

# FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

José Balsalobre Yago  
Hospital Virgen de la Arrixaca  
Servicio Oncología Médica  
14 Febrero 2012

# Clasificación fisiopatológica del dolor

## Nociceptivo

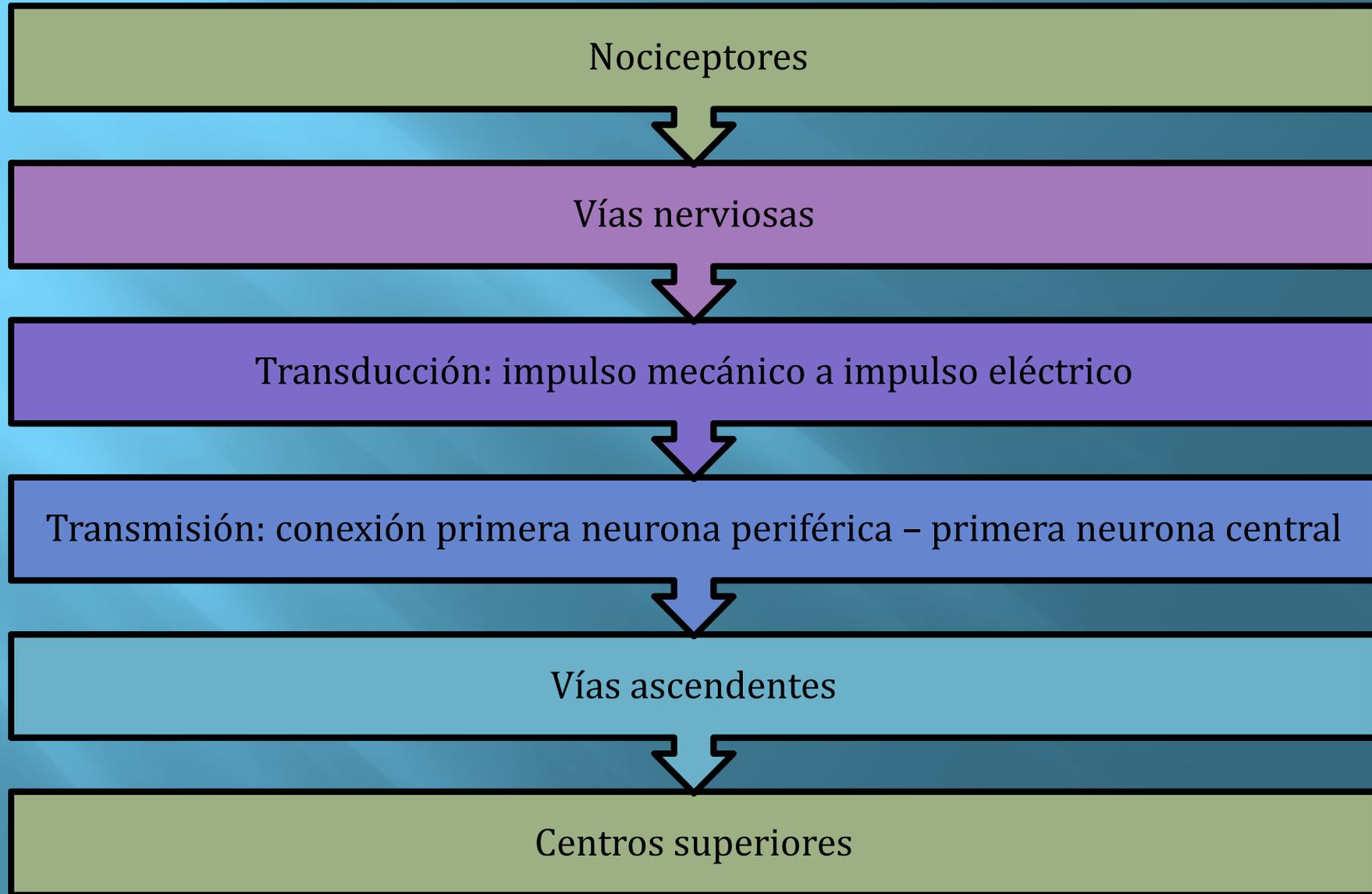
- Somático
  - Superficial o cutáneo: Piel y tejido celular subcutáneo
  - Profundo: ósteo-músculo-articular
- Visceral: cráneo, tórax y abdomen

## Neuropático

- Periférico: nervios periféricos
- Central: SNC

## Mixto

# Componentes de la vía nociceptiva

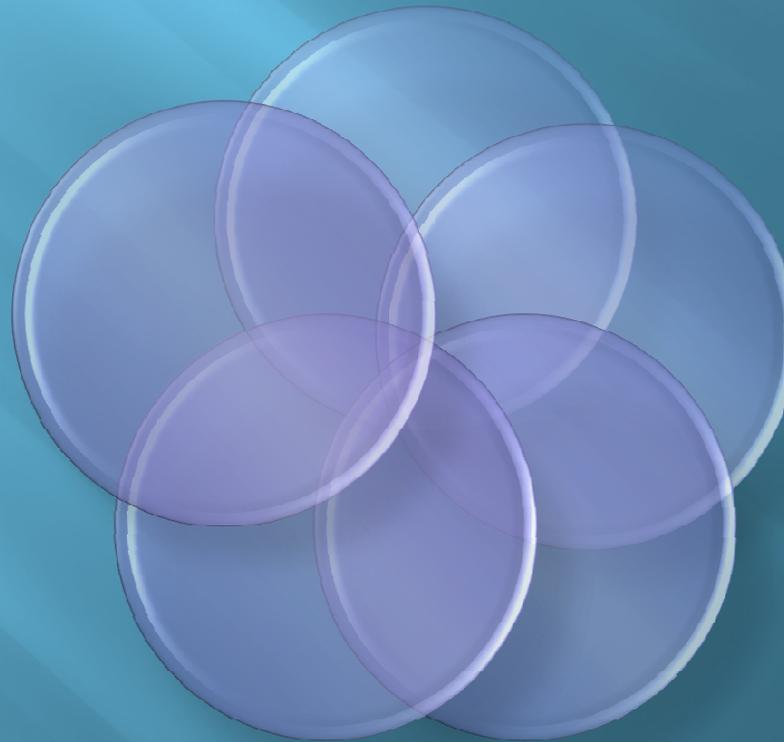


# Dolor nociceptivo

Receptores  
periféricos del dolor

Usan  
neurotransmisores

Función: diferencian  
estímulos inocuos de  
los lesivos.



Terminaciones  
periféricas de neuronas  
bipolares cuyo soma  
está en los ganglios  
raquídeos y cuyo axón  
centrípeto penetra en el  
asta dorsal de la  
médula espinal. (“1<sup>a</sup>  
neurona”)

Propiedades:

- Alta umbral de estimulación
- Capacidad de codificar la intensidad de los estímulos en el rango lesivo
- Ausencia de actividad espontánea en ausencia de estimulación

# Tipos de fibras nerviosas

Tipo de fibra	Función	Diámetro ( $\mu\text{m}$ )	Mielina	Velocidad de conducción (m/s)	Orden de bloqueo
A $\alpha$	Motora	12-20	+	70-120	4
A $\beta$	Tacto, presión	5-12	+	30-70	3
A $\gamma$	Tono muscular	3-6	+	15-30	3
A $\delta$	Dolor, temperatura	2-5	+	12-20	2
B	<u>Preganglionar SNS</u>	<3	+	3-15	1
SC	<u>Postganglionar SNS</u>	0,3-1,3	-	0,7-1,3	1
d $\gamma$ C	Dolor	0,4-1,2	-	0,5-2,2	1

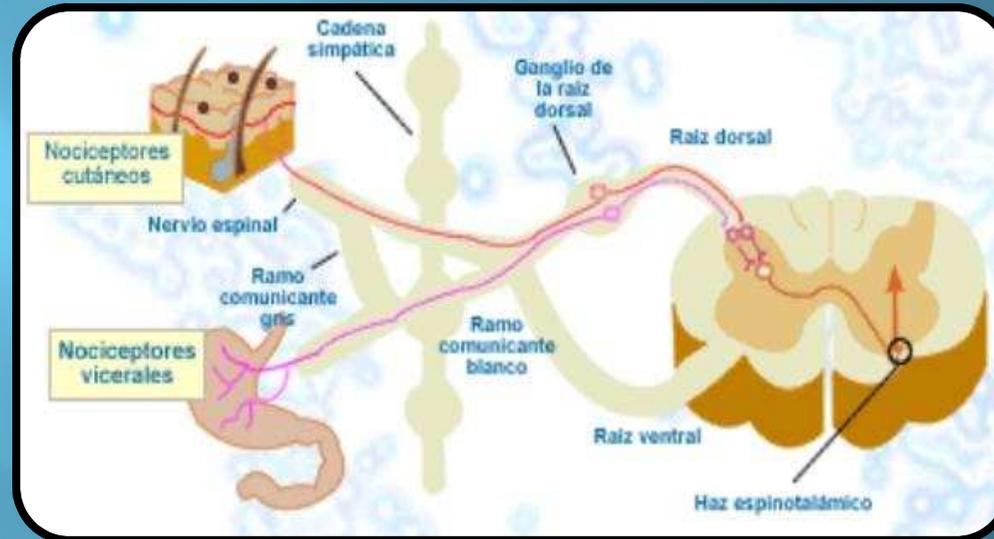
## Fibras A- $\delta$

- Fibras miélicas
- Diámetro 2 – 5  $\mu\text{m}$
- Velocidad de conducción rápida: 12 – 20 m/s
- Conducen señales de dolor de corta latencia y que precisan de respuestas rápidas.

## Fibras C:

- Amielínicas
- Diámetro 0.4 – 1.2  $\mu\text{m}$
- Velocidad de conducción lenta: 0.5 – 2.2 m/s
- Son las más numerosas
- Transmiten los estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y químicos.
- Informan sobre sensaciones de dolor subagudo y de latencia más larga

# a) Nociceptores somáticos



## CUTÁNEOS

- Nociceptores A- $\delta$ :
  - Dermis y epidermis
  - Alta velocidad y responden a estímulos mecánicos
- Nociceptores C:
  - Dermis
  - Conducción lenta
  - Responden a estímulos mecánicos, químicos y térmicos; así como a sustancias liberadas de daño tisular

## PROFUNDOS

- Músculo: A- $\delta$  responden a contracciones mantenidas; C presión, calor e isquemia.
- Ósteo-articular: ambos receptores en cápsula, ligamentos, periostio y grasa.



# Transducción

Es el mecanismo de transformación de una impulso mecánico en otro bioeléctrico con el fin de transmitirse entre neuronas conectadas.

Tras un estímulo nocivo en el nociceptor:

Propagación del impulso por activación de canales Na dispuestos en la propia neurona.

Incremento de los flujos de entrada de Ca, que origina la liberación de:

Neurotransmisores y proinflamatorios: S.P., neurocinina A, GRPC...

Mecanismos de expresión genética:

- Disminuye el umbral de excitación y aumenta el numero de receptores. (Up-regulation).
- Aumenta el umbral de excitación y baja el número de receptores (Down-regulation).

Mecanismos de mediación y modulación:

- Positivos o excitatorios
- Negativos o inhibitorios

# MEDIADORES NOCICEPTIVOS

## Según origen:

Células dañadas: H<sup>+</sup>, ATP y kalicreina

Células inflamatorias: macrófagos (TNF $\alpha$  IL), mastocitos (histamina y serotonina) y plaquetas (serotonina).

Nociceptores: S.P., SRGC, neurocinina A.

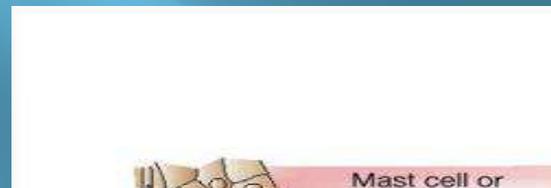
## Según acción:

### Positiva:

- Cininas: Bradicicina. Produce citoquinas, PG y péptidos.
- Citocinas: IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL8. Producen PG y aminas simpáticas.
- Prostanoides: PGE2 y PGI2.
- Neurotrofinas: Producen FCN.
- Péptidos: S.P., PRGC y Neurocinina A. Vasodilatación y liberación Histamina.
- H<sup>+</sup> y ATP: Aumentan conducción NA, Ca y K.

### Negativa:

- Péptidos opioides endógenos: Actúan en  $\delta$  y  $\kappa$  e inhiben PGE2. Reducen la hiperalgesia en regiones inflamadas.
- Somatostatina, GABA-B, Adenosina.



Mast cell or

Stimulus	Representative receptor
NGF	TrkA
Bradykinin	BK <sub>2</sub>
Serotonin	5-HT <sub>3</sub>
ATP	P2X <sub>3</sub>

# TRANSMISIÓN

Transmisión del potencial de acción desde la primera neurona periférica (nociceptor) a la primera neurona central o 2<sup>o</sup> neurona.

**Tipos de neuronas centrales**

**NR:** lámina I. Fibras C y A $\delta$ . Activación estímulos cutáneos nociceptivos y térmicos.

**NARD:** lámina IV, V y VI. Fibras: C, A $\delta$  A $\alpha$  y A $\beta$ . Activación estímulos nociceptivos cutáneos y viscerales de múltiples. Relacionados con dolor referido.

**Receptores presinápticos:**

Canales de calcio: Ca presináptico con liberación de neuromoduladores y neurotransmisores

Pronociceptivos: PX2, serotonina y PGs.

Antinociceptivos: GABA,  $\alpha$ 2 adrenérgicos, serotonina y opioides.

**Espacio sináptico**

**Receptores postsinápticos:**

Receptor AMPA/cainato: canal iónico Na dependiente en el terminal postsináptico.

Receptor NMDA: Ca dependiente. Relacionado con la hiperalgesia central y el dolor crónico.

Receptor metabotropo: fosforila una proteína G que sensibiliza a los receptores AMPA y NMDA, e incrementa la producción de PGs y Ox. Nítrico.

# TRANSMISIÓN

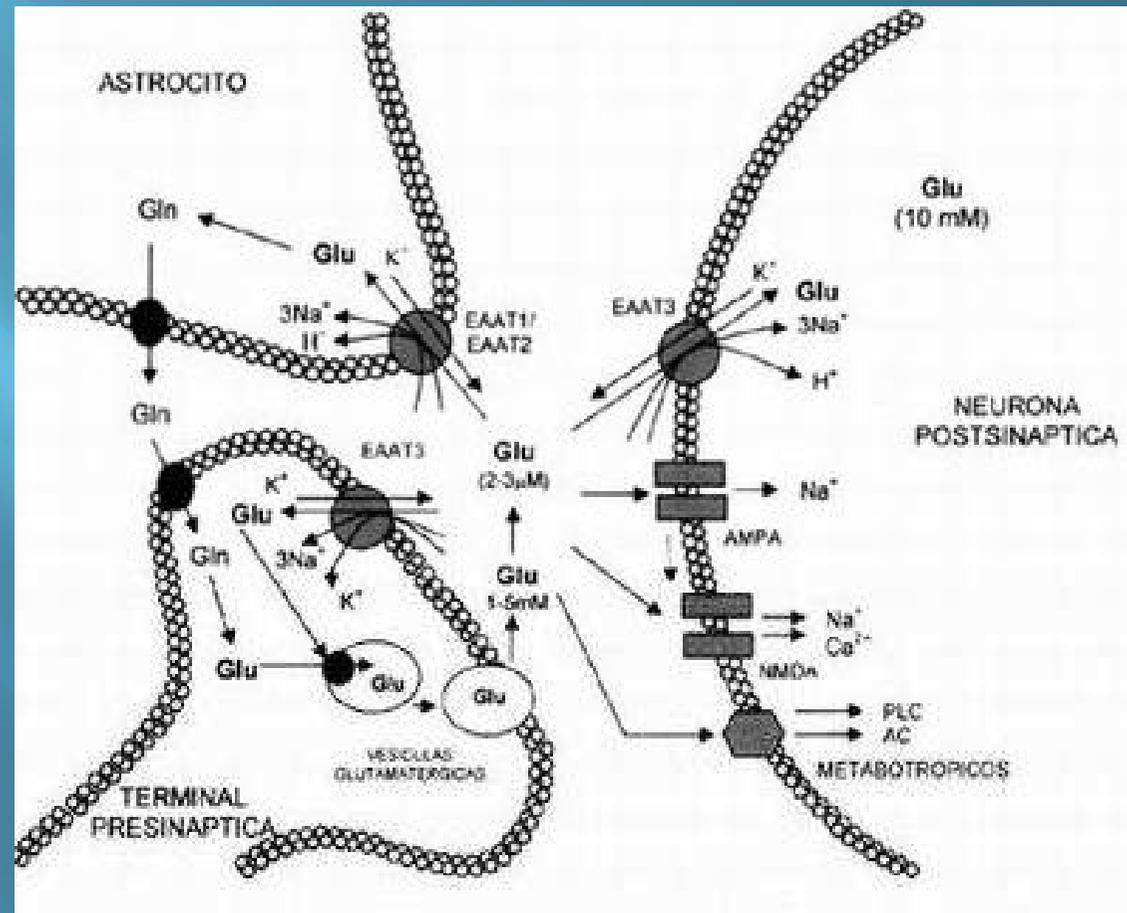
Tipos de neurotransmisores:

➤ **Excitatorios:**

- Glutamato: NMDA y AMPA.
- Péptido P: NMDA.
- PRGC: ambos.

➤ **Inhibitorios:**

- Péptidos opioides.
- Serotonina.
- GABA.
- Noradrenalina y Acetilcolina (receptores muscarínicos).



# VÍAS ASCENDENTES DEL DOLOR

## Espinotalámica:

- Médula - NVPL y NVPM
- Termoalgesia, tacto y propicepción.

## Espinoreticular:

- Médula - F.R. y N.T.
- Mecanismos evitación y reflejos viscerosomáticos

## Espinomesencefálico

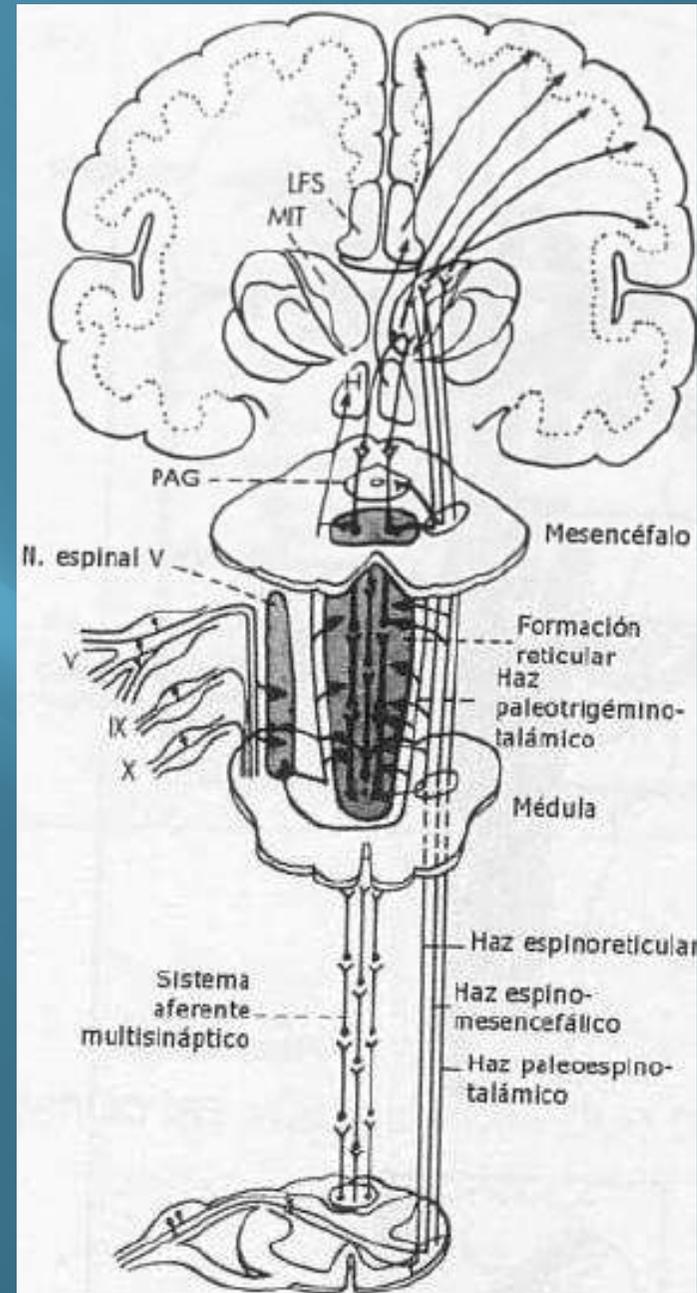
- Médula - F.R.M., S.Gris y NPB
- Función discriminativa, afectiva y refleja del dolor
- Su conexión a S.Gris efecto inhibitorio.

## Cervicotalámico:

- NCL - NVPL y NVPM

## Espinohipotalámico:

- Médula - NVH



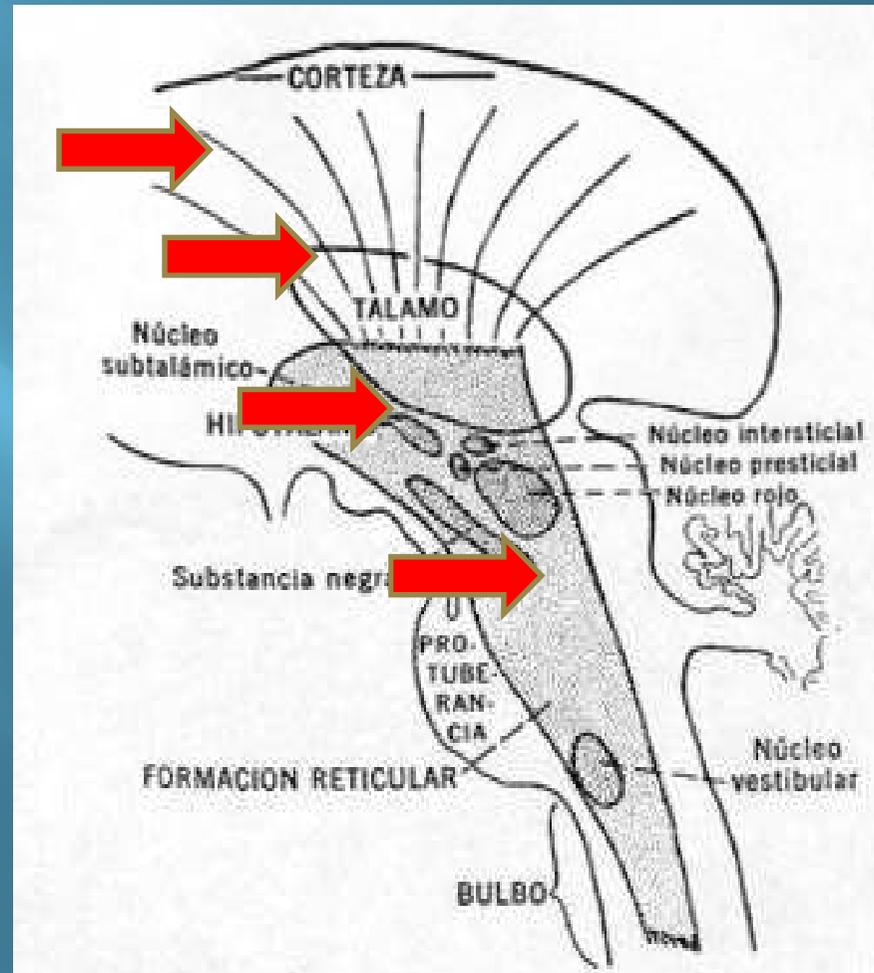
# CENTROS SUPERIORES

Tálamo

Hipotálamo

Formación reticular

Córtex



# DOLOR NEUROPÁTICO

Es resultado de una lesión directa o disfunción del sistema nervioso. No tiene que haber lesión siempre.

Dos tipos: central y periférico.

Disociación estímulo-respuesta.

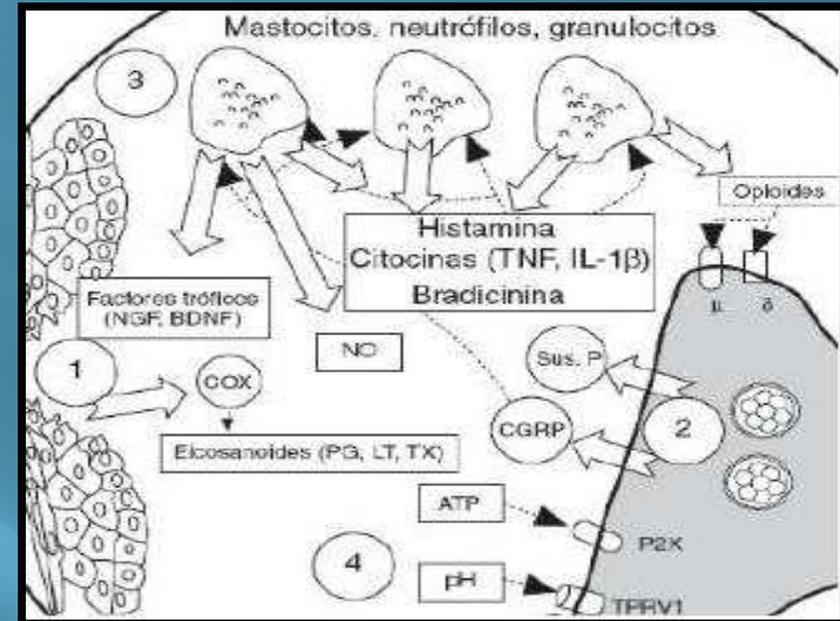
Amplificación desproporcionada de la transducción y transmisión, así como una modulación ineficaz.

- Reducción umbral del dolor (alodinia)
- Respuesta excesiva al estímulo nocivo: HIPERALGESIA
- Aumento de la duración de la respuesta: CRONIFICACIÓN.
- Extensión del dolor a tejidos no lesionados: DOLOR REFERIDO

# DOLOR NEUROPÁTICO

## PERIFÉRICA

- Aumento S.P. y PRGC
- Unión a receptores mastocitos, neutrófilos y basófilos.
- Liberación desproporcionada de citoquinas, bradicinina e histamina.



## CENTRAL

- Aumento glutamato con activación desproporcionada
- NMDA y Rec. Metabotrópico Glut.
- Hiperexpresión génica.

