

# Mecanismos de dolor y antialgesia

FRANCISCO PELLICER

**A** sí como la información que percibimos por los sentidos nos relaciona con el medio externo, existe un sistema sensorial especializado en dar la señal de alarma ante el daño que se produce en el organismo, tanto de origen interno como del exterior, y de provocar una serie de respuestas reflejas y conductuales para disminuirlo o evitarlo. Esta señal de alarma de contenido sensorial desagradable, experimentada normalmente por todos los seres vivos es el dolor.

Las respuestas que da el organismo ante el daño se integran en el sistema nervioso a varios niveles, que van desde los reflejos de flexión o para evitar, hasta la integración de respuestas sistémicas y conductuales altamente elaboradas y conscientes. Como parte de estas respuestas se encuentra la activación de mecanismos de antialgesia, es decir los relacionados con la disminución o supresión de la sensación dolorosa. Aunque el dolor y la antialgesia están estrechamente relacionados, cada uno se convierte en entidades separadas que se integran a distintos niveles en el sistema nervioso.

Para entender el papel que juegan las interneuronas que reciben primariamente la información sensorial, en este caso dolorosa o nociceptiva en la médula espinal durante el proceso de algesia y antialgesia, es necesario considerar algunos elementos anatómicos, neuroquímicos y funcionales.

Francisco Pellicer: Laboratorio de Neurofisiología, División de Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría.

En primer término los receptores a la estimulación dolorosa o nociceptores, es decir las terminaciones nerviosas libres.

Estos receptores son transductores biológicos capaces de codificar presión y temperatura excesivas, así como pH extremo. Existen dos grandes categorías de nociceptores cutáneos: los nociceptores mecánicos A-delta y los nociceptores polimodales C. Éstos reciben sus nombres de acuerdo al tamaño de la fibra nerviosa que los inerva, además del tipo de estímulo al cual responden. Para puntualizar, los nociceptores mecánicos A-delta se activan de forma óptima

con los estímulos mecánicos que producen daño en la piel. Los nociceptores polimodales C son receptores abundantes, especialmente en primates, incluyendo el hombre, y que responden bien a estímulos mecánicos nocivos, de la misma manera que a estímulos térmicos y químicos. La temperatura que requieren para iniciar su activación es de aproximadamente 45° C, y tratándose de bajas temperaturas lo hace a partir de menos de 5° C.

Revisaremos ahora las características de las fibras que conducen la información dolorosa. Estamos hablando de un sistema que codifica el tipo de in-

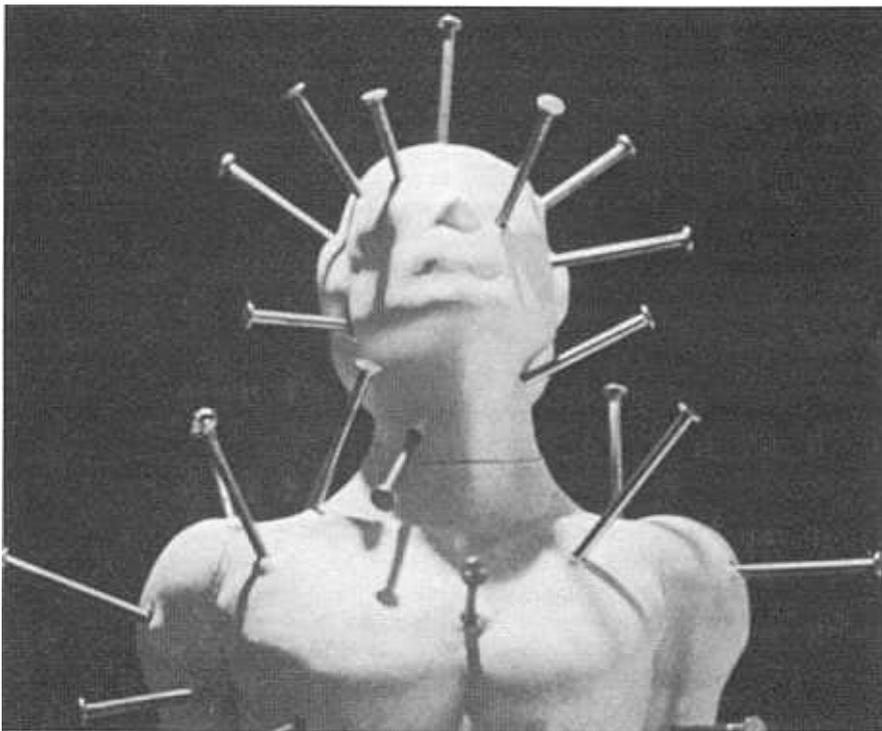


Foto: Mark Janacek

formación desde el momento que se genera en el receptor y que luego la transmite, parcialmente clasificada, por medio de sistemas de conducción precisos.

La conducción de la información dolorosa la realizan dos tipos de fibras (ver recuadro): A-delta con una velocidad de conducción de 12-30 m/s y un diámetro de 2-5  $\mu\text{m}$ . y las fibras C, también llamadas amielínicas, que conducen de 0.6-2.2 m/s, con un diámetro de 0.3-1.4  $\mu\text{m}$ ; mientras que las sensaciones táctiles no dolorosas se transmiten por fibras más gruesas, A-beta. Este hecho implica dos sistemas de transmisión de la información sensorial, denominado de fibras gruesas (A-alfa y A-beta) y el de las fibras delgadas (A-delta y C).

La interacción de estos sistemas es el fundamento de la teoría de la compuerta al dolor propuesta por Ronald Melzack y Patrick Wall en 1965 y que ha sido objeto de una serie de modifi-

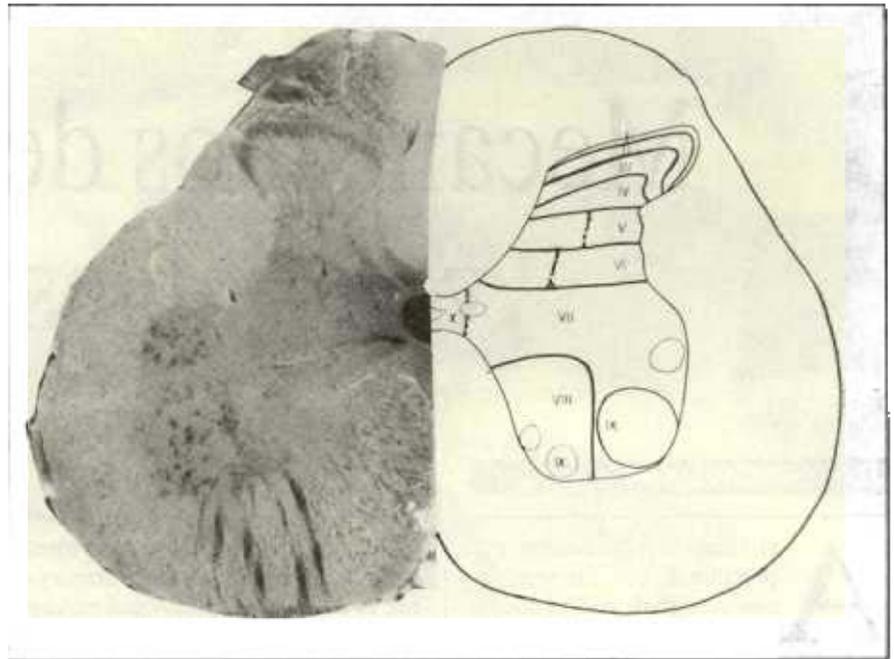


Figura 1. Se muestra un corte histológico del segmento lumbosacro de la médula espinal de gato, donde se muestran las láminas propuestas por Rexed.

### Organización laminar de la sustancia gris medular y sus interconexiones

Es en la médula espinal donde se llevan a cabo las primeras acciones de control sobre la información aferente; para entender estos procesos hay que estudiar la citoarquitectura de las neuronas que constituyen la sustancia gris. Los estudios morfológicos e histológicos que sentaron las bases de la organización celular en el sistema nervioso, los realizó Santiago Ramón y Cajal en 1909. Hizo la identificación morfológica de las neuronas de la médula espinal y las agrupó en diferentes núcleos de la sustancia gris. Utilizando la técnica de Camilo Golgi, dibujó la disposición y las interconexiones de los grupos celulares. Cuarenta y tres años después Rexed publicó su estudio de las neuronas de la sustancia gris, en el que las describe como una estructura formada por capas de células similares a las de la corteza cerebral o el tálamo, es decir, con una citoarquitectura común, dispuesta longitudinalmente al eje de la médula. Dividió la sustancia gris en 10 capas celulares a las que denominó láminas, como se muestra en la figura 1.

A continuación describiremos algunas de las características de las neuronas relacionadas con el dolor y la antialgesia.

Lámina I: estas células también se denominan marginales de Waldeyer, los cuerpos neuronales tienen gran diversidad de tamaños, las mejor estudiadas son las de tamaño grande que presentan sus dendritas horizontales abarcando todo el ancho de la lámina, a ella llegan fibras aferentes primarias A-delta y C. En esta lámina se ha demostrado, por medio de técnicas inmunohistoquimi-

cas, la presencia de neuronas que contienen: sustancia P (SP), dinorfina (DYN), encefalina (ENK), galanina (GAL), Glutamato (GLU) y glicina (GLY) entre otros muchos péptidos que utilizan como neurotransmisor o neuromodulador. Se presume pues que sea en esta lámina donde se realice el primer relevo sináptico de la información dolorosa.

La sustancia gelatinosa de Rolando queda comprendida en las láminas II y III. Se ha dividido a la lámina II en dos porciones: externa o dorsal e interna o ventral; la parte externa tiene células grandes llamadas marginales o limitrofes, que reciben aferentes primarios de pequeño calibre; la parte interna, con células más pequeñas llamadas centrales, recibe aferentes primarios de pequeño y de grueso calibre (A-beta). Estas células contienen también diferentes péptidos relacionados con la transmisión de la información dolorosa: ENK, DYN, GABA, SP; esta última se localiza en las mismas neuronas que contienen encefalinas.

La lámina III, se diferencia de la II en que contiene células más grandes y a ella llegan aferencias sensoriales no dolorosas, es decir activadas por el folículo piloso y los corpúsculos de Paccini, es evidente la gran cantidad de ENK en esta lámina.

La células de la lámina V juegan un papel determinante sobre el control y la transmisión de la información dolorosa; son ellas las que se encargan de transmitir esta sensación al tálamo, y es por esta proyección talámica, formando el haz espinotalámico lateral, que se les ha denominado neuronas T.

caciones que la han enriquecido. El estímulo doloroso es codificado por el nociceptor y conducido a la médula espinal por las fibras delgadas (A-delta y C), la neurona sensitiva primaria se encuentra en el ganglio de la raíz dorsal y manda sus terminaciones a la lámina I donde libera SP, el péptido excitador de la información dolorosa, esta información se transmite simultáneamente a una motoneurona flexora mediante una cadena de sinápsis (2 ó 3), lo que constituye el reflejo polisináptico antialgésico. Por otro lado, esta información alcanza a las neuronas de la lámina V, que, como mencionamos se encargarán de enviar la información a núcleos cerebrales superiores como el tálamo y la corteza cerebral. Hasta este punto la compuerta por donde pasa la información dolorosa se encuentra abierta, es decir, se evita la sinapsis que se establece entre la neurona sensitiva primaria y la célula T.

¿Cómo cerramos la compuerta al dolor? Si activamos un receptor cutáneo no doloroso, como los de Paccini, con vibración o tacto, esta información será transmitida por fibras gruesas (A-beta), que activarán a las neuronas de

la sustancia gelatinosa de Rolando que contienen ENK, neuropéptido inhibitorio; las terminaciones de estas células presumiblemente harán contacto presináptico sobre las terminaciones de la neurona sensitiva primaria, es decir, inhibiendo la liberación de SP sobre la neurona T de la lámina V y, por lo tanto, cerrando la compuerta al dolor (figura 2.)

Es por eso que cuando nos hacemos daño, nuestra conducta natural inmediata es la de estimular la zona dañada o un campo sensorial aledaño, este frotamiento activa receptores cutáneos no dolorosos con lo que se tiende a disminuir la sensación dolorosa.

Hasta aquí hemos revisado mecanismos fisiológicos que se llevan a cabo en los primeros relevos sinápticos de la médula espinal, pero no hay que olvidar que el control, y las respuestas adecuadas a la estimulación dolorosa, se integran a distintos niveles del neuroeje. Los mecanismos supraespinales ascendentes y descendentes son de gran importancia y merecen por ello una revisión exhaustiva que sale de los propósitos del presente trabajo; lo que sí mencionaremos es que la información

nociceptiva que reciben las neuronas de la lámina V, se transmite a núcleos específicos del tálamo, como lo son los intralaminares; de este punto la corteza somatosensorial recibe la información y la hace consciente; elabora enseguida una respuesta compleja, tanto motora como de inhibición descendente ejercida por la sustancia gris periacueductal y los núcleos del rafe; sitios éstos en los que se ha demostrado, por medio de métodos inmunohistoquímicos, la presencia de péptidos opioides como ENK y DYN.

Como se ha podido advertir los mecanismos asociados a la sensación dolorosa son complejos; por ello su estudio se ha abordado desde la perspectiva de diversas disciplinas, como la fisiología, con sus métodos de registro de la actividad bioeléctrica de células específicas; la histología, con sus múltiples aproximaciones metodológicas, que van desde las tinciones de plata, realizadas por Cajal, hasta las más refinadas que trazan vías nerviosas de manera retrógrada o anterógrada (peroxidasa de rábano) o las inmunohistoquímicas para la identificación topológica de neurotransmisores, receptores etc; y desde luego la farmacología, que provee de moléculas y compuestos sintetizados que permiten valorar funcionalmente el aumento o disminución de la sensación dolorosa.

Es evidente que con el estudio multidisciplinario de un fenómeno complejo tan complejo, como el dolor, daremos respuesta a interrogantes sin resolver, como por ejemplo la hiperalgesia o percepción dolorosa exagerada, la alodinia o percepción dolorosa evocada por estimulación de aferencias no dolorosas, e inclusive el miembro fantasma doloroso; entidades clínicas que presentan un reto para su cabal tratamiento.

### Lecturas recomendadas

- Fields, H.L., 1987, *Pain*, McGraw-Hill.
- Melzack, R. and P.D. Wall, 1965, "Pain mechanisms: A new theory" *Science* 150: 971-979.
- Rexed, B., 1952, "The citoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat", *J. Comp. Neurol.* 96: 415-466.
- Wall, P.D., 1967, "The laminar organization of the dorsal horn and effects on descending impulses", *J. Physiol.* 188: 403- 423.

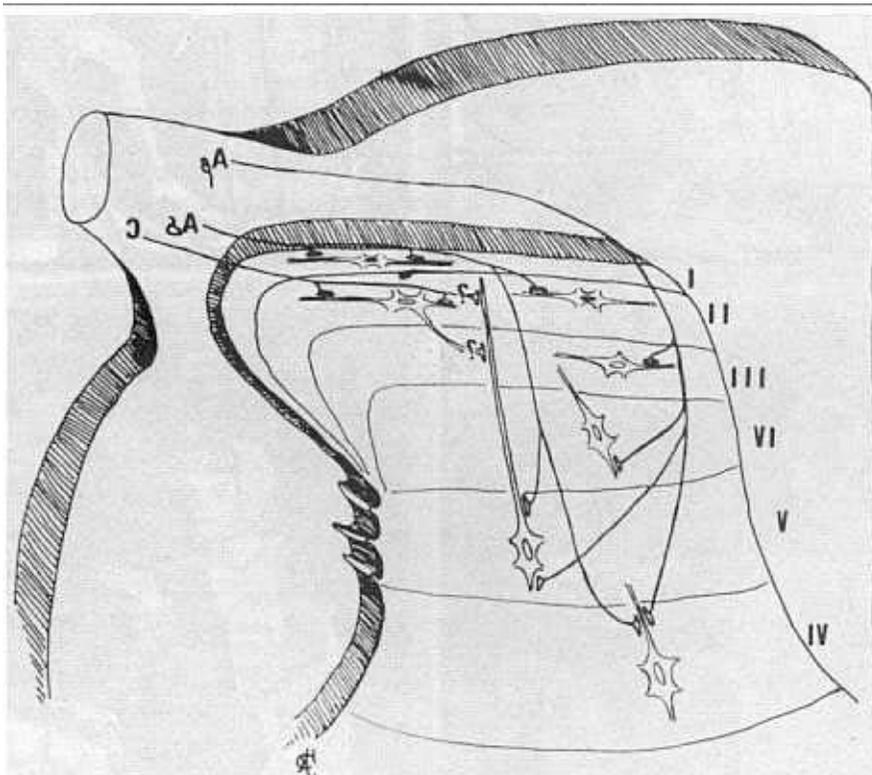


Figura 2. Muestra esquemáticamente las relaciones anatómicas entre los elementos neuronales que conforman la teoría de la compuerta al dolor.