

## Neurobiología del dolor

F. Cerveró

#### NEUROBIOLOGY OF PAIN

**Summary.** Introduction and development. An injury to the skin or to an internal organ evokes a discharge in the nociceptive afferents that innervate the damaged area and, as a consequence of the ensuing inflammatory process, sensitizes these nociceptive endings. The activity of sensitized nociceptors evokes two different alterations of pain sensation: 1. A change in the modality of the sensation evoked by low threshold mechanoreceptors, from touch to pain (allodynia) and 2. An increase in the magnitude of the pain sensations evoked by mechanically sensitive nociceptors (hyperalgesia). Allodynia and hyperalgesia show that pain sensation is a dynamic process whose presence and intensity depend on the past history of an affected area and not only on the magnitude of the stimulus. During the initial injury and for the duration of the repair process there will be increased nociceptive activity from the injured region. These afferent barrages cause, in turn, central changes in excitability mediated by positive feedback loops between spinal and supraspinal neurons and by the enhanced synaptic actions of certain neurotransmitters. Among these transmitters, attention has currently focused on the actions of NMDA receptors and neurokinins as putative mediators of the increases in central excitability induced by noxious stimuli. Conclusion. The overall mechanism combines the features of the classical 'pain pathway' with the dynamic plastic changes mediated by non-conventional neurotransmitters [REV NEUROL 2000; 30: 551-5].

**Key words.** Allodynia. Hyperalgesia. Nociception. Pain. Sensitization.

#### INTRODUCCIÓN

En este capítulo queremos ofrecer una breve revisión de la fisiología y fisiopatología del dolor, desde el punto de vista de la neurofisiología de los sistemas encargados de señalar y procesar la información relacionada con las lesiones tisulares. Nuestro objetivo es describir aquellas observaciones especialmente relevantes en este campo, así como ofrecer un punto de vista objetivo sobre las hipótesis e interpretaciones generadas por los datos experimentales obtenidos en las últimas décadas. Con ello, queremos ofrecer al lector la posibilidad de que interprete críticamente los métodos actuales de tratamiento del dolor.

#### ¿UN SOLO DOLOR O MUCHOS DOLORES?

La palabra dolor se utiliza para describir una variedad muy amplia de sensaciones desde la molestia de un pinchazo o de una pequeña quemadura a las sensaciones anormales de los síndromes neuropáticos. La mayor parte de las hipótesis y teorías pasadas y presentes sobre los mecanismos del dolor han tratado de explicar todas estas formas distintas del dolor como si se trataran de expresiones de un mismo sistema neurofisiológico. Quizá sea ésta la razón por la cual aún se discuten dos teorías opuestas y aparentemente irreconciliables sobre el dolor: la teoría de la especificidad y la teoría del patrón [1,2]. La primera propone que el dolor es siempre el resultado de la activación secuencial de una cadena de neuronas específicamente encargadas de transmitir impulsos sensoriales dolorosos. La segunda niega la existencia de elementos específicos y propone que el dolor es el resultado de la aparición de patrones espacio-temporales de impulsos nerviosos en neuronas y sistemas sensoriales inespecíficos. Sin embargo, la teoría de la especificidad no puede ofrecer explicaciones convincentes sobre estados dolorosos anormales, en

los que el dolor aparece como consecuencia de la activación de receptores de bajo umbral, y, del mismo modo, la teoría del patrón de impulsos ignora u obvia las numerosas pruebas experimentales que demuestran la existencia de nociceptores específicos en la periferia y en el sistema nervioso central.

En un intento de reconciliar estas dos posiciones y de ofrecer una visión moderna de los mecanismos del dolor, hemos propuesto [3] que los mecanismos neurofisiológicos de las diversas formas del dolor son distintos y que el dolor normal (nociceptivo) y anormal (neuropático) representan los dos extremos de un abanico de sensaciones integradas en el sistema nervioso central. En condiciones normales, se mantiene un equilibrio que determina una relación estrecha entre lesión y dolor. Sin embargo, oscilaciones en este sistema inducidas por descargas nociceptivas prolongadas producen alteraciones en este equilibrio que determinan variaciones en la intensidad y duración de las sensaciones dolorosas evocadas por un estímulo nocivo. Dichas alteraciones serían solamente temporales, ya que el sistema tiende a restaurar el equilibrio entre lesión y dolor, a no ser que las distorsiones del sistema nociceptivo sean tan intensas que induzcan alteraciones neurológicas, en cuyo caso la relación entre lesión y dolor se perdería totalmente.

Teniendo en cuenta este esquema general, hemos analizado los diferentes estados de las sensaciones dolorosas a lo largo de tres fases distintas a las que hemos adscrito mecanismos neurofisiológicos diferentes. El dolor de fase 1 es el producido por una lesión pequeña y breve; el dolor de fase 2 es el generado por lesiones más intensas o duraderas que producen lesiones tisulares y, por consiguiente, inflamación; y el dolor de fase 3 que es el producido por lesiones neurológicas que incluyen neuropatías periféricas o alteraciones centrales. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas fases, aunque progresivas, pueden coexistir en el mismo sujeto y que, por tanto, los sistemas nociceptivos que median estas fases también pueden aparecer simultáneamente.

El dolor de fase 1, es decir, el producido como consecuencia de un estímulo nocivo breve, señala la presencia potencial de una lesión y es una sensación necesaria para la supervivencia y bienestar del individuo. El mecanismo neurofisiológico de este tipo de dolor puede verse como una simple vía de transmisión central hacia el tálamo y la corteza con posibilidades de modulación sináptica en los núcleos centrales de relevo. La simplicidad de este

Recibido: 03.11.99. Aceptado: 19.11.99.

Catedrático de Fisiología. Departamento de Fisiología. Unidad de Neurobiología del Dolor (Unidad Asociada del CSIC). Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Fernando Cerveró. Departamento de Fisiología. Edificio de Medicina. Universidad de Alcalá. Campus Universitario. E-28871 Alcalá de Henares, Madrid. Fax: +34 918 854 807.

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

tipo de mecanismo refleja la correlación estrecha existente en el dolor de fase 1 entre los cursos temporales del estímulo nocivo y de la sensación dolorosa.

El dolor de fase 2 expresa la capacidad del sistema nociceptivo normal de responder a estímulos prolongados que producen lesión tisular e inician el proceso inflamatorio. Éstas son reacciones normales del organismo ante agresiones que causan daño y que requieren un proceso de curación y cicatrización. El mecanismo neurofisiológico de este tipo de dolor es, sin embargo, distinto del dolor de fase 1, ya que en esta nueva fase las respuestas del sistema nociceptivo experimentan dos cambios importantes. Por un lado, la presencia de factores tisulares liberados por el proceso inflamatorio causan una sensibilización de los nociceptores periféricos; ello produce una disminución de sus umbrales de excitación y un aumento de las descargas aferentes que, a su vez, evocan, a nivel central, un aumento de la excitabilidad de las neuronas nociceptivas y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación central. Estos cambios indican que el sistema nervioso ha alcanzado un nuevo nivel caracterizado por un aumento general de la excitabilidad central, como consecuencia de la estimulación nociva continuada y la aparición de una reacción inflamatoria. La consecuencia más importante de esta fase del dolor es la pérdida de la relación estrecha entre la intensidad del estímulo y la magnitud de la sensación, ya que el dolor de esta fase persiste en ausencia de nuevas estimulaciones. El dolor de fase 2 se caracteriza por sus componentes centrales, los cuales se ponen en marcha y se mantienen debido a la presencia de descargas aferentes persistentes.

Los dolores de la fase 3 corresponden a estados dolorosos anormales, se deben generalmente a lesiones de los nervios periféricos o del sistema nervioso central y se caracterizan por una falta casi total de relación entre lesión y dolor. Clínicamente, los dolores de las fases 1 y 2 son debidos a estímulos nocivos o a lesiones periféricas, mientras que los dolores de la fase 3 son síntomas de enfermedad neurológica y aparecen como dolores espontáneos, evocados por estímulos inocuos o dolores exagerados ante estímulos nocivos de baja intensidad. Obviamente, el sistema nociceptivo sensorial se comporta de un modo anormal en esta fase, ya sea por alteraciones intrínsecas de tipo central o por descargas anormales de origen periférico. El mecanismo específico de cada síndrome doloroso neuropático se debe a la combinación única de lesiones anatómicas o funcionales característicos de la lesión neurológica que lo origina. El dolor de fase 3 aparece sólo en una minoría de sujetos e incluso pueden darse factores genéticos o familiares, ya que pacientes con lesiones similares desarrollan síndromes dolorosos distintos.

Esta nueva visión de los mecanismos del dolor proporciona una síntesis de las dos teorías existentes hasta el momento, incorpora los elementos útiles de cada una y proporciona un marco conceptual para la interpretación de los procesos dolorosos. Nuestra propuesta ofrece también posibilidades de interpretación terapéutica ya que, al considerar al dolor como un proceso dinámico con distintas fases y evoluciones, es obvio que la intervención curativa debe encaminarse a la restauración del equilibrio entre la lesión y el dolor característico de los dolores de fase 1. Ello puede hacerse previniendo la aparición de los cambios centrales que caracterizan los dolores de las fases 2 y 3 o revirtiendo estas alteraciones.

## HIPERALGESIA Y ALODINIA

La hiperalgesia puede definirse como una desviación hacia la izquierda de la función que expresa la relación entre intensidad de estímulo y respuesta dolorosa. La hiperalgesia es un fenómeno

sensorial que aparece en individuos normales como consecuencia de las lesiones tisulares, pero puede también presentarse sin lesión originante como consecuencia de síndromes neuropáticos. El dolor visceral referido también se acompaña a menudo de sensaciones hiperalgésicas en la zona somática a la que el dolor se proyecta. La hiperalgesia proporciona al organismo un mecanismo protector añadido al del dolor, ya que contribuye a la prevención de estimulaciones añadidas en una zona lesionada y, al hacerlo así, estimula el proceso curativo y de cicatrización de la lesión originante.

La hiperalgesia producida por una lesión abarca dos zonas concéntricas: la zona de hiperalgesia primaria, que rodea inmediatamente a la lesión, y la zona de hiperalgesia secundaria, que se extiende más allá de la zona lesionada y abarca áreas no afectadas por la lesión originante. En la zona de hiperalgesia primaria, cualquier forma de estímulo de baja intensidad (térmico, mecánico, etc.) evoca sensaciones dolorosas, lo cual se debe a la sensibilización de los nociceptores que inervan el área lesionada. Por tanto, la hiperalgesia primaria puede interpretarse como un proceso puramente periférico, debido a un cambio en las propiedades fisiológicas de los nociceptores que inervan el tejido lesionado.

Sin embargo, esta interpretación no puede extenderse a los mecanismos de la hiperalgesia secundaria. Esta forma de hiperalgesia se caracteriza por un cambio en la modalidad sensorial evocada por activación de mecanorreceptores de bajo umbral y por un aumento de las sensaciones dolorosas evocadas por estímulos mecánicos de alta intensidad [4]. Ambas alteraciones producen, respectivamente, la sensación de dolor evocado por el tacto y el aumento de la sensibilidad a los estímulos mecánicos nocivos. Ninguna de estas dos alteraciones sensoriales puede atribuirse a mecanismos periféricos, sino a variaciones en el procesamiento central de las señales generadas en mecanorreceptores de bajo umbral (dolor evocado por el tacto) y de alto umbral (aumento de sensibilidad dolorosa mecánica). Estos cambios centrales están provocados por el aumento de actividad aferente proveniente de la zona de hiperalgesia primaria como consecuencia de la sensibilización de nociceptores periféricos.

Una de las alteraciones sensoriales de la hiperalgesia es el dolor evocado por el tacto, una sensación para cuya designación la *International Association for the Study of Pain* propuso utilizar el término 'alodinia', definido como 'dolor producido por un estímulo que normalmente no causa dolor'. Ello ha generado cierta confusión entre los términos hiperalgesia y alodinia, ya que ambos se han utilizado indistintamente para designar fenómenos similares. Sin embargo, con el uso, el término alodinia se ha reservado para calificar las sensaciones dolorosas que aparecen en pacientes con síndromes neuropáticos o cuando se sabe que el dolor es de origen central y producido por la activación de mecanorreceptores de bajo umbral. Por otra parte, el término hiperalgesia se utiliza para designar sensaciones evocadas por la activación de nociceptores sensibilizados en zonas de hiperalgesia primaria o las sensaciones de dolor aumentado a los estímulos nocivos observadas en pacientes con síndromes neuropáticos o como consecuencia de lesiones periféricas.

Independientemente de cuestiones de nomenclatura, la hiperalgesia y la alodinia son fenómenos de gran relevancia por dos motivos fundamentales: 1. Su aparición demuestra claramente que la sensación de dolor es un proceso dinámico, cuya intensidad y magnitud depende del historial de la zona afectada y no sólo del estímulo originante, y 2. La sensación de dolor evocado por el tacto (alodinia de tipo A- $\beta$ ) demuestra que el dolor puede producirse en sujetos normales por la activación de mecanorreceptores de bajo umbral, bien entendido que ello sólo ocurre cuando exista o haya existido una lesión periférica previa. Estas interpretaciones

tienen consecuencias importantes para el análisis y el tratamiento del dolor neuropático, ya que es muy posible que las manifestaciones de alodinia y dolor evocado por el tacto que caracterizan a los síndromes neuropáticos no sean más que expresiones fisiopatológicas del mecanismo normal de la hiperalgesia secundaria.

### **SENSIBILIZACIÓN E HIPERALGESIA PRIMARIA**

Si se aplican estímulos repetidos a la piel, tanto los nociceptores A- $\delta$  como los C desarrollan progresivamente una reducción de sus umbrales de excitación de modo que comienzan a responder a estímulos de baja intensidad. Esta propiedad, denominada sensibilización, causa el fenómeno conocido como hiperalgesia primaria, es decir, la aparición de una zona de hipersensibilidad dolorosa desarrollada en la zona que rodea inmediatamente a una herida cutánea [4].

La inmensa mayoría de los estudios experimentales sobre nociceptores periféricos se han realizado en animales normales, en los que se ha observado la respuesta de nociceptores, también normales, a estímulos nocivos. Sin embargo, en los últimos años se han venido desarrollando una serie de modelos animales en los que se han estudiado las respuestas funcionales de los nociceptores que inervan tejidos previamente dañados. Estos estudios están dirigidos a esclarecer los mecanismos por los cuales las propiedades funcionales de receptores sensoriales que inervan tejidos lesionados cambian al aplicar estímulos repetidos.

De estos estudios se han desprendido dos observaciones importantes: 1. Los nociceptores que inervan tejidos lesionados se encuentran sensibilizados de tal manera que estímulos de baja intensidad los activan fácilmente; como ya se ha indicado anteriormente, esta propiedad es la causante del fenómeno de la hiperalgesia primaria, y 2. Lesiones persistentes o que inducen inflamación tisular activan poblaciones de nociceptores de alto umbral que incluso previamente no respondían a estímulos nocivos, se trata de los llamados nociceptores silentes.

La segunda observación experimental indica que el organismo posee algunas fibras nociceptivas cuyo estímulo específico es fisiopatológico. Estos grupos de nociceptores se han descrito principalmente en las articulaciones inflamadas, en el uréter hipóxico y en órganos internos inflamados tales como la vejiga urinaria y el colon. Los nociceptores silentes representan un caso claro de sensibilización de los receptores nociceptivos que, de esta manera, son capaces de reducir el umbral de excitación desde niveles muy altos, sólo alcanzados fisiopatológicamente a niveles de activación mediante estímulos normales e inocuos.

### **NEURONAS NOCICEPTIVAS DE LA MÉDULA ESPINAL Y DEL NÚCLEO DEL TRIGÉMINO**

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal y del núcleo caudal del trigémino se encuentran situadas en la zona de terminación de las fibras aferentes conectadas con nociceptores, es decir, las láminas superficiales I y II y las profundas IV, V y VI, especialmente alrededor de la lámina V. Tradicionalmente, se han considerado dos grupos principales de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas: 1. Neuronas activadas por fibras aferentes de bajo umbral así como por aferencias nociceptivas (multirreceptoras o de la clase 2), y 2. Neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas (nocirreceptoras o de la clase 3) [5,6]. Las neuronas activadas exclusivamente por receptores sensoriales de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de la clase 1.

### **Neuronas de la clase 2**

La mayoría de estas neuronas se encuentran en las capas profundas del asta posterior, aunque se han descrito algunas en las zonas superficiales. Reciben aferencias excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales, y poseen campos receptores amplios. Este tipo de neuronas son incapaces de distinguir estímulos inocuos de estímulos nocivos y carecen de la capacidad de localización precisa de estímulos periféricos. Sin embargo, algunos autores han discutido la posibilidad de que las neuronas de la clase 2 participen en el proceso de discriminación sensorial mediante la extracción de patrones específicamente relacionados con estímulos nocivos. Por otra parte, las neuronas de la clase 2 codifican muy bien la intensidad de los estímulos y poseen características plásticas que las convierten en candidatas ideales para mediar los procesos de integración sensorial y de plasticidad entre distintas modalidades de sensación cutánea.

### **Neuronas de la clase 3**

La mayor parte de las neuronas de la clase 3 se encuentran en la lámina I aunque algunas se han descrito en la lámina V. Son neuronas que responden exclusivamente a la activación de aferencias nociceptivas, por lo cual se cree que desarrollan un papel importante en la señalización del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores pequeños y, por ello, también participan en los procesos de localización fina de estímulos periféricos nocivos. Una proporción importante de neuronas espinales de la clase 3 posee axones que proyectan a regiones supraespinales, especialmente al área parabraquial y al tálamo.

### **PLASTICIDAD DE LOS MECANISMOS ESPINALES NOCICEPTIVOS**

La estimulación nociva de la periferia altera las propiedades funcionales de los nociceptores que quedan sensibilizados a estímulos posteriores. Este tipo de estimulación continuada también cambia las propiedades de las neuronas espinales, que no sólo reflejan el aumento de actividad inducida en los nociceptores periféricos, sino que también contribuyen a generar alteraciones funcionales intrínsecas de las redes neuronales espinales. Estas alteraciones incluyen fenómenos tales como aumentos de tamaño de los campos receptores cutáneos, aumentos en la excitabilidad neuronal y pérdidas de la capacidad codificadora de impulsos nociceptivos. Estos cambios se agrupan bajo el nombre genérico de 'plasticidad neuronal' o 'sensibilización central', y se piensa que contribuyen directamente a las alteraciones sensoriales que aparecen como consecuencia de lesiones periféricas, tales como la hiperalgesia secundaria y el dolor evocado por el tacto en zonas alejadas de la lesión originante [4].

Se han descrito aumentos de tamaño de los campos receptores de neuronas espinales como consecuencia de lesiones cutáneas traumáticas o inflamatorias de origen mecánico, térmico y químico, tanto de la piel como de tejidos subcutáneos y viscerales. Paralelamente, se han observado aumentos en la excitabilidad de reflejos espinales, lo cual indica un incremento generalizado de la excitabilidad espinal. También se han observado cambios plásticos sugestivos de sensibilización central en neuronas del núcleo del trigémino como consecuencia de la estimulación nociva de estructuras faciales.

Sin embargo, conviene señalar que las consecuencias centrales de la estimulación nociva no son simplemente un aumento indiscriminado de la excitabilidad del sistema nervioso. El sistema nociceptivo retiene un alto grado de selectividad de forma que la sensibilización central se expresa preferentemente en algunas

neuronas nociceptivas, pero no en todas. Igualmente, los aumentos de excitabilidad central dependen crucialmente de la actividad aferente generada en los nociceptores periféricos, de modo que la hiperexcitabilidad disminuye, si bien con un curso temporal más largo, a medida que la actividad aferente decrece. Por ejemplo, la aplicación de estímulos intensos –pero que no producen daño tisular– altera fácilmente las propiedades funcionales de las neuronas nociceptivas de la clase 2, pero no las de las neuronas específicas de la clase 3, las cuales precisan estímulos que induzcan lesiones tisulares para alterar sus propiedades. En la médula espinal torácica, las neuronas convergentes que reciben aferencias tanto de la piel como de la vesícula biliar aumentan el tamaño de sus campos receptores cutáneos con la aplicación de estímulos nocivos biliares, pero no las neuronas vecinas que no poseen aferencias de la vesícula biliar. Es evidente que la expresión de cambios plásticos centrales es un proceso selectivo que depende de la presencia de aferencias periféricas altamente organizadas.

### MODULACIÓN ENDÓGENA DEL DOLOR

La percepción de las sensaciones dolorosas puede modificarse por numerosos procedimientos terapéuticos médicos y quirúrgicos, pero existen dos métodos totalmente naturales que pueden alterar profundamente, e incluso abolir, el dolor: 1. La aplicación de un estímulo doloroso aún más intenso en otro lugar del organismo, y 2. Niveles elevados de excitación psicógena y de estrés.

El hecho de que ‘el dolor inhibe al dolor’ se conoce de antiguo y se ha utilizado terapéuticamente a lo largo de los siglos. El mecanismo neurofisiológico que media este tipo de inhibición del dolor se conoce como DNIC (del inglés, *Diffuse Noxious Inhibitory Controls*). Por otro lado, niveles elevados de excitación psicógena y de estrés, por ejemplo durante la práctica de deportes competitivos o en casos de lucha y combate, modifican la percepción del dolor a tal extremo que es posible padecer lesiones traumáticas intensas sin percibir sensación dolorosa alguna. Este tipo de modulación endógena del dolor se expresa mediante mecanismos que ya aparecen a niveles muy elementales de la integración nociceptiva, incluso en la médula espinal. Los mecanismos medulares de modulación incluyen tanto aquellos que tienden a inhibir la transmisión de impulsos nociceptivos (inhibición descendente) como a los que tienden a amplificar e incrementar el dolor (excitación descendente). Las circunstancias individuales y sociales del sujeto determinan cuál de estos dos mecanismos prevalece y ello, a su vez, decide si la sensación dolorosa se reduce, para facilitar la huida, o se aumenta, para facilitar la curación.

#### *Inhibición supraespinal de la transmisión dolorosa*

Durante los últimos veinte años se han publicado gran cantidad de estudios que demuestran la existencia de mecanismos supraespinales de control y modulación de la transmisión de impulsos nociceptivos a través de la médula espinal. Muchos de estos estudios también describen la efectividad de la estimulación eléctrica de estas áreas supraespinales, especialmente la sustancia gris periacueductal y los núcleos del rafe, en la reducción del umbral al dolor en animales despiertos [1,6]. La opinión más compartida es

que existe un mecanismo de inhibición descendente que se origina en la sustancia gris periacueductal, establece un relevo en los núcleos del rafe y termina en el asta posterior de la médula espinal inhibiendo la actividad de las neuronas nociceptivas medulares. Dicho sistema utiliza una serie de transmisores químicos, que incluyen serotonina y opiáceos endógenos, cuyas funciones se tratan con detalle en otros capítulos de este libro.

Otra forma bien conocida de inhibición descendente es la llamada inhibición tónica, que se pone de manifiesto en experimentos electrofisiológicos mediante el bloqueo reversible de la médula espinal, mientras se registran las descargas de neuronas nociceptivas situadas caudalmente al punto de bloqueo. Es importante señalar que las zonas supraespinales en donde se originan las inhibiciones fásicas y las tónicas no coinciden, por lo que se asume que ambos tipos de inhibición son expresiones de mecanismos funcionales distintos. De hecho, estas formas de inhibición descendente afectan a casi todas las formas de transmisión sensorial y no sólo a la nociceptiva; por ello, se piensa que representan un mecanismo general de control sensorial no específicamente relacionado con las sensaciones dolorosas.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el sistema de inhibición conocido como DNIC proporciona una base neurofisiológica a la observación habitual de que el dolor inhibe al dolor. Estímulos nocivos aplicados a distintas zonas del organismo inhiben las respuestas de las neuronas nociceptivas de la médula espinal que reciben aferencias de puntos diferentes. Se trata de un sistema difuso, no organizado somatotópicamente, que se activa de modo general, actúa preferentemente sobre las neuronas de la clase 2 y en el que la magnitud de la inhibición depende de la intensidad del estímulo doloroso remoto. Las vías espinales que median el componente ascendente de este sistema cursan en el cuadrante anterolateral de la médula, mientras las que median el componente descendente se encuentran en el funículo dorsolateral.

#### *Excitación descendente*

El control supraespinal de la transmisión de impulsos nociceptivos a través de la médula espinal no sólo tiene componentes inhibidores, sino también excitadores. Se ha demostrado que algunas neuronas nociceptivas de la médula espinal se excitan mediante la estimulación eléctrica de áreas supraespinales y, asimismo, se ha descrito la existencia de excitación tónica descendente similar a la inhibición tónica anteriormente descrita [1,5]. Esta forma de excitación descendente actúa aumentando la excitabilidad de neuronas espinales mediante lazo de retroalimentación positiva entre la médula y el bulbo raquídeo que mantienen la actividad de las vías nociceptivas más allá del tiempo de aplicación del estímulo periférico.

La excitación descendente media los aumentos duraderos de excitación central que se observan después de la aplicación de estímulos nocivos. Estos aumentos de excitabilidad central se expresan como incrementos de sensaciones dolorosas, de hiperreflexia espinal y de actividad vegetativa. En general, el control descendente de las sensaciones dolorosas incluye elementos de inhibición y de excitación, cuyo balance final determina la magnitud y duración de las sensaciones dolorosas evocadas por un estímulo nocivo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Willis WD Jr. The pain system. Basel: Karger; 1985. p. 1-346.
2. Bonica JJ. The management of pain. 2 ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990. p. 1-2120.
3. Cerveró F, Laird JMA. One pain or many pains?: a new look at pain mechanisms. NIPS 1991; 6: 268-73.
4. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. Prog Neurobiol 1992; 38: 397-421.
5. Cerveró F. Neurophysiological aspects of pain and pain therapy. In Swerdlow M, ed. The therapy of pain. 2 ed. Lancaster: MTP Press; 1986. p. 1-29.
6. Willis, WD Jr, Coggeshall RE. Sensory mechanisms of the spinal cord. 2 ed. New York: Plenum Press; 1991. p. 1-575.

## NEUROBIOLOGÍA DEL DOLOR

**Resumen.** Introducción y desarrollo. Las lesiones de la piel o de los órganos internos producen descargas en las fibras aferentes nociceptivas que inervan la zona dañada y, como consecuencia del proceso inflamatorio subsiguiente, sensibilizan las terminaciones nociceptivas. La actividad de los nociceptores sensibilizados produce dos alteraciones diferentes de la sensibilidad dolorosa: 1. Un cambio en la modalidad de las sensaciones evocadas por la activación de los mecanorreceptores de bajo umbral, que cambia de tacto a dolor (alodinia), y 2. Un aumento en la magnitud de las sensaciones dolorosas evocadas por los nociceptores mecanosensibles (hiperalgesia). La alodinia y la hiperalgesia demuestran la naturaleza dinámica de la sensación dolorosa, cuya presencia e intensidad dependen de la historia inmediata de las zonas afectadas y no sólo de la intensidad del estímulo. Mientras dure la lesión inicial y el proceso de reparación de la misma, existirá una actividad aumentada en los nociceptores que inervan esta zona. Estos aumentos de actividad nerviosa causan a su vez cambios centrales de excitabilidad como consecuencia de lazo de retroalimentación positiva entre la médula espinal y regiones supraespinales y de las acciones celulares de algunos neurotransmisores. Entre los posibles candidatos se han estudiado las acciones de los receptores NMDA y de las neuroquininas como mediadores de los aumentos centrales de excitabilidad inducidas por estimulaciones nocivas. Conclusión. En su conjunto, el procesamiento central de la información nociceptiva combina los elementos clásicos de la vía nerviosa del dolor con la plasticidad dinámica característica de las acciones de los neurotransmisores no convencionales [REV NEUROL 2000; 30: 551-5].

**Palabras clave.** Alodinia. Dolor. Hiperalgesia. Nocicepción. Sensibilización.

## NEUROBIOLOGIA DA DOR

**Resumo.** Introdução e desenvolvimento. As lesões da pele ou dos órgãos internos produzem descargas nas fibras aferentes nociceptivas que enervam a zona lesionada e, como consequência do processo inflamatório subsequente, sensibilizam as terminações nociceptivas. A actividade dos nociceptores sensibilizados produz duas alterações diferentes na sensibilidade dolorosa: 1. Uma mudança na modalidade das sensações evocadas pela activação dos mecanorreceptores de baixo limiar, que varia do tacto à dor (alodínia), e 2. Um aumento no grau das sensações dolorosas evocadas pelos nociceptores mecanosensíveis (hiperalgesia). A alodínia e a hiperalgesia demonstram a natureza dinâmica da sensação dolorosa cuja presença e intensidade dependem da história imediata das zonas envolvidas e não só da intensidade do estímulo. Enquanto permaneça a lesão inicial e o processo de reparação da mesma, haverá uma actividade aumentada dos nociceptores que enervam esta zona. Estes aumentos de actividade nervosa, provocam, por sua vez, alterações centrais da excitabilidade como consequência dos laços de retroalimentação positiva entre a espinal-medula e zonas supra-espinais e das acções celulares de alguns neurotransmisores. Entre os possíveis candidatos, estudaram-se as acções dos receptores NMDA e das neuro-quininas como mediadores dos aumentos centrais de excitabilidade induzida por estimulações nocivas. Conclusão. No seu conjunto, o processamento central da informação nociceptiva combina os elementos clássicos da via nervosa da dor com a plasticidade dinâmica característica da acções dos neurotransmisores não convencionais [REV NEUROL 2000; 30: 551-5].

**Palavras chave.** Alodínia. Dor. Hiperalgesia. Nocicepção. Sensibilização.