

Rev. Soc. Esp. Dolor
7: Supl. II, 5-10, 2000

Neuroanatomía del dolor

M.J. Perena*, M.F. Perena**, M.D. Rodrigo-Royo*** y E. Romera****

Perena MJ, Perena MF, Rodrigo-Royo MD and Romera E. Neuroanatomy of pain. Rev Soc Esp Dolor 2000; 7: Supl. II, 5-10.

SUMMARY

The existence of different sensation-specific receptors, except pain-specific receptors, was already known since the early 19th century. During the past decades of the 20th century, knowledge of the neuroanatomy and neurophysiology of pain started to progress in parallel to the development of new drugs. Nociceptive stimulus initiated in one of such receptors is transmitted through some nervous fibers to the medullar dorsal horn, where such impulse is eliminated or amplified in order to send information through different nociceptive pathways: spinothalamic, spinomesencephalic, motor and sympathetic system towards the upper centers of the cortex, where the specific perception and localization of pain takes place. © 2000 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.A.

Key words: Neuroanatomy. Nociceptors. Dorsal Horn. Pain pathways.

RESUMEN

La existencia de receptores específicos para las diferentes sensaciones, a excepción de los receptores específicos para el dolor, era ya conocida desde principios del siglo

XIX. Será a lo largo de las últimas décadas del siglo XX cuando el conocimiento de la neuroanatomía y neurofisiología del dolor progrese de forma paralela al desarrollo de nuevos fármacos. El estímulo nociceptivo iniciado en uno de sus receptores será vehiculado mediante unas fibras nerviosas hacia el asta dorsal de médula, la cual modulará y transformará ese impulso, bien eliminándolo o amplificándolo, para enviar información a través diversos haces nociceptivos: espinotalámico, espinomesencefálico, sistema motor y simpático, hacia centros superiores del córtex donde tendrá lugar la percepción y localización concreta del dolor. © 2000 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.A.

Palabras clave: Neuroanatomía. Nociceptores. Asta dorsal. Vías del dolor.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. RECEPTORES SENSORIALES
3. NERVIOS PERIFÉRICOS SENSITIVOS
4. TRANSMISIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO A LA MÉDULA ESPINAL
 - 4.1. Tracto espinotalámico
 - 4.2. Vías alternativas del dolor
 - 4.3. Integración con el sistema motor y simpático
5. MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR EN LA MÉDULA ESPINAL
 - 5.1. La inhibición de la nocicepción
 - 5.2. Sistema inhibitorio descendente
6. NEURONAS DE TERCER ORDEN
7. DOLOR NEUROPÁTICO: SISTEMAS IMPLICADOS

*Licenciado en Medicina. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Sant Joan. Reus.

**Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Sant Joan. Reus.

***Doctor en Medicina. Jefe de Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia. Hospital Clínico Universitario "Lozano-Blesa". Zaragoza.

****Licenciado en Medicina. Servicio de Neurofisiología. Fundació Sanitaria d'Igualada. Barcelona

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas décadas del siglo XX se han logrado avances significativos en la comprensión de los mecanismos del dolor y su tratamiento. En el seno de los sistemas sensoriales, el dolor constituye una señal de alarma para intentar proteger al organismo. Esto desencadena una serie de reacciones con la finalidad de disminuir la causa, y así limitar las consecuencias de la agresión (1). Dichos mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso, los cuales, iniciados en la periferia, serán vehiculizados hacia el asta dorsal de la médula y de ahí a diversas estructuras hasta llegar a centros superiores (tálamo, córtex).

2. RECEPTORES SENSORIALES

Los estímulos nociceptivos nacen a nivel de las terminaciones libres amielínicas que están constituidas por arborizaciones plexiformes, dispuestas a lo largo de los tejidos cutáneos, tejidos musculares y articulares, y paredes viscerales. Dichos estímulos serán vehiculizados por las fibras nerviosas periféricas: fibras A- (mielínicas) y fibras C (amielínicas), que corresponden anatómicamente a terminaciones axónicas bifurcadas de las neuronas pseudomonopolares de los ganglios raquídeos. Se han descrito tres tipos de receptores para el dolor:

1. *Receptores en las terminaciones nerviosas libres* o nociceptores: asociadas con fibras C no mielinizadas. Cuando se encuentran en estructuras profundas, como es el caso de la córnea, pulpa dentaria y periostio, son receptores unimodales respondiendo tan sólo al dolor.

2. *Mecanorreceptores de umbral elevado*: responden a presiones lesivas para los tejidos y transmiten a través de fibras A- mielinizadas. Son responsables del dolor inicial agudo, punzante o primer dolor.

3. *Receptores polimodales* en la piel: responden a una serie de estímulos como calor, tacto superficial, acción de sustancia química, y dolor (2,3). Corresponden en su mayoría a fibras C y son responsables de la disestesia ardiente consecutiva o segundo dolor. Generalmente cuando el estímulo es suave, se percibe como una sensación táctil o de temperatura, pero si el estímulo alcanza un determinado nivel, la sensación será dolorosa (4,5).

El dolor se puede originar *no sólo* en los receptores sino también en los axones que transportarán la información dolorosa hacia los diversos centros.

Las sustancias liberadas por los tejidos como respuesta al dolor serán las mismas que las que se liberan ante una alteración o daño tisular:

- Iones potasio (k+) e hidrógeno (H-)
- Histamina
- Serotonina
- Prostaglandinas y leucotrienos desde los tejidos lesionados
- Bradicinina desde la circulación sanguínea
- Sustancia P desde las terminaciones nerviosas libres (6).

El resultado de la liberación de estas sustancias será el inicio de impulsos nerviosos con el fin de disminuir (en condiciones normales) el umbral de otras fibras nerviosas locales, y así evitar un incremento en la actividad primaria de las fibras nerviosas. En situación patológica, este aumento de la actividad es lo que se conoce como "hiperalgesia secundaria": suponiendo un estado de alerta para las fibras nerviosas locales (7, 8).

3. NERVIOS PERIFÉRICOS SENSITIVOS

Las fibras nerviosas se dividen en tres grupos en base a diferencias en su estructura y velocidad de conducción del estímulo nervioso (9):

—*Fibras tipo A* subdivididas en términos de velocidad de transmisión en A-alfa (), A- beta (), A-gamma () y A- delta ().

—*Fibras B*.

—*Fibras C* (Fig. 1).

Las fibras A- y C son las responsables de la transmisión del dolor como sensación. Es en las terminaciones libres de estas fibras donde se encuentran los "nociceptores".

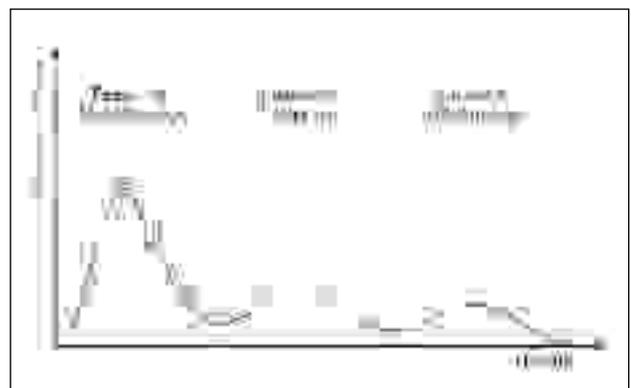


Fig. 1.—Relación entre la velocidad y el tiempo de transmisión del impulso nervioso en función del tipo de fibra nerviosa.

El 80% de los impulsos es vehiculizado por fibras C: amielínicas y lentas, responsables de la sensación de dolor difuso y desagradable. El 20% restante, será transmitido por fibras A-, mielínicas y rápidas, produciendo un dolor agudo, concreto e inmediato. Estas fibras A- son capaces de *modular la intensidad y el carácter del impulso nervioso*.

Estos nervios periféricos están formados por una serie de grupos de fibras nerviosas o axones reunidas en haces. Estos haces están protegidos por una serie de capas: endoneuro, epineuro y perineuro. En el caso de nervio periférico mixto (motor y sensitivo), las fibras sensitivas se encuentran en el centro y las motoras a lo largo de la periferia. Es preciso conocer que la mielinización tan sólo es necesaria para la velocidad de transmisión y no para que se produzca la transmisión nerviosa.

4. TRANSMISIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO A LA MÉDULA ESPINAL

La médula espinal constituye la *primera estación sináptica* y el *filtro* que permite eliminar los mensajes innecesarios así como amplificar aquéllos más importantes.

Las fibras nerviosas aferentes llegan al asta dorsal de la médula hasta conectar con neuronas o interneuronas. Estas neuronas denominadas *laminae* se encuentran a cualquier nivel del asta dorsal.

Las fibras A- contactarán con neuronas *laminae I, II y III*, y de ahí partirán por tractos espinotalámicos y espinoreticulares hasta centros superiores: tálamo y córtex sensorial.

Las fibras C conectan con estas neuronas, con interneuronas, con motoneuronas, y con neuronas simpáticas produciendo reflejos espinales y las manifestaciones simpáticas del dolor agudo y crónico. Ascenden por los mismos tractos pero de forma lenta, traduciendo una sensación difusa del dolor. Por los tractos espinoreticulares llegan a la formación reticular y de allí al sistema límbico e hipotálamo.

Las fibras A- terminan en las neuronas *laminae* más profundas IV y VII, y ascienden por tractos distintos.

4.1. Tracto espinotalámico

Representa la mayor vía nociceptiva. Se encuentra anterolateralmente en la sustancia blanca de la médula espinal. Sus axones cruzan la línea media al lado contralateral de la médula espinal y ascienden hacia

el tálamo, formación reticular, núcleo magno del rafe (NMR) y sustancia gris periacueductal. Se divide en tracto anterior y medial. El *haz lateral* se proyectará hasta el núcleo ventrolateral del tálamo, vehiculizando aspectos *discriminativos del dolor: localización, intensidad y duración*. El *haz medial* va al tálamo medial y transmite *percepciones autonómicas y sensaciones desagradables del dolor*. Algunas fibras llegan también a la sustancia gris periacueductal (vínculo importante en vías ascendentes y descendentes). Fibras colaterales también llegan a la formación reticular y son responsables de la *situación de alerta* frente al dolor (10, 11).

4.2. Vías alternativas del dolor

Como sensación epicrítica ascienden de forma homolateral y contralateral. Entre estas vías, el tracto espinomesencefálico activa las vías descendentes antinociceptivas, y los tractos espinotalámico y espinomesencefálico activan el hipotálamo evocando la conducta emocional.

Como vía alternativa mayor del dolor, el tracto espinocervical ascenderá hacia el tálamo en sentido contralateral.

4.3. Integración con el sistema motor y simpático

Las aferencias somáticas y viscerales están plenamente integradas en el sistema somático y simpático, en la médula espinal, bulbo, protuberancia y región media cerebral.

Las neuronas aferentes del asta dorsal sinaptan directamente e indirectamente con las neuronas motoras del asta anterior. Esta sinapsis será responsable de la actividad muscular refleja (normal o patológica) asociada al dolor. Las sinapsis entre las neuronas aferentes nociceptivas y las neuronas simpáticas de la columna intermedio-lateral resultarán en un reflejo simpático que se manifestará como una vasoconstricción, un espasmo muscular suave, y como una liberación de catecolaminas.

5. MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR EN LA MÉDULA ESPINAL

Las neuronas de la sustancia gelatinosa de la médula son capaces de transmitir información desde fibras somatosensitivas aferentes primarias y de proyectar esta información transformada hacia otros

centros. Es bien conocido que la aplicación de estímulos diversos al mismo tiempo que el estímulo doloroso, puede influir profundamente en la percepción del dolor.

5.1. La inhibición de la nocicepción

La inhibición de la nocicepción mediante estímulos como presión y tacto, ya fue descrita por Melzack y Wall (12) en su teoría: "*Control gate*". Esta teoría suponía que la transmisión sináptica de una señal dolorosa desde la primera neurona (en la raíz dorsal del ganglión) hasta la segunda neurona (en el asta dorsal) podría ser inhibida por una neurona inhibitoria actuando presinápticamente. En condiciones normales en las que "la puerta" queda abierta, la señal dolorosa inhibe a esta neurona inhibitoria. Sin embargo, la entrada de señales dolorosas a través de extensos haces nerviosos puede activar a las interneuronas cerrando la puerta e impidiendo que la señal dolorosa inicie el sistema sináptico entre la primera y la segunda neurona.

Las vías aferentes nociceptivas primarias entran por el tracto de Lissauer y la lámina I en el asta dorsal de la médula para sinaptar con células marginales y con las prolongaciones dendríticas de grandes neuronas situadas en la lámina V. Estas células transmitirán la información a través del sistema lemniscal.

Las fibras aferentes mecanorreceptoras entran en el asta dorsal y se bifurcan en haces ascendentes y descendentes en la lámina III, contactando con neuronas en la lámina IV, V y II. Envían sus axones hacia el tracto de Lissauer donde ascenderán o descenderán para volver a la lámina I o II para sinaptar en las neuronas marginales y en las dendritas de las grandes neuronas. Estas son las neuronas inhibitorias que actúan postsinápticamente para modular la reactividad del impulso doloroso en el asta dorsal.

Diversos neurotransmisores han sido encontrados en las raíces dorsales y en el asta dorsal. La sustancia *P* se encuentra en las raíces dorsales, en el ganglio de la raíz dorsal, y en la lámina I a IV del asta dorsal. Ha sido reconocido como el neurotransmisor de las pequeñas fibras aferentes nociceptivas primarias. El GABA y la somatostatina son transmisores inhibitorios encontrados en las láminas I y II. Pueden ser los transmisores inhibitorios de las interneuronas. Los opiáceos endógenos y las encefalinas, involucrados en el sistema de modulación descendente y local (13), también están en la lámina I y II.

5.2. Sistema inhibitorio descendente

Estructuras espinales como es la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, y el núcleo magno del rafe son zonas donde se originan las vías descendentes. Es bien conocido que la estimulación de la sustancia gris periacueductal produce una analgesia extensa en humanos. Los axones de estos tractos actúan presinápticamente en las neuronas aferentes primarias y postsinápticamente en las neuronas de segundo orden o en las interneuronas.

Estas vías median su acción antinociceptiva por mecanismos α -2-adrenérgicos, serotoninérgicos, y mediante receptores opioides (μ , κ y δ). La acción de estos mediadores abre los canales del K^+ e inhibe los aumentos en la concentración del calcio intracelular.

La norepinefrina media en la inhibición del tracto descendente de la sustancia gris hacia el núcleo magno del rafe y hacia la formación reticular.

Las fibras serotoninérgicas (14) producirán inhibición de las neuronas del asta dorsal mediante el cordón dorsolateral.

El sistema opiáceo endógeno actúa por medio de la *encefalin metionina*, de la *encefalin leucina* y de las β -*endorfinas*, que se antagonizan por la naloxona. Actúan presinápticamente para hiperpolarizar las neuronas aferentes primarias e inhibir la sustancia P. También producen una inhibición postsináptica. En contraste con los opioides exógenos, actúan postsinápticamente en las neuronas de 2º orden o en las interneuronas en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula (15).

6. NEURONAS DE TERCER ORDEN

Desde el tálamo se envían haces de fibras hacia las áreas somatosensitivas I y II del giro postcentral del córtex parietal y hacia la pared superior de la cisura de Silvio. En dichas áreas tiene lugar *la percepción y la localización concreta del dolor*. En el caso de que las fibras procedan del núcleo medial e intralaminar en proyección hasta el giro cingular se informará de los *aspectos emocionales y del sufrimiento del dolor*.

7. DOLOR NEUROPÁTICO: SISTEMAS IMPLICADOS

Existen dolores diferentes al prototípico dolor agudo por nocicepción: dolores crónicos, dolores neuropáticos, sin causa clara y definida, cuyos patro-

nes temporoespaciales no están tan claramente definidos como en el dolor por nocicepción.

El dolor neuropático engloba a una serie de síndromes clínicos dolorosos, como son el dolor del miembro fantasma y la *Distrofia Simpático Refleja*, que presentan una lesión con interrupción del nervio periférico (axones). Entre los mecanismos responsables del inicio de este dolor encontramos: la descarga espontánea de aferentes, la interferencia, la estimulación mecánica, la sensibilidad química y los estímulos eferentes simpáticos. Se ha postulado que un mecanismo inductor de dolor sería la alteración de la fisiología de la médula espinal y de las vías nociceptivas centrales. El tipo de lesión inicial del nervio, bien sea neurodegenerativa, destructiva, compresiva, o bien penetrante no influirá en el desarrollo del dolor crónico.

El desencadenamiento del dolor a lo largo del tiempo por estímulos no nocivos (alodinia), sugiere un proceso de sumación central. Se han demostrado alteraciones específicas en varios neurotransmisores al igual que en sus receptores. La destrucción experimental de fibras C determina una caída significativa de los niveles de los receptores para el ácido gamma-aminobutírico (GABA), así como una disminución en la actividad en las láminas del asta dorsal. A su vez, las fibras C restantes liberarán glutamato y/o sustancia P en el asta dorsal contribuyendo a la amplificación de la respuesta de las neuronas de segundo orden en el asta dorsal (Fig. 2).

Las vías inhibitorias dorsolaterales descendentes del rafe (serotoninérgicas) y del locus ceruleus (alfa-adrenérgicas) actúan recíprocamente con terminaciones de fibras tanto A- como C en las láminas I, II, V y X. Esta acción puede ser bloqueada por la bicuculina (antagonista del GABA): implicará la directa relación entre las vías GABA-érgicas e inhibitorias descendentes (16,17). Como el sistema serotoninérgico del rafe excita a interneuronas que contienen opiáceos, estas neuronas podrán ser parcialmente bloqueadas por la naloxona.

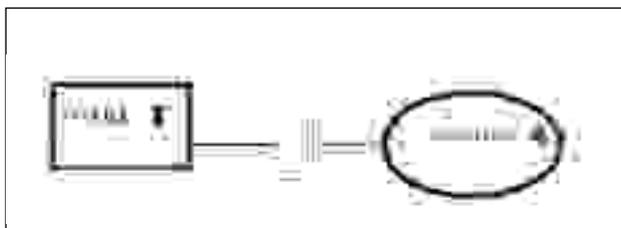


Fig. 2.—Neurotransmisores implicados en la modulación del dolor neuropático.

El glutamato es el principal neurotransmisor de la vía tálamo-cortical. También actúa sobre las terminaciones de los tractos trigémino-talámico y espino-talámico a nivel del tálamo medial (18). Un aumento en la actividad del GABA junto a una disminución del glutamato elevará el umbral del dolor, reduciendo los impulsos nociceptivos ascendentes en el asta dorsal de la médula espinal y en el tálamo.

El dolor neuropático central puede derivar también de lesiones en las proyecciones somatosensitivas por encima del nivel del asta dorsal bien por un traumatismo en médula espinal, una compresión medular, o por enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, mielitis transversa). El dolor originado podrá deberse a la desaferentización de neuronas del tronco del encéfalo y del tálamo (19). Tasker y cols. han demostrado que en la estimulación de las columnas anterolaterales de la médula espinal en pacientes con síndromes dolorosos por desaferentización, se pueden producir sensaciones contralaterales de quemadura. A nivel del tálamo, la estimulación produce una sensación ardiente similar y reproduce el dolor en el paciente. Esto indica que las lesiones centrales inducen cambios en las vías somatosensitivas, que pueden ser parcialmente responsables de la continuación del dolor neuropático.

La estimulación de una región apropiada en la circunvolución postcentral origina dolor en pacientes con dolor neuropático, mientras que la estimulación de áreas adyacentes donde no se encuentra el sitio del dolor tan sólo producirá parestesias localizadas (20).

Correspondencia.

M. José Perena Soriano
Avda. Tenor Fleta, n.º 3º - 4º izqda.
50007 Zaragoza
Tel.: 607 83 89 64

BIBLIOGRAFÍA

1. Bataille E, Chausset R. Bases neurophysiologiques. Soins 1997; 614.
2. Burgess PR, Perl E. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. J Physiol. London 1967; 190: 541-62.
3. Aufl. Band III, Ferner H, Staubesand J Benninghoff-Goertler: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 9. Verlag Urban und Schwarzenberg 1975.
4. Dray A. Inflammatory mediators in pain. Br. J. Anaesth 1995; 75: 125-31.

5. Raja S, Meyer JN, Meyer RA. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anaesthesiology* 1988; 68: 571-90.
6. Mayer DJ, Price CD. Central Nervous System mechanisms of analgesia. *Pain* 1976; 2: 379-404.
7. Morgan GE, Mikhail MS. Pain management. *Clinical Anesthesiology* second edition. 1996: 274-285.
8. Rey R. Velocity and Conduction of nervous impulses. Rey R. *The History of pain*. Massachusetts: Harvard University Press 1998; 294-299.
9. Willems JL. Neurophysiology of pain. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1981; 1: 7-12.
10. Benneett L, Nishikawa. Spinal neurons with branched axons traveling in both the dorsal and dorsolateral funiculi. *Exp. Neurol.* 1985; 87:571.
11. Willis, Kenslao, Leonard. The cells of origin of the primate spinothalamic neurons based on cutaneous stimulation: physiological and anatomical features. *J Neurophysiol.* 1988; 59:833.
12. Melzac R, Wall. Pain mechanism- a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
13. Clancy J. Neurophysiology of pain. *Br J Anesth* 1995; 75: 217-227.
14. Miletic, Hoffert, Ruda. Serotonergic axonal contacts on identified cat dorsal horn neurons and their correlation with nucleus rafe magnus stimulation. *J Comp Neurol.* 1984, 228:129.
15. Mason, Strassman, Maciewicz. Intracellular responses of rafe magnus neurons during the jaw-opening reflex evoked by tooth pulp stimulation. *Brain Res* 1986, 379:232.
16. Willis WD, WestlundKN. Neuropathic pain. *J Clin Neurophysiol* 1997, 14: 2-31.
17. Baranauskas G, Nistri A. Neurogenic pain. *Prog. Neurobiol* 1998, 54: 349-65.
18. Stamford J.A. Descending control of pain. *Br J Anesth* 1995,7 5: 217-27.
19. Tasker RR, et al. Bonica JJ, et al, eds. *Advances in Pain Research and therapy* 1983, Raven Press. Vol 5: 713-38.
20. Cassinari V, Pagni CA. *Central pain*. Cambridge, MA, Harvard Univ Press 1969.