XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias
26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA

EL DOLOR ¿COMO SE PRODUCE? ¿SIEMPRE ES IGUAL?

Miguel Angel Cabezas Salamanca
Hospital Veterinario Puchol

La Organización Mundial de la Salud considera actualmente al dolor como el sexto signo vital. En origen, el dolor tiene un fin protector. Aparece como una señal de alarma beneficiosa para el organismo y que en caso de perdurar más allá de la lesión o que esta se haga crónica pasa a ser un fenómeno patológico en sí mismo, con características especiales y con un tratamiento que se complica según pasa el tiempo.

MECANISMO DEL DOLOR

En la fisiología del dolor podemos diferenciar cuatro componentes principales: transducción, transmisión, modulación e inhibición y percepción.

Transducción

Consiste en la transformación por parte del receptor de la información nociceptiva que le llega del exterior, en una señal eléctrica que será en definitiva la que lleve la información.

Estos receptores específicos para la señal dolorosa se conocen como nociceptores. Son terminaciones nerviosas libres que corresponden con fibras sensoriales aferentes primarias. Principalmente hay dos tipos de nociceptores:

- Nociceptores A-δ
- Nociceptores tipo C

En procesos de sensibilización central se pueden implicar otras fibras nerviosas que en condiciones normales solo actuarían antes estímulos táctiles y de presión, son las fibras o receptores A-β.

Si nos basamos en la localización, podemos clasificarlos como:

- Cutáneos. No deberían presentar actividad alguna en ausencia de estímulo y presentan un umbral de estímulo muy alto. En la dermis encontraremos nociceptores A-δ y tipo C, mientras que en la epidermis se localizan casi exclusivamente nociceptores tipo C.
- Musculoesqueléticos. Aquí nos encontramos igualmente con los mismos dos tipos de nociceptores, pero con distinta función. Los nociceptores A-δ responden a contracciones musculares mantenidas (dolor por fatiga), mientras que los tipos C responderán a presión, calor e isquemia muscular. Las articulaciones son zonas altamente inervadas, con gran cantidad de nociceptores de ambos tipos localizados en todas las estructuras articulares (cápsula, ligamentos, periostio,…), pero no en el cartílago, ya que este no presenta ningún tipo de inervación.
- Viscerales. Principalmente encontraremos fibras amielínicas tipo C. El número de nociceptores varía según cada víscera. En general, las serosas presentan un número importante de nociceptores que suelen ser de bajo umbral, activándose incluso ante pequeños estímulos. Los órganos huecos también presentan un alto número de nociceptores, con respuesta principalmente en casos de distensión. Por último, los órganos parenquimatosos presentan menor número y con un umbral de activación más alto.

Cuando se produce un daño tisular, se liberan distintas sustancias algógenas en la zona, muchas de ellas con un carácter inflamatorio marcado. Estas sustancias actúan como mediadores periféricos e inducen la activación de los nociceptores, activándose unas proteínas específicas.

Transmisión

El estímulo eléctrico se propaga por la neurona hasta llegar a las zonas presinápticas, donde origina la degranulación de las vesículas que contienen determinados neurotransmisores. Estos se liberarán al espacio sináptico donde se unirán a sus receptores específicos con los consiguientes efectos en la neurona postsináptica. Realmente no es más que la comunicación sináptica mediante neurotransmisores entre los nociceptores periféricos y las neuronas del asta dorsal de la médula espinal.

A las neuronas que recorren este trayecto se las conoce como **neuronas de primer orden** y son las primeras neuronas sensoriales.

El principal neurotransmisor implicado es el glutamato. Este aminoácido actúa sobre los receptores tipo AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) permeables a los iones de Na^+, originando potenciales de acción rápidos en el asta dorsal medular. Según la intensidad y duración del estímulo, puede actuar además sobre receptores kaínicos (dependientes del ácido kaínico) y NMDA (N-metil-D-aspartato), mecanismo que explica los fenómenos de sensibilización central.

En el caso de dolor crónico encontramos otro neurotransmisor importante, la sustancia P (SP). Al igual que el glutamato, la despolarización neuronal origina la liberación de la SP al espacio sináptico que actuará sobre los receptores neuro-kinina 1 (NK1).

Modulación e inhibición nociceptiva

Como parte del procesamiento de la señal dolorosa, la información nociceptiva que llega a la médula espinal sufre una modulación inhibitoria en su camino hacia centros superiores. La señal nociceptiva fisiológica se debe en definitiva al equilibrio entre los sistemas excitatorios e inhibitorios que se localizan principalmente en la médula espinal.

Una vez que llega el estímulo al asta dorsal y se liberan los transmisores excitatorios al espacio presináptico, éstos llegan a sus receptores específicos, induciendo la despolarización de las **neuronas de segundo orden**, llegando así la señal a los centros superiores.

La modulación de la señal excitatoria se realiza mediante varios sistemas inhibitorios endógenos, como opioides endógenos, monoaminas (serotonina y noradrenalina principalmente), acetilcolina, etc.

Percepción del dolor

Son varias las zonas cerebrales que se activan ante una señal nociceptiva. A este nivel, la información se distribuye mediante **neuronas de tercer orden** hacia estructuras corticales y subcorticales. A nivel talámico encontramos el origen de la discriminación afectiva del dolor y las modificaciones conductales que origina.

Por otro lado, existe una modulación inhibitoria por vías descendentes desde las distintas estructuras cerebrales que junto con los mecanismos inhibitorios medulares regulan la señal nociceptiva.

SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA Y CENTRAL

Cuando la señal nociceptiva se repite o se mantiene en el tiempo, ocurren modificaciones neuronales tanto a nivel periférico como central. De estos últimos, el procesamiento periférico, medular y cerebral es fundamental ya que pueden modificar el umbral y la intensidad de las sensaciones, actuando al tiempo como filtros y amplificadores de la señal dolorosa.

Si el estímulo nociceptivo se repite o se mantiene en el tiempo, la liberación constante de los diferentes factores de inflamación hace que disminuya el umbral de excitación esos nociceptores (principalmente fibras tipo C) y se estimulan otros circundantes ya que la liberación de histamina y serotonina principalmente, aumenta el espacio extracelular entre los nociceptores vecinos. A este fenómeno se conoce como **Sensibilización Periférica**.

Al asta dorsal de la médula no solo llegarán los estímulos de los nociceptores lesionados en origen si no también los de aquellos receptores activados por mecanismos de sensibilización periférica. A este nivel se produce igualmente un aumento en la excitación neuronal, mediado principalmente por el glutamato y su acción sobre los receptores tipo NMDA, AMPA y kaínicos. Este fenómeno es lo que se conoce como **Sensibilización Central** o 'wind up'.

El resultado de estas modificaciones serán los fenómenos de hiperalgesia (respuesta exagerada ante un estímulo nociceptivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso) característicos en el dolor crónico.

El glutamato y sus agonistas (NMDA, AMPA y ácido kaínico) tienen una acción fundamental tanto en zonas superiores del sistema nervioso como en la primera sinapsis, no siendo los únicos implicados. La sustancia P y su acción sobre los receptores NK1 también se involucra en los procesos de sensibilización, aunque aún no está muy claro su papel ya que su presencia no es necesaria ni suficiente para producir dolor, pero en cambio si se ha demostrado que cuando aparece potencia las descargas provocadas por un estímulo nociceptivo, actuando realmente como neuromodulador más que como neurotransmisor.

Otro neuromodulador importante relacionado con los fenómenos 'wind up' es el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) que se libera en las neuronas aferentes primarias ante un estímulo nociceptivo y que es capaz de potenciar los efectos excitatorios de la SP.

En situaciones de dolor agudo se activan los receptores AMPA, que serán sensibles al glutamato liberado al espacio sináptico. Ante situaciones de activación repetidas, se libera el bloqueo por parte de una molécula de Mg^{2+} de los canales iónicos del receptor NMDA. Esto origina la entrada de Ca^{2+} en la célula y la consiguiente activación de la enzima oxido-nítrico-sintetasa (NOS) necesaria para la producción del NO, que una vez formado se desplazará hacia la neurona presináptica donde cerrará los canales dependientes de K^{+}. Este fenómeno es muy importante ya que marcará la escasa eficacia de las endorfinas en situaciones de sensibilización central ya que unos de los puntos de actuación de éstas serán mediante la activación de los canales iónicos para K+, y al aparecer cerrados, se marca la resistencia a los opiáceos.

Se ha demostrado que algunos de estos procesos aparecen a los pocos minutos del estímulo nociceptivo y que según la intensidad y duración de éste pueden permanecer en el sistema nerviosos desde unos milisegundos hasta años, incluso quedar una impronta permanente.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Son varias las clasificaciones que podemos hacer al respecto, según el criterio que sigamos. Una de las más actuales y simples para clasificar el dolor lo hace basándose en su significado fisiopatológico:

1. Adaptativo. El dolor tiene un rol protector para el organismo: es una advertencia ante una lesión. Es limitado en el tiempo y generalmente con una respuesta más o menos predecible ante los analgésicos tradicionales.
2. Maladaptativo. El dolor es una enfermedad en sí mismo. Ya no existe un papel protector, simplemente es un estado patológico, independiente del origen, que puede ser incluso un dolor adaptativo no tratado (como ocurre por ejemplo en el dolor neuropático por una amputación no tratado). La respuesta a analgésicos tradicionales suele ser incompleta.

Pero hay más clasificaciones interesantes, por ejemplo, siguiendo un criterio topográfico:

1. Dolor somático. Aparece por estimulación de nociceptores en piel, sistema musculoesquelético, vasos sanguíneos y otras partes blandas más profundas. Tiene una presentación aguda generalmente y aparece bien definido, con fácil localización.
2. Dolor visceral. De localización más profunda, suele ser un dolor más sordo, aunque se presente en ocasiones como punzante. De difícil localización, pudiendo aparecer como dolor referido en zonas cutáneas regidas por el mismo dermatoma. Se produce por la activación de nociceptores viscerales por distensión, tracción, infiltración, compresión o isquemia de órganos internos. También puede aparecer por estimulación de quimiorreceptores. El dolor visceral más severo corresponde a las serosas, luego los órganos huecos y por último los órganos parenquimatosos. Estos últimos parecen ser menos dolorosos en sí mismos, pero puede aparecer dolor severo por la infiltración u opresión sobre ellos.

Si nos basamos nuevamente en la fisiopatología para su clasificación, podemos encontrarnos con:

1. Dolor nociceptivo. Originado por estimulación de nociceptores somáticos o viscerales directamente. El estímulo sigue las vías 'tradicionales' de dolor, llegando al asta dorsal de la médula y de ahí a estructuras supramedulares originando la percepción del dolor. Es un dolor con un origen claro que es la lesión tisular que ha desencadenado el estímulo.
2. Dolor neuropático. Aquí el origen directo se encuentra en el sistema nervioso. Suele ser un dolor con origen difícil de reconocer salvo que haya una lesión clara como puede ser una compresión mecánica de un nervio por ejemplo. Los analgésicos tradicionales usados para el tratamiento de dolor neuropático no suelen ser suficientes y tenemos que recurrir a los 'nuevos analgésicos' (gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos,…)
   Cualquier patología o lesión sobre el sistema nervioso central o periférico es posible causa de un dolor neuropático.

Por último, si nos basamos en una clasificación de carácter temporal, el dolor podrá ser:

1. Agudo. Dura poco tiempo, días o semanas como mucho y suele acabar cuando cesa la señal desencadenante. Es un dolor beneficioso para el organismo.

2. Crónico. Perdura en el tiempo. Según algunos autores es aquel dolor que dura más de 3 meses, para otros más de 6 meses. En lo que sí hay consenso es en considerarlo como un dolor patológico, ya no es un mecanismo de defensa para el organismo. Aparece como una patología en sí misma (concepto de "Dolor Enfermedad") o como un síntoma de otra, pero que puede ser más importante que ésta.
3. Dolor incidental. Consiste en una reagudización de un dolor crónico, con una gran intensidad y de difícil control. Un ejemplo claro lo encontraremos en el dolor que cursaríamos en un postoperatorio de una toracotomía en un acceso de tos, es un dolor muy intenso de difícil control y que suele durar poco tiempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pellegrino F. (2004) Organización funcional de las vías del dolor. En: Pablo Otero Ed: Dolor. Evaluación y Tratamiento en pequeños animales. Ed Intermedica.
2. Manejo práctico del dolor en pequeños animales. Cabezas Salamanca, MA. Ed Multimédica 2015
3. Wall and Melzack's "Textbook of Pain", Cap 1, Sección I; 6th Ed. Ed Elsevier