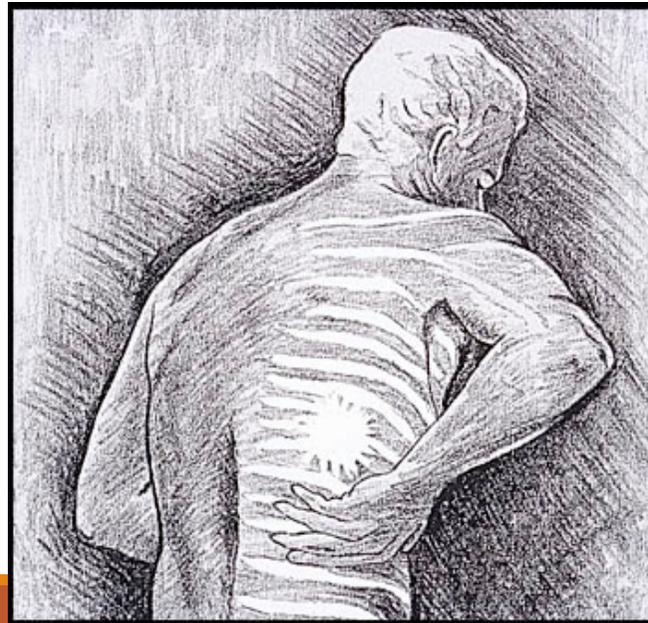
## EJEMPLO DE DOLOR MIXTO: LUMBALGIA CON RADICULOPATÍA SECUNDARIA A HERNIA DISCAL



Freyenhagen, R. y R. Baron. Curr Pain Headache Rep 2009; 13: 185 a 190.

# TRANSICION DEL DOLOR

**AGUDO** → **CRONICO**





# EL DOLOR CONTINUO

**DOLOR  
AGUDO**

**DOLOR  
CRÓNICO**

**≥ 3 a 6 meses**

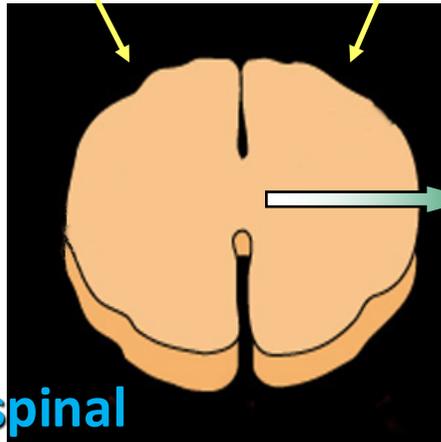
- **Es un mecanismo de protección.**
- **Presencia habitual de una lesión nociva manifiesta.**
- **No cumple una función protectora.**
- **Deteriora la salud y la función corporal.**

# SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

---

**Sensibilización  
periférica**

**Lesión  
tisular**



**Médula espinal**

- ↑ liberación fibra-C
- Hiperalgnesia (1°, 2°)
- Alodinia
- Activación de receptores NMDA

# SENSIBILIZACION CENTRAL

---

- **NEUROPLASTICIDAD** es la capacidad que tiene el cerebro de adaptarse continuamente a la nueva información y a las experiencias que recibe
- Se refiere a aquellos cambios dinámicos ya sean funcionales y/o anatómicos que tienen lugar en el sistema nervioso como consecuencia de una enfermedad
- La **PLASTICIDAD NEURONAL** se refiere a la capacidad de las neuronas para cambiar su función, estructura o perfil químico ante una circunstancia
- Tiene lugar en:
  - Neuronas del asta dorsal de la ME
  - Nociceptores periféricos (Sensibilización Periférica)
  - Estructuras cerebrales que participan en el proceso nociceptivo: médula rostral ventromedial (NVR), corteza del cíngulo anterior (CCA) o amígdala
  - Vías del SNC y SNP no lesionadas: **PROCESO DE REORGANIZACION COMPENSATORIA**

# SENSIBILIZACION CENTRAL

---

## PLASTICIDAD

### (DEPENDIENTE DE LA ACTIVACION: AUTOSENSIBILIZACION)

AUMENTO PROGRESIVO EN LA  
RESPUESTA DEL SISTEMA  
AL ESTIMULO REPETIDO

RESPUESTA DE NEURONAS ESPINALES  
A UNA ESTIMULACION REPETIDA DE  
FIBRAS C, CON AUMENTO DEL  
TAMAÑO DE LOS CAMPOS RECEPTIVOS  
Y ACTIVACION NMDA CENTRAL.  
SE DESARROLLA EN HORAS

# NEUROPLASTICIDAD

---



**Fig. 1.** The three forms of neural plasticity that increase gain in the somatosensory system to produce pain hypersensitivity are illustrated, highlighting changes they produce and their effects on pain transmission.

# PLASTICIDAD NEURONAL Y DOLOR

- 1.-CAPACIDAD DE LAS NEURONAS PARA VARIAR SU FUNCION  
PERFIL QUIMICO O SU ESTRUCTURA
- 2.- RESPUESTA A LOS ESTIMULOS DOLOROSOS / INFLAMACION
- 3.- TODO ELLO CONTRIBUYE A ALTERAR LA SENSACION DE DOLOR

- 1.- **ACTIVACION:** inicio rápido, gran intensidad dolor → revierte fácil  
**Wind-up ( sumación )**
- 2.- **MODULACION:** estímulos repetidos intensos, → revierte con lentitud  
**Sensibilización periférica y central**
- 3.- **MODIFICACION:** estímulos intensos repetidos y prolongados o  
lesión nerviosa → muy duradero  
**Dolor persistente, neuropático**

# PLASTICIDAD (DEPENDIENTE DE LA ACTIVACION: WIND-UP)

---

## **MODULACION DEL SISTEMA:**

Cambios reversibles en la excitabilidad de estructuras periféricas y centrales mediadas por modificaciones post-transduccionales de receptores y canales iónicos, activadas por cascadas de señales intracelulares.

## **MODIFICACION DEL SISTEMA:**

Alteraciones a largo plazo en la expresión de neurotransmisores-canales iónicos-receptores o en la estructura, conectividad o sobrevida neuronal

# PLASTICIDAD

## DEPENDIENTE DE LA **MODULACION** DE LA RESPUESTA NOCICEPTIVA

---

ES LA ADAPTACION A LOS PROCESOS NOCIVOS  
INMEDIATOS O DIFERIDOS



MODIFICACIONES A NIVEL DE ASTA POSTERIOR



AUMENTO EN LA EXCITABILIDAD DE LAS  
NEURONAS DEL ASTA POSTERIOR  
PROPAGANDOSE A OTROS GRUPOS NEURONALES



PERDIDA DE ESPECIFICIDAD Y LOCALIZACION



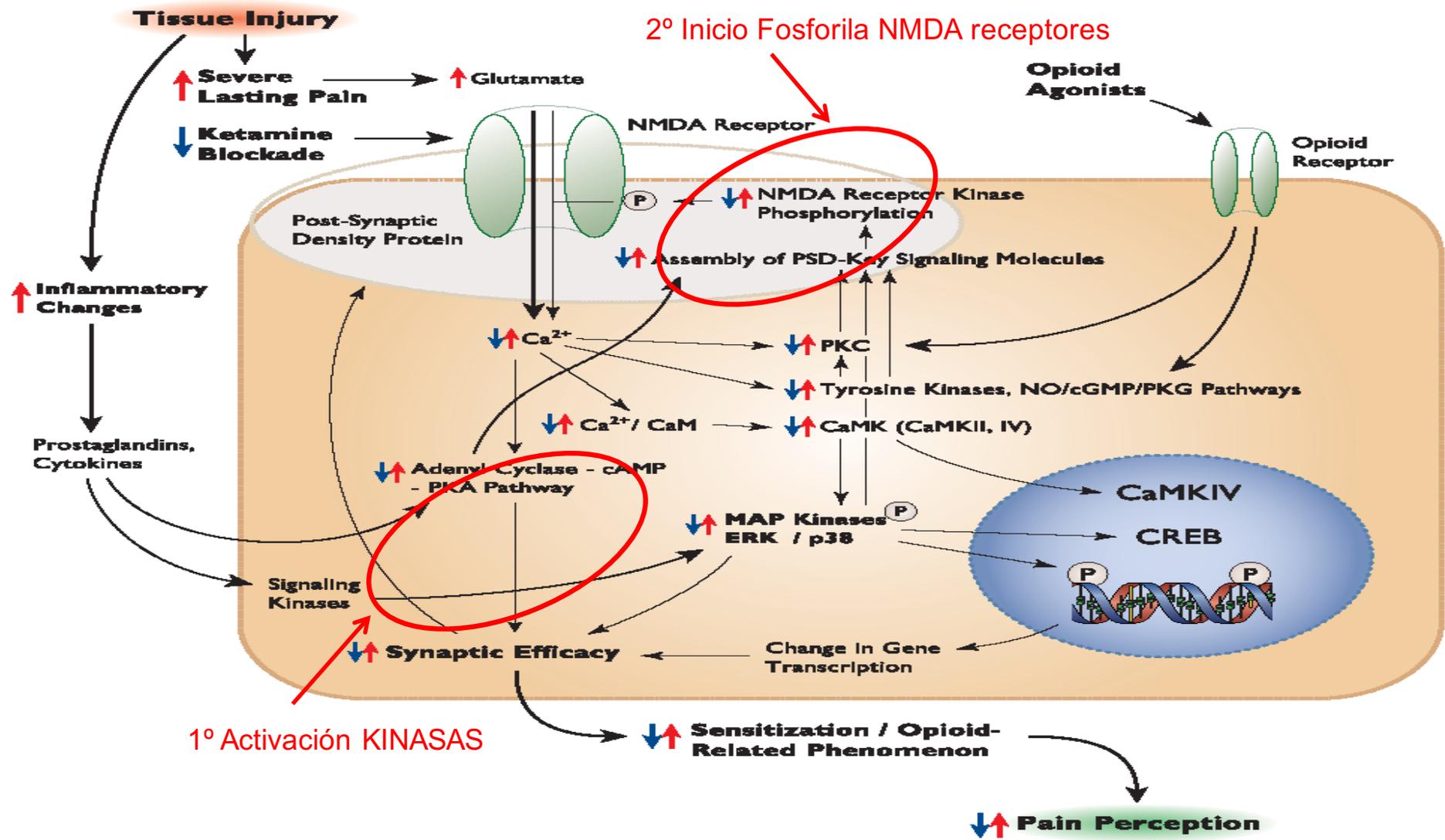
# PLASTICIDAD

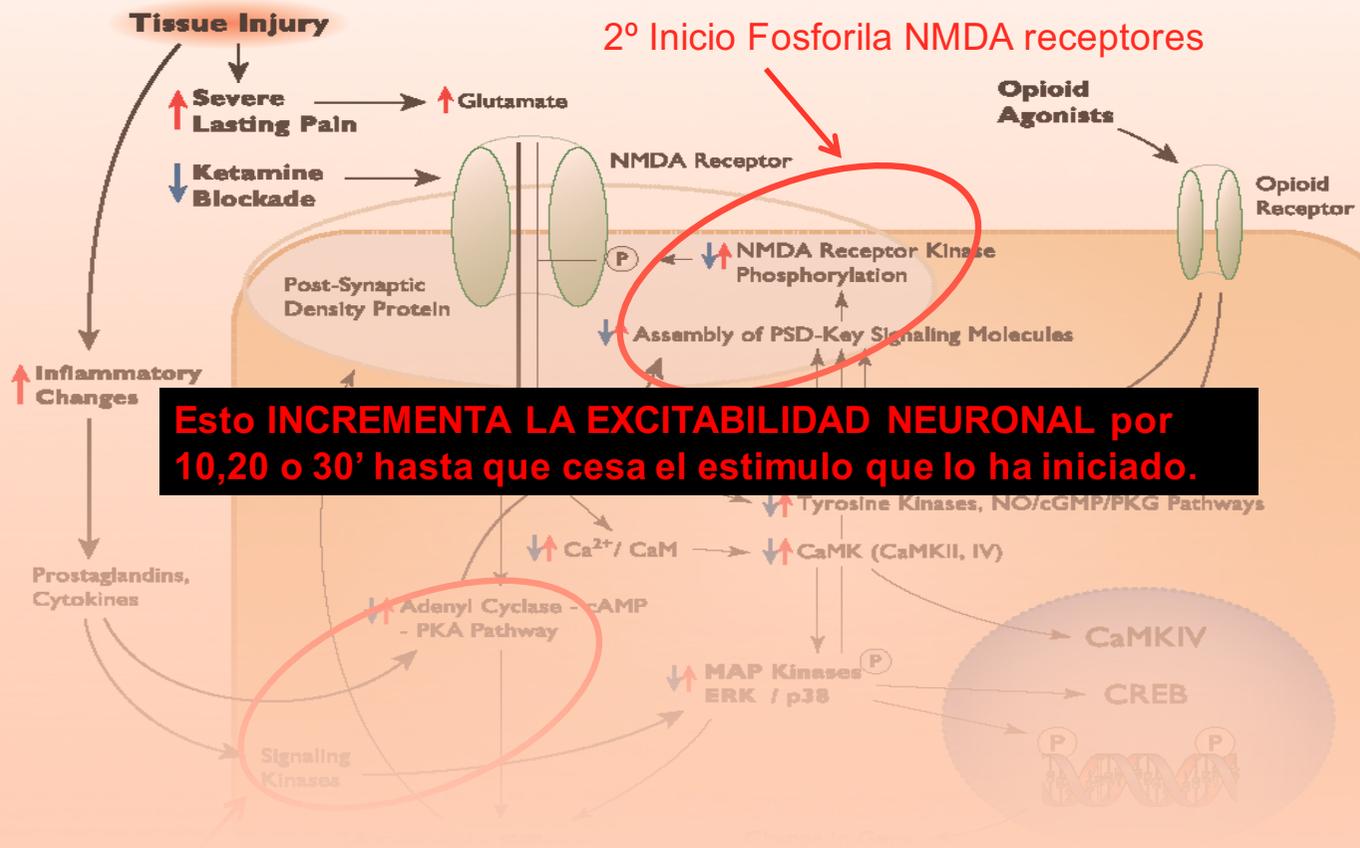
## DEPENDIENTE DE LA MODIFICACION DE LA RESPUESTA NOCICEPTIVA

---

- ❖ **EXPRESION DE GENES:** regulación positiva (upregulation) de la proteína del canal del sodio específico de neuronas y VR1.
  - ❖ **CAMBIO FENOTIPICO (SWITCH):** SP, CGRP y factores neurotróficos derivados del SNC de fibras grandes mielínicas de tipo A y expresión del receptor alfa adrenérgico en los axones.
  - ❖ **CONEXIONES SINAPTICAS ALTERADAS** en el asta dorsal (SPROUTING)
  - ❖ **MUERTE CELULAR** de interneuronas en el asta dorsal debido a excitotoxicidad.
- 

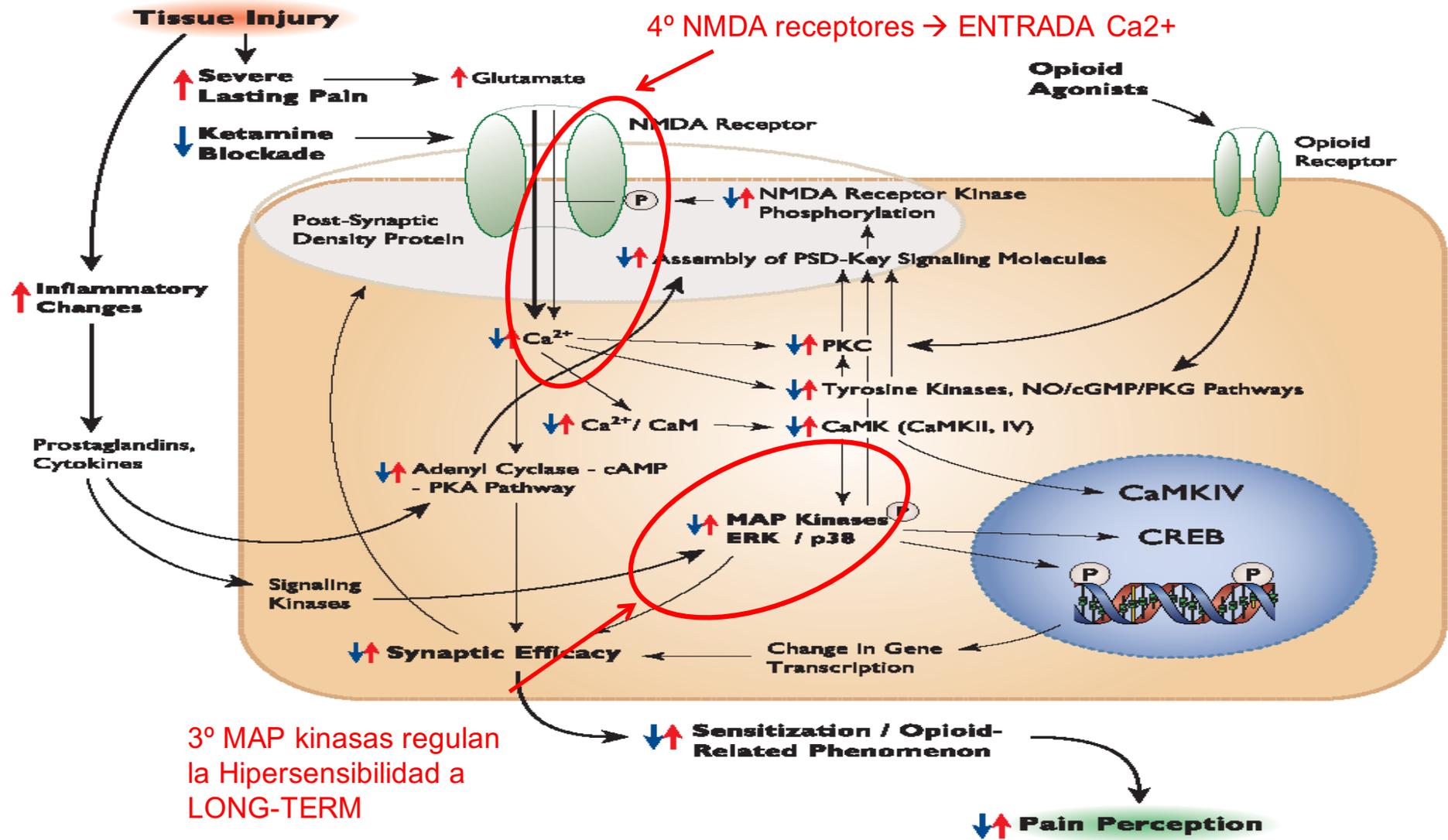
En la **SENSIBILIZACIÓN** el fenómeno  
de **TOLERANCIA** a los opioides y el  
**DOLOR PATOLÓGICO**  
es una expresión de  
**PLASTICIDAD NEURONAL.**

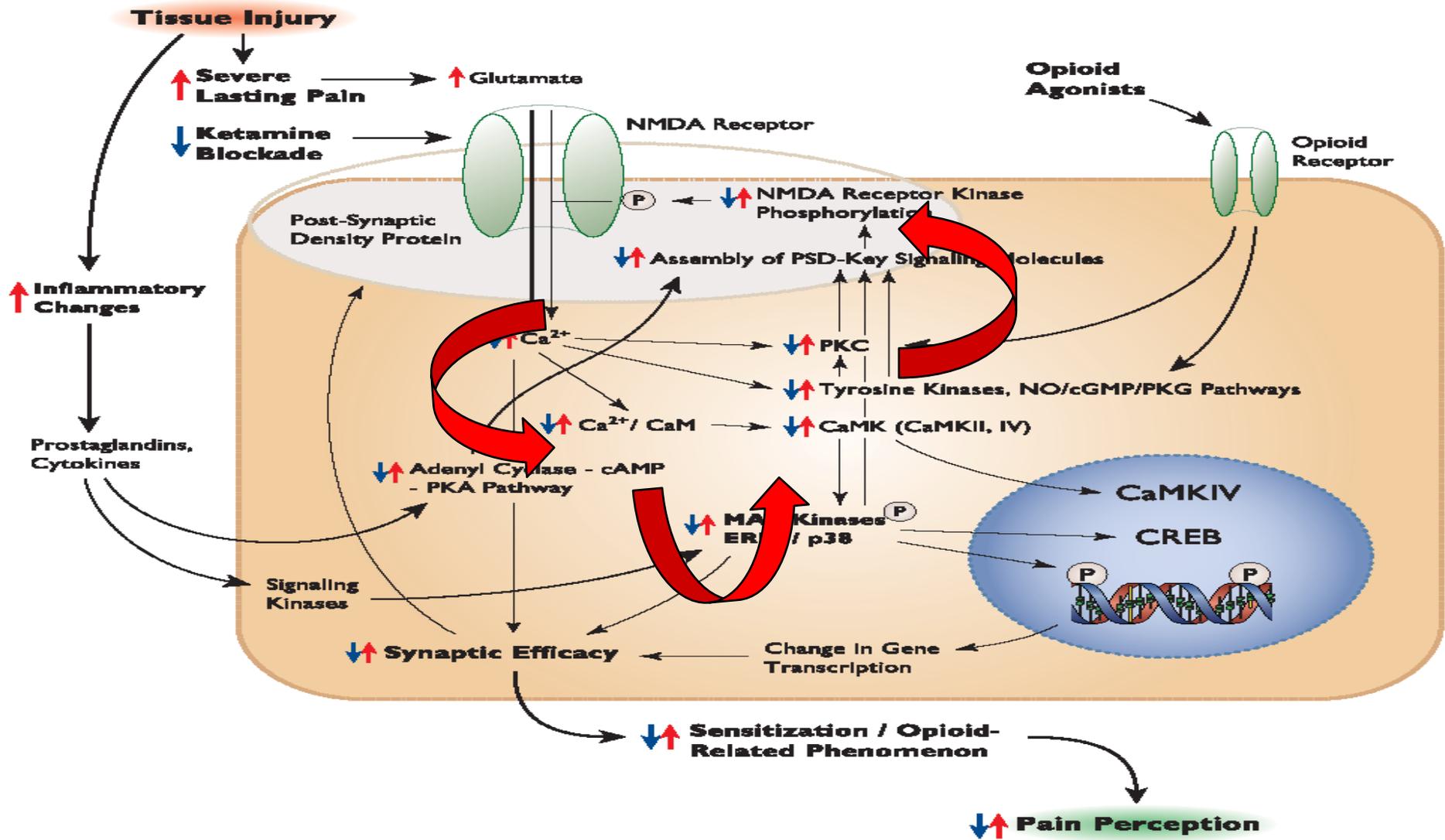


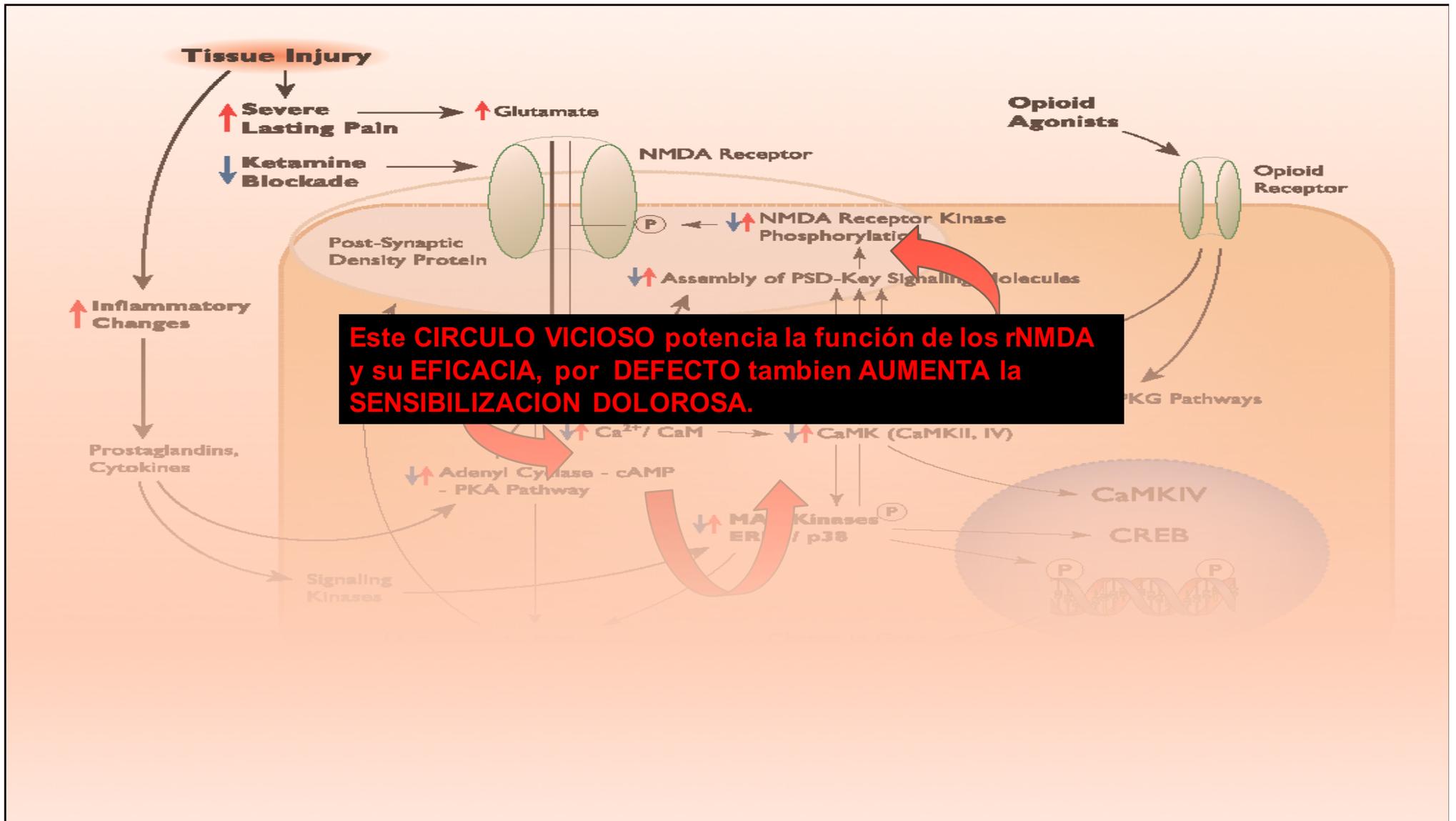


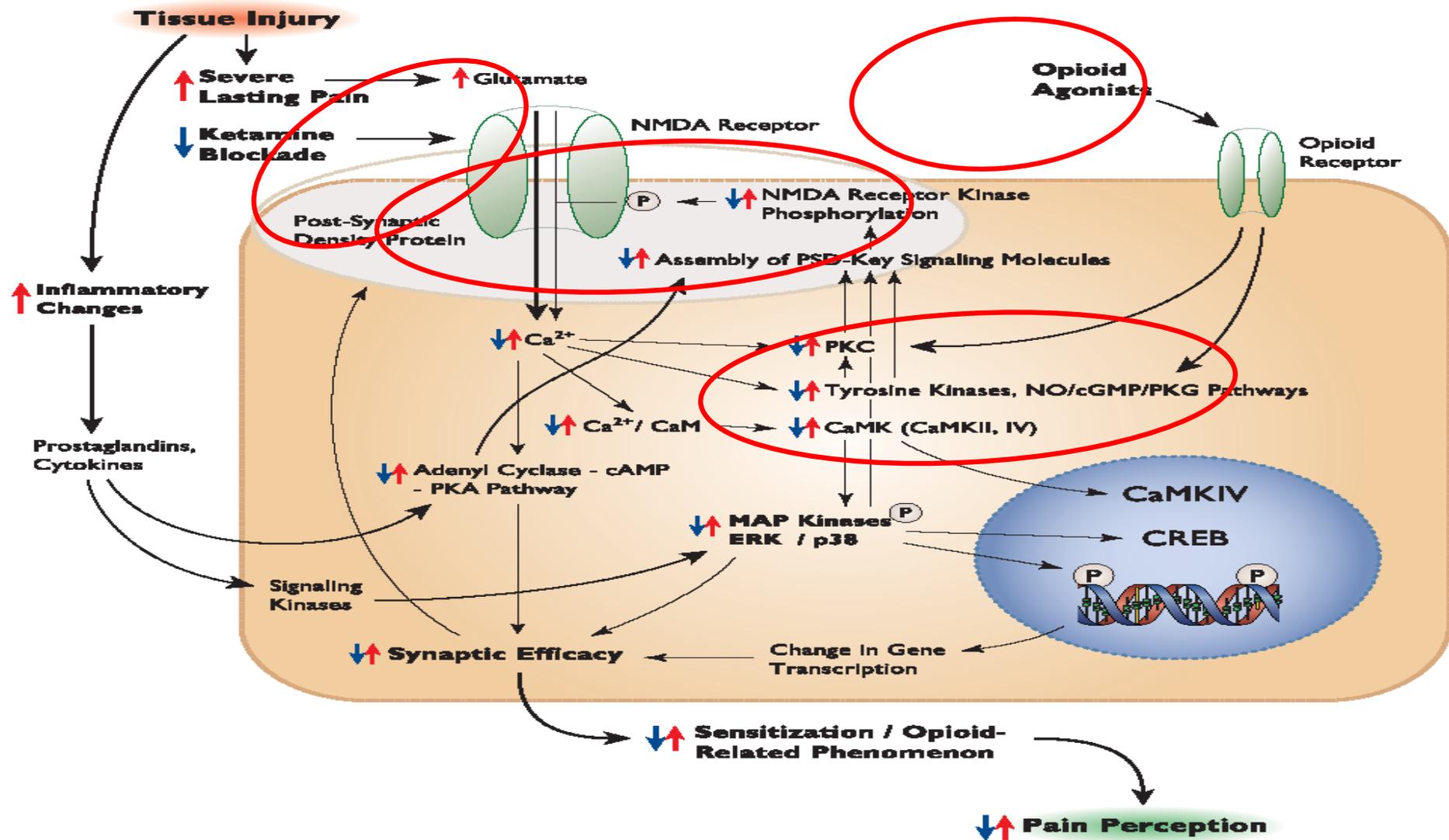
2º Inicio Fosforila NMDA receptores

**Esto INCREMENTA LA EXCITABILIDAD NEURONAL por 10,20 o 30' hasta que cesa el estímulo que lo ha iniciado.**









# SENSIBILIZACION CENTRAL

---

**ESTADO DOLOROSO PERSISTENTE O CRONICO PUEDE  
DEBERSE A ALTERACIONES DEL SNC Y NO A UNA  
EXCITABILIDAD NEURONAL AUMENTADA  
(O HIPEREXCITABILIDAD)**



# **SINTOMA DOLOR**

**( MÁS QUE UNA SENSACIÓN DESAGRADABLE )**

- **Disminuye el comfort, aumenta las alt psicosoc.**
- **Aumento de la morbilidad**
- **Cronificación del dolor**
- **Aumento estancia hospitalaria**
- **Aumento gasto sanitario**

**ALTA PEVALENCIA INTRA-EXTRAHOSPITALARIA**

# CONSECUENCIAS DEL DOLOR

---

- ❖ **CARDIOVASCULAR:** Taquicardia; HTA, Trabajo cardíaco
- ❖ **PULMONAR:** Hipoxia, Atelectasias, Neumonía
- ❖ **GASTROINTESTINAL:** Náuseas, Vómitos, Ileo.
- ❖ **RENAL:** Oliguria, Retención orina.
- ❖ **EXTREMIDADES:** Dolor muscular, TVP
- ❖ **ENDOCRINO:** Catabolismo y consumo O<sub>2</sub>
- ❖ **SNC:** Ansiedad, Temor, Fatiga.
- ❖ **INMUNOLOGICO:** Disfunción.

# CONCEPTO DE DOLOR

---

- 1.- Dolor es una experiencia muy compleja
- 2.- Existen muchos factores que determinan esta sensación desagradable
- 3.- El sistema nervioso tiene capacidad para adaptarse a diferentes sensaciones/estimulos
- 4- Existen tambien aspectos ambientales y sociologicos que determinán su percepcion

**PLANIFICACION DEL TRATAMIENTO**





# OBJETIVOS TERAPEUTICOS Y LINEAS DE FUTURO

---

**CANALES DEL SODIO: 1.1, 1.6-1.9**

**1.7:** Tipo N (Ziconotide); Tipo T

**SUSTANCIA P:**

- Menor deplección y liberación de NT

**R NMDA:** Sensibilidad central

**OPIOIDES: RECEPTOR SIGMA 1**

Se expresa en el asta dorsal, locus caeruleus

Antagonistas: Haloperidol

Agonistas: Pentazocina y Fluvoxamina

**GABA**

**INHIBIDORES RECAPTACION MONOAMINAS**

# OBJETIVOS TERAPEUTICOS Y LINEAS DE FUTURO

---

## **CANALES TRPV**

### **FACTOR CRECIMIENTO NEURONAL**

Se une a la combinación de TrkA

Dolor agudo y crónico: AR, Espondiloartropatía, Cistitis Hemorrágica

**TANEZUMAB (Ac IGG2)**

### **RECEPTORES ANGIOTENSINA AT1 Y AT2:**

El AT2 está presente en el asta dorsal, nervio periférico, piel y vísceras

Receptor EMA 401



# UNIDAD DEL DOLOR

ESPECIALISTA

MEDICO DE ASISTENCIA PRIMARIA

