

# Percepción del dolor y mecanismos de tratamiento

Mariana González, Federico Davoine

mariana.s.gonzalez99@gmail.com, fdavoine@fing.edu.uy

**Resumen**—El presente documento es una revisión bibliográfica sobre la percepción del dolor, sus alteraciones y mecanismos de tratamiento. Destaca el concepto de dolor como una interpretación subjetiva de un estímulo nocivo y no una consecuencia directa de éste. Se abordan algunas alteraciones como el *dolor referido*, y la sensibilización por daños en el tejido, y también mecanismos de modulación de la percepción del dolor como el TENS y la morfina. Aprendiendo sobre este complejo circuito de generación y transmisión de información nociceptiva lograremos entender situaciones de la vida cotidiana como la magia de la morfina y el paracetamol en la inhibición del dolor.

**Palabras clave**—Dolor, Nociceptores, Lesiones, Hiperalgnesia, Opioides, TENS

## I. INTRODUCCIÓN

La palabra dolor nos despierta recuerdos y sensaciones propias de nuestras experiencias. Un término que forma parte de nuestra vida cotidiana para el cual sabemos que existen mecanismos que lo alivian pero hasta ahora, son eventos casi mágicos. El presente documento es una reseña bibliográfica que busca exponer qué es el dolor, cómo los percibimos, cuáles son algunas de sus alteraciones y cómo funcionan algunos de sus mecanismos de tratamiento. La reseña se encuentra directamente motivada por la curiosidad de entender este concepto popular. Comprendiendo el circuito de percepción del dolor responderemos incógnitas como por qué sacudir una mano después de golpearnos nos alivia, o cómo hacen los fármacos como el paracetamol o la morfina para aliviarnos

## II. METODOLOGÍA

La metodología implementada para la elaboración del presente documento es la revisión bibliográfica. Particularmente, se ha realizado el análisis de material disponible sobre la percepción del dolor, algunas de sus alteraciones y las bases de sus mecanismos de tratamiento. Se destaca como principal fuente bibliográfica el libro *Pinciples of neural science*, sexta edición [1]

## III. CONCEPTOS PRELIMINARES

### III-A. Dolor

Conforme con la Asociación Internacional para el estudio del dolor, IASP por sus siglas en inglés [2], el dolor es una sensación y experiencia emocional desagradable asociada al daño actual o potencial de un tejido, o que se describe en términos éste. Particularmente, el dolor no es una expresión directa de un estímulo nocivo, sino del resultado del procesamiento de la información generada a partir de éste. [3]

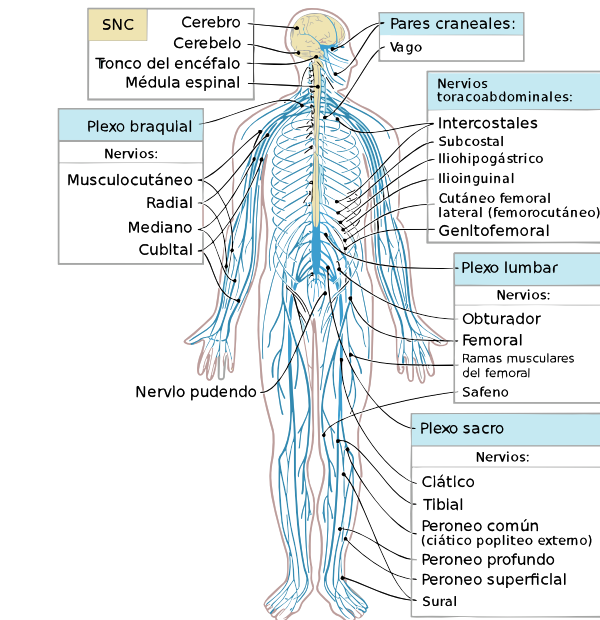


Figura 1. Sistema nervioso. SNC en color amarillo y SNP en color azul. Imagen tomada de [4]

La percepción del dolor es puramente subjetiva y está influenciada por diversos factores. Un mismo estímulo podrá inducir respuestas diferentes sobre el mismo individuo en diferentes condiciones. Por ejemplo, al presionar la mano de una persona cerca de un lugar donde tiene una lastimadura hará que perciba mayor dolor que si se aplica la misma presión sobre un tejido sano.

La percepción del dolor juega un rol asociado a la protección. Nos alerta ante actuales o potenciales lesiones con el fin de lograr la evasión o la búsqueda de tratamiento. Es una acción primitiva con una fuerte carga emocional.

Podemos clasificar el dolor tres tipos: (i) agudo, (ii) persistente y (iii) crónico. El primero se presenta con mucha intensidad durante un tiempo relativamente corto. El segundo lo hace durante lapsos de tiempo mayores, generando que el individuo sienta la necesidad de buscar un tratamiento. Finalmente, el dolor crónico, como menciona la bibliografía, no tiene una acción inmediata del individuo, “it only makes patients miserable” [3].

### III-B. Sistema Nervioso

Sistema conformado por neuronas y células gliales, especializadas en la conducción de señales eléctricas. Las neuronas se encargan de recibir, procesar y transmitir información. Particularmente se caracterizan por tener una clara dirección de propagación de la información (ingresa por las dendritas, llega al soma donde es procesada y la respuesta generada es conducida por el axón- Figura 4.b). Las células gliales actúan complementando la función de las neuronas.[5]

El sistema nervioso se encarga de regular el medio interno (mantener homeostasis) y ayudar al organismo a sobrevivir y reproducirse. [1]

Podemos distinguir entre el *Sistema Nervioso Central (SNC)* y el *Sistema Nervioso Periférico (SNP)* (Figura 1). El SNC, compuesto por el encéfalo y la médula espinal, se encarga de integrar y procesar la información sensorial para generar respuestas adecuadas, así como también de generar nuestros sentimientos, emociones y recuerdos [6]. El SNP cumple la función de conectar el SNC con el resto del cuerpo [7].

### III-C. Sensibilización central

Se caracteriza por una percepción alterada de estímulos nocivos causada por una amplificación de las señales neurales dentro del SNC. Es una causa de hiperalgesia. [8]

### III-D. Hiperalgesia

Es una condición caracterizada por una extrema sensibilidad al dolor. [9]

### III-E. Nociceptores

Los nociceptores son receptores sensoriales a estímulos que lesionan los tejidos o que tienen el potencial para hacerlo. [10]. Se encuentran en las terminales descubiertas de axones tipo  $A\gamma$ ,  $A\beta$  y C, pertenecientes a células sensoriales, conocidas también como aferentes primarias, cuyos somas se encuentran en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal (Figura 2.b). Los axones  $A\gamma$  son de diámetro pequeño y  $A\beta$  de diámetro grande, ambos caracterizados por ser mielinizados y tener una alta velocidad de conducción de señales eléctricas (entre  $5-30 \frac{m}{s}$ ). Los axones tipo C son desmielinizados y conducen señales eléctricas a aproximadamente  $1 \frac{m}{s}$ .

Se distinguen cuatro tipos de nociceptores: (i) térmicos, (ii) mecánicos, (iii) polimodales y (iv) silenciosos. Ante un estímulo nocivo éstos podrán activarse individual o simultáneamente.[3]

Los *nociceptores térmicos* son activados por la exposición a temperaturas extremas, en general superiores a  $45^{\circ}\text{C}$  e inferiores a  $5^{\circ}\text{C}$ . Se encuentran en las terminaciones de los axones tipo  $A\gamma$  y C (Figura 3.a).

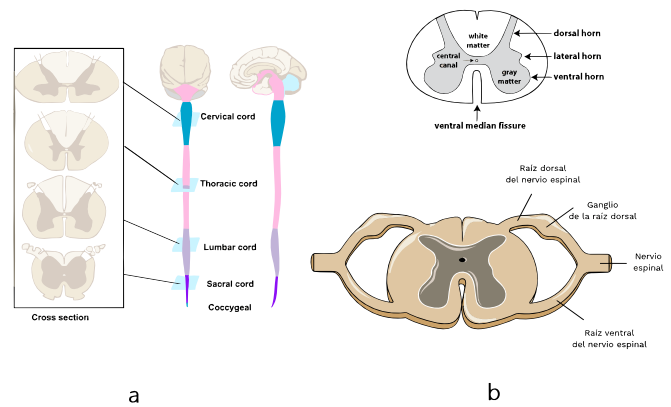


Figura 2. Ubicación asta dorsal médula espinal.a) Muestra SNC y cómo se obtienen los cortes transversales de la médula. Permite ver ubicación espacial. b) Ubica el cuerno dorsal y ganglio de la raíz dorsal de la médula en un corte transversal de la misma. Figura adaptada de [11] y [12]

Los *nociceptores mecánicos* se activan por la aplicación de presiones intensas sobre la piel. Se encuentran en las terminaciones de axones tipo  $A\gamma$ .

Los *nociceptores polimodales* se activan por estímulos intensos de tipo mecánico, térmico o químico. Están principalmente en las terminaciones de axones tipo C.

Los *nociceptores silenciosos* se encuentran en las terminaciones de axones tipo  $A\beta$  en contacto con las vísceras. Usualmente no se activan por estímulos nocivos. Sin embargo, la presencia de inflamaciones y/o agentes químicos reduce su umbral de activación, y ante tal evento se presume que contribuyen al padecimiento de hiperalgesia y sensibilización central, ambas características del dolor crónico.

En este documento nos centraremos en los nociceptores térmicos, mecánicos y polimodales.

Un punto a destacar es que las características de los axones de las células sensoriales son las que definen luego lo que conocemos como “dolor primario” y “dolor secundario”. El primero es conducido por axones tipo A y el segundo por axones tipo C. Un ejemplo es cuando nos golpeamos con una herramienta: primero sentimos un dolor intenso (que se propagó rápidamente) y luego uno de menor intensidad pero mayor duración (Figura 3.b).

Un dato curioso sobre la activación de los nociceptores explica por qué cuando comemos picante sentimos calor. Esto se debe a que los nociceptores térmicos tienen un receptor (canal iónico) llamado TRPV1 (TRP: transient reception potencial) cuyo umbral de activación son  $45^{\circ}\text{C}$ , pero que también es activado en presencia de capsaicina (ingrediente presente en los picantes como el chile).

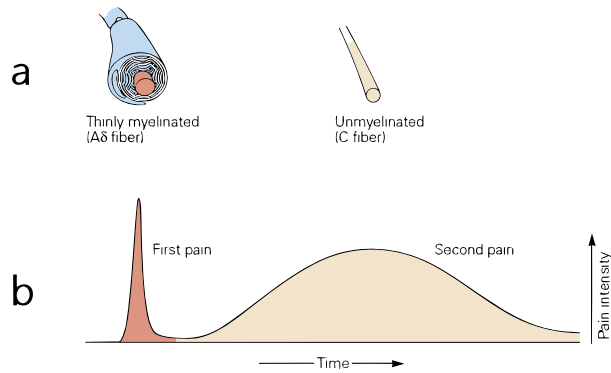


Figura 3. a) A la izquierda: axón tipo  $A\gamma$ , de diámetro pequeño, mielinizado, en cuyas terminaciones descubiertas encontraremos a los nociceptores. A la derecha: axón tipo C, desmielinizado, en cuyas terminaciones, por defecto descubiertas, estarán los nociceptores. b) Dolor primario y secundario. Bosquejo de su intensidad y propagación en el tiempo. El dolor primario es transportado por axones  $A\gamma$  que conducen información proveniente de nociceptores térmicos y mecánicos. El dolor secundario es transportado por axones tipo C que transportan información de nociceptores polimodales. Figura tomada de [3].

IV. CIRCUITO PERCEPCIÓN DEL DOLOR

El circuito de transmisión del dolor involucra neuronas sensoriales pertenecientes al SNP, cuyas terminaciones del axón aferente (“dendritas”) están en contacto con los tejidos cutáneos e internos, y también involucra al SNC, que es donde se proyectarán las neuronas sensoriales.

La existencia de un estímulo actual o potencialmente nocivo genera la activación de nociceptores térmicos, mecánicos y/o polimodales de las neuronas sensoriales. Al activarse, éstos convierten la energía mecánica, térmica o química transmitida por el estímulo en un potencial de acción depolarizante, que luego se transmitirá por el axón aferente de la célula sensorial pseudo-unipolar (Figura 4.a) hasta llegar a la dendrita de una célula de proyección de tipo multipolar (Figura 4.b) ubicada en el asta dorsal de la médula espinal (Figura 2.b). De forma general, la información continuará su camino hacia regiones como el tálamo.

La proyección de las neuronas sensoriales sobre las de la médula espinal se hace a través de sinápsis química. Particularmente, las neuronas sensoriales utilizan dos neurotransmisores principales para activar las de la médula espinal: glutamato y neuropéptidos. El glutamato es el principal neurotransmisor utilizado. Los neuropéptidos son proteínas pequeñas o polipéptidos (conjunto de moléculas que se combinan para formar proteínas) que se utilizan de forma complementaria para modular la actividad de las neuronas de proyección. [13].

Gracias a que los diferentes neurotransmisores son almacenados en vesículas separadas (Figura 5), su liberación es realizada de manera selectiva. Esto es lo que permite

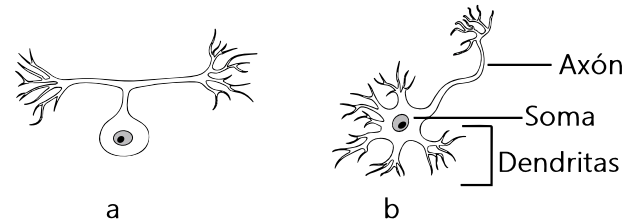


Figura 4. Morfología neuronas. a) Neuronas pseudo-unipolares. Es la morfología de las células sensoriales encargadas de la transmisión de información fisiológica desde la periferia del cuerpo. Tienen un axón que emerge del soma y se divide para extenderse amplias distancias. b) Neuronas multipolares: Tienen un axón que puede ramificarse y dos o más dendritas que le permiten comunicarse con más de una neurona. Es la morfología de las células de proyección presentes en la médula espinal

regular las propiedades de disparo de las neuronas de la médula.

Los aferentes primarios de neuronas que transmiten diferentes modalidades sensoriales terminan en diferentes láminas de la médula espinal (Figura 6). A continuación describiré qué información llega a cada lámina de la médula y hacia dónde se dirige desde allí.

En la lámina I de la médula espinal podemos encontrar tres grupos de neuronas de proyección: (i) *nociceptive specific neurons* que responden selectivamente a estímulos nocivos, cuyas respuestas serán transportadas por axones tipo  $A\gamma$  y C. (ii) Neuronas que reciben información de fibras tipo C generada por estímulos vinculados al frío. (iii) *wide dynamic range neurons* que responden de forma gradual a estímulos mecánicos inocuos y nocivos.

La lámina II contiene interneuronas locales (proyectan dentro de la médula), algunas excitatorias y otras inhibitorias, de las cuales algunas responden a estímulos de dolor y otras de picazón.

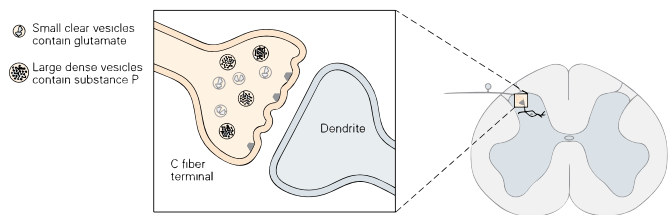


Figura 5. Terminales sinápticas entre un axón tipo C perteneciente a una célula sensorial y la dendrita de la célula de proyección. El glutamato y los neuropéptidos se almacenan en vesículas separadas dentro de la terminal presináptica.

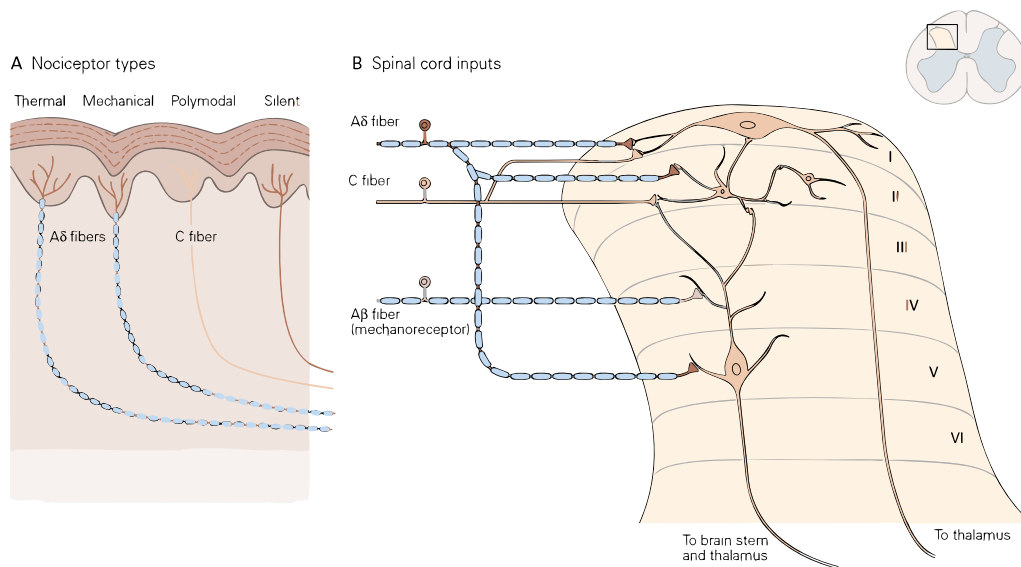


Figura 6. Distribución axones neuronas sensoriales. A) Tipos de nociceptores y axones. B) Distribución de entradas en la médula espinal. La lámina I es la que está más cerca de la cabeza.

En las láminas III y IV se encuentran interneuronas y neuronas de proyección supraespinal. Muchas de ellas reciben información proveniente de axones tipo  $A\beta$ , de diámetro grande, que responden a estímulos cutáneos inocuos como el movimiento de pelo.

La lámina V contiene neuronas que responden a una amplia variedad de estímulos nocivos. Reciben entradas directas de fibras  $A\gamma$  y  $A\beta$ , pero como también se extienden dentro de la lámina II, reciben entradas de fibras tipo C. Además, reciben entradas de aferentes primarias ubicadas en tejidos viscerales.

En la lámina VI las neuronas reciben información de fibras aferentes de diámetro largo que inervan músculos y articulaciones. Dado que éstas se activan por movimientos inocuos, no contribuyen a la transmisión de eventos nocivos.

Finalmente, en las láminas VII y VIII de la médula hay una gran cantidad de neuronas que reciben información de diversos estímulos nocivos. Particularmente, las neuronas de la lámina VII reciben estímulos provenientes de diferentes regiones del cuerpo, lo que influye a la percepción difusa del dolor.

Hay cuatro vías principales de transmisión ascendente de información nociceptiva desde la médula espinal al encéfalo: (i) espinotalámica, (ii) espinoreticular, (iii) espinohipotálamica y (iv) espinobraquial.

El *tracto espinotalámico* comprende los axones de las neuronas de proyección *nociceptive specific*, termosensibles y *wide dynamic range* pertenecientes a las láminas I y V a VII. Estos cruzan la línea media de la médula espinal y ascienden por la materia blanca anterolateral hasta el tálamo (Figura 7).

La información transmitida favorece la definición del origen del dolor por provenir principalmente de neuronas que tienen campos de recepción pequeños y unilaterales.

El *tracto espinoreticular* contiene los axones de las láminas VII y VIII. Éste asciende por el cuadrante anterolateral junto con axones del tracto espinotalámico (Figura 7), terminando tanto en la formación reticular (Figura 8) como en el tálamo (Figura 7). Esta información causa la pérdida de resolución en la definición del origen del dolor, traduciéndose en una percepción difusa porque las neuronas que la aportan tienen campos receptivos grandes y bilaterales.

El *tracto espinobraquial* contiene axones de neuronas de proyección de las láminas I y V. La información transmitida a través de este tracto contribuye al componente afectivo del dolor. Proyecta sobre el núcleo parabraquial a la altura del puente de varolio (Figura 9) a donde llega a través de la parte anterolateral de la médula espinal (como los del tracto espinotalámico). Las neuronas del núcleo parabraquial proyectan sobre las amígdalas, un núcleo crítico del sistema límbico que controla los estados emocionales. Desde las amígdalas se proyecta sobre la corteza cingulada anterior y la insular (Figura 7). Además este tracto tiene extensiones paralelas que proyectan sobre el mesencéfalo y la sustancia gris periacueductal.

El *tracto espinohipotálamico* contiene los axones de las láminas I, V, VII y VIII. Este proyecta sobre el hipotálamo. Influye sobre el control autónomo que regula las respuestas neuroendócrinas y cardiovasculares involucradas en los síndromes del dolor.

El tálamo posee varios núcleos relé que participan en el

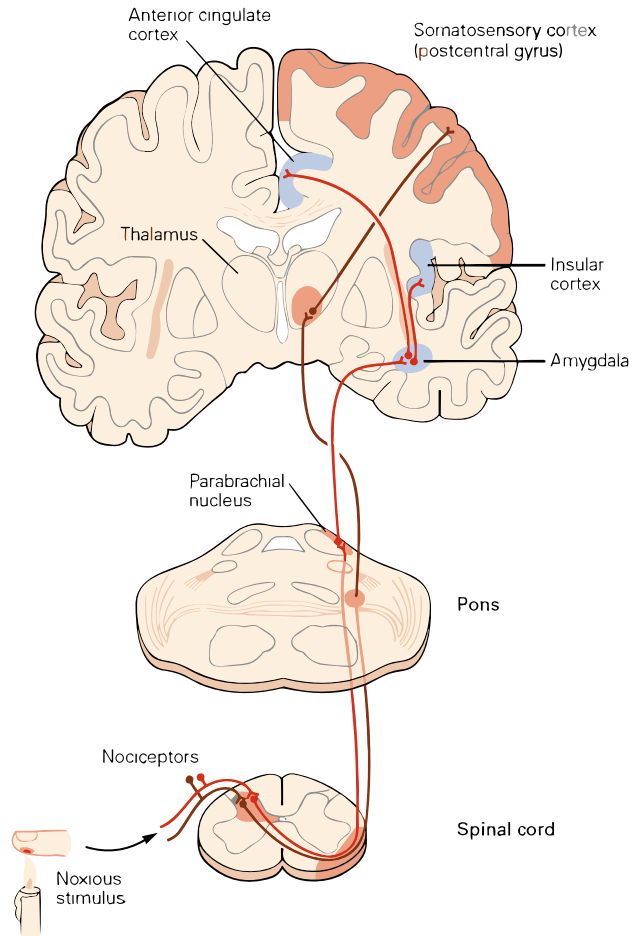


Figura 7. Vías de transmisión ascendente de información nociceptiva desde la médula espinal al encéfalo. Tracto espinotalámico (marrón). Tracto espinobraquial (rojo). Sobre el Puente de Varolio (Pons) marca con un punto anaranjado la proyección de la formación reticular. Figura tomada de [3].

procesamiento central de la información nociceptiva. Los dos principales son el lateral y medial.

El grupo lateral procesa información para determinar la ubicación precisa del estímulo nocivo porque las neuronas que le aportan la información tienen campos de recepción pequeños.

Las principales entradas del grupo medial provienen de las laminas VII y VIII de la médula espinal. Muchas neuronas de este grupo proyectan sobre diversas regiones del sistema límbico (encargado de regular las emociones), incluyendo la corteza singular anterior.

La formación reticular también funciona como relé. Recibe información, la procesa y la proyecta hacia diferentes áreas del sistema nervioso. Particularmente, cumple la función de modular la sensibilidad somática y visceral.[14]

La corteza insular recibe información del tálamo y la amígdala. Sus neuronas procesan información sobre el estado

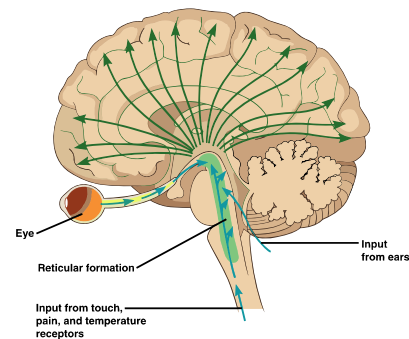


Figura 8. Formación reticular. Figura tomada de [14].

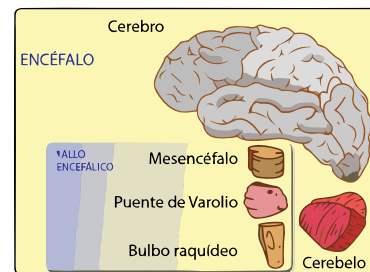


Figura 9. Ubicación Puente de Varolio en el tallo encefálico. Figura tomada de [15]

del cuerpo y contribuyen a la generación de respuestas al dolor. Es un área donde se integran los componentes afectivos, cognitivos y sensoriales del dolor.

La corteza cíngula anterior, por ser parte del sistema límbico, realiza un procesamiento del estado emocional asociado al dolor. [3]

## V. ALTERACIONES DE LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR

### V-A. Dolor referido

Es una alteración propia de la forma del circuito de percepción del dolor.

Por el hecho de converger en una misma lámina de la médula espinal, información proveniente de regiones diferentes del cuerpo, tiene lugar el fenómeno conocido como *dolor referido*. Un ejemplo es cuando los pacientes con infarto al miocardio reportan dolor en el brazo izquierdo y/o en el pecho. En la lámina V converge información nociceptiva proveniente de las vísceras y del tejido superficial por lo tanto, el cerebro no es capaz de distinguir el origen de la información. Particularmente, opta por definirlo como somático por ser el que se presenta con mayor frecuencia. Anatómicamente, se da este suceso porque los axones de las neuronas sensoriales se ramifican e inervan tanto la tejido superficial como las vísceras (Figura 10).



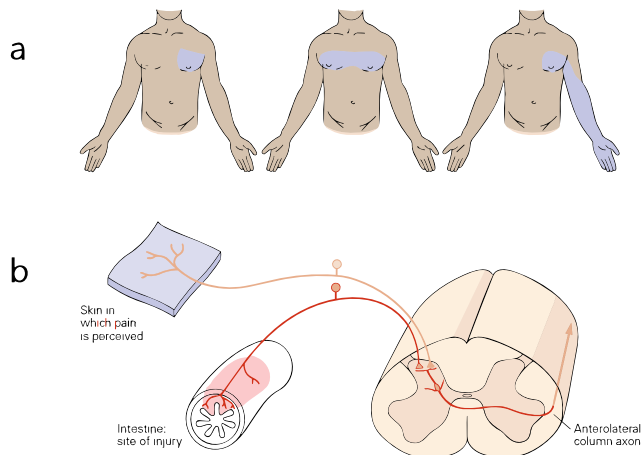


Figura 10. a) Tejidos donde es percibido el dolor asociado a un infarto al miocardio. b) Convergencia de información nociceptiva visceral y somática.

V-B. Mutación gen SCN9A

Los nociceptores expresan canales de sodio, dentro de los que podemos destacar el Nav1.7 (canal controlado por voltaje), el cual influye en la percepción del dolor en humanos. Las personas que tienen mutaciones en el gen SCN9A pueden ser insensibles al dolor o experimentar hiperexcitabilidad de los nociceptores. En el primer caso son insensibles al dolor, pero presentan respuestas sensoriales normales relacionadas al tacto, temperatura, propiocepción (sentido asociado a la capacidad de localizar nuestro cuerpo [16]), cosquillas y presión. En el otro extremo sufre hiperexcitabilidad de los nociceptores, lo que conduce a una condición llamada eritromelalgia, en donde experimentan un dolor ardiente y continuo de las extremidades, acompañado de un enrojecimiento profundo (vasodilatación).

V-C. Lesiones en la piel

Cuando el tejido periférico está dañado resulta en una hiperalgesia. Esta condición se da por una sensibilización de los nociceptores comandada por la liberación de sustancias desde las células dañadas que se encuentran acumuladas en la región de la lesión. Particularmente, la combinación de las sustancias liberadas, colabora a la disminución del umbral de activación de los nociceptores (Figura 11).

Ante una lesión, los mastocitos liberan histamina, la cual activa los nociceptores polimodales. Bajo condiciones de inflamación se libera anandamina, que activa los canales TRPV1, desencadenando el dolor asociado a la inflamación. Las células endoteliales y plaquetas dañadas liberan ATP, serotonina y acetilcolina que influyen indirectamente sobre la sensibilización de los nociceptores porque desencadenan la liberación de agentes químicos como prostaglandina y bradicina. La

bradicina, no sólo activa nociceptores de aferentes primarias con axones tipo  $A\gamma$  y C, sino que también incrementa la síntesis y liberación de prostaglandina. La prostaglandina no activa directamente a los nociceptores sino que favorece su sensibilización. También aumenta la liberación de péptidos en los aferentes primarios y la conductancia de los canales de calcio en las fibras C, lo que favorece la transmisión de señales nociceptivas. [17]

V-D. Asimbolía del dolor

Pacientes con lesiones en la corteza insular sufren el síndrome llamado “asimbolía del dolor”. Pueden percibir estímulos nocivos como dolorosos y son capaces de distinguir su intensidad, pero no son capaces de generar respuestas emocionales adecuadas al dolor percibido.

VI. TEORÍA DE CONTROL DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR

Muchas neuronas del asta dorsal de la medula espinal reciben entradas tanto de neuronas nociceptivas como no nociceptivas. En 1960s Ronald Melzack y Patrick Wall propusieron una teoría sobre la regulación de la transmisión del dolor a partir de la actividad de los aferentes nociceptivos y no nociceptivos. [3]

La teoría se contruye sobre el concepto de que las fibras de bajo umbral de activación (no-nociceptivas) tiene la capacidad de modular el dolor percibido. Su hipótesis se explica a partir de un circuito de interacción entre las neuronas de proyección, las neuronas sensoriales nociceptivas (axones tipo C) y no nociceptivas (axones tipo  $A\beta$ ), y las interneuronas inhibitoras (Figura 12). Las neuronas de proyección son excitadas por las fibras nociceptivas y no nociceptivas (C y  $A\beta$ ) e inhibidas por interneuronas ubicadas en la superficie del asta dorsal de la médula espinal. La acción de estas últimas está modulada por las fibras C y  $A\beta$  que excitan a la neurona de proyección. Las fibras C indirectamente inhiben a las interneuronas, lo que genera un incremento de la actividad de las neuronas de proyección (“opening the gate”). Las fibras  $A\beta$  excitan a las interneuronas, por lo que suprimen la salida de las neuronas de proyección (“closing the gate”).

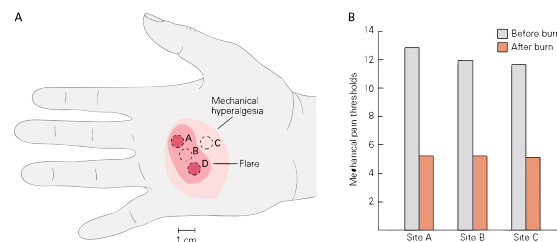


Figura 11. A) Se mide umbral de sensibilidad a estímulo mecánico nocivo en los puntos A, B y C, antes y luego de las quemaduras en los puntos A y D. Se muestran área de hiperalgesia post-quemadura. B) Umbral de sensibilidad a estímulo nocivo antes y después de la quemadura. Muestra disminución notoria tanto en el lugar del daño como en su entorno.

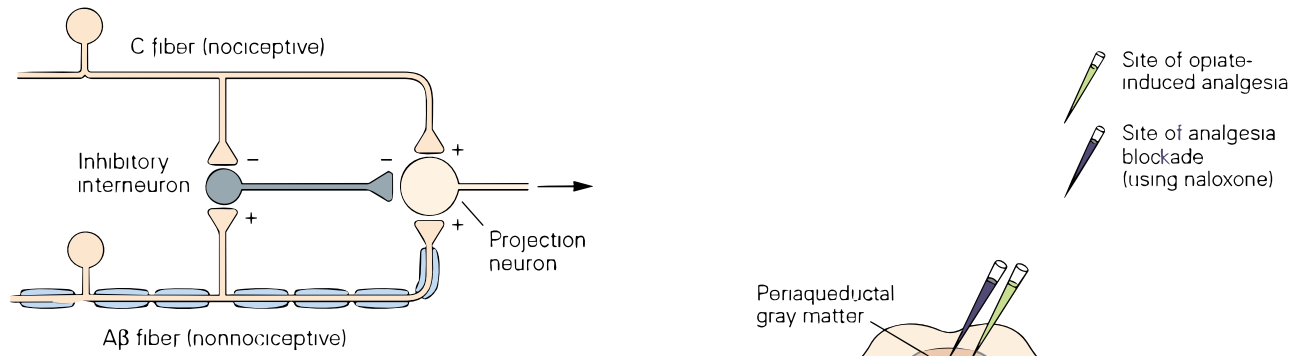


Figura 12. Teoría control transmisión del dolor. Las neuronas de proyección del dolor del asta dorsal de la médula espinal son excitadas por aferentes primarias nociceptivas y no-nociceptivas, e inhibidas por interneuronas moduladas por los mismos aferentes primarios. Figura tomada de [3]

Esta teoría favoreció el desarrollo de diversas técnicas de tratamiento del dolor, como la estimulación transcutánea (TENS por sus siglas en inglés).

Un dato curioso es que permite explicar por qué sacudir la mano luego de pegarnos con un martillo nos genera alivio. Esto es porque el movimiento voluntario activa las fibras Aβ que actúan como inhibidoras de las células de proyección, suprimiendo la transmisión de información nociceptiva.

VII. TRATAMIENTOS PARA EL DOLOR

VII-A. TENS

Electrodos de estimulación ubicados en regiones vecinas al origen del dolor, estimulan aferentes no nociceptivos que inervan áreas que superponen o rodean a la zona lastimada. Se reduce la percepción de dolor en la región porque tanto las fibras nociceptivas como las no nociceptivas mapean sobre la misma lámina de la médula espinal, generando la regulación buscada.

VII-B. Analgesia por estimulación del encéfalo

La estimulación a nivel de la sustancia gris periaqueuductal en animales de prueba indujo una analgesia profunda. A pesar de que no sentían dolor, generaban respuestas sensoriales vinculadas al tacto, temperatura y presión. La bibliografía afirma que esta técnica también produce analgesia en humanos [3].

La sustancia gris periaqueuductal es un conjunto de neuronas ubicadas al rededor del mesencéfalo que se encargan particularmente de la modulación del dolor a través de vías nerviosas descendentes (Figura 13).

Pocas de las neuronas de la materia gris paracueductal proyectan sobre el asta dorsal de la médula espinal. La mayoría tiene conexiones excitatorias con las neuronas serotoninérgicas (utilizan la serotonina como neurotransmisor) en el Núcleo de

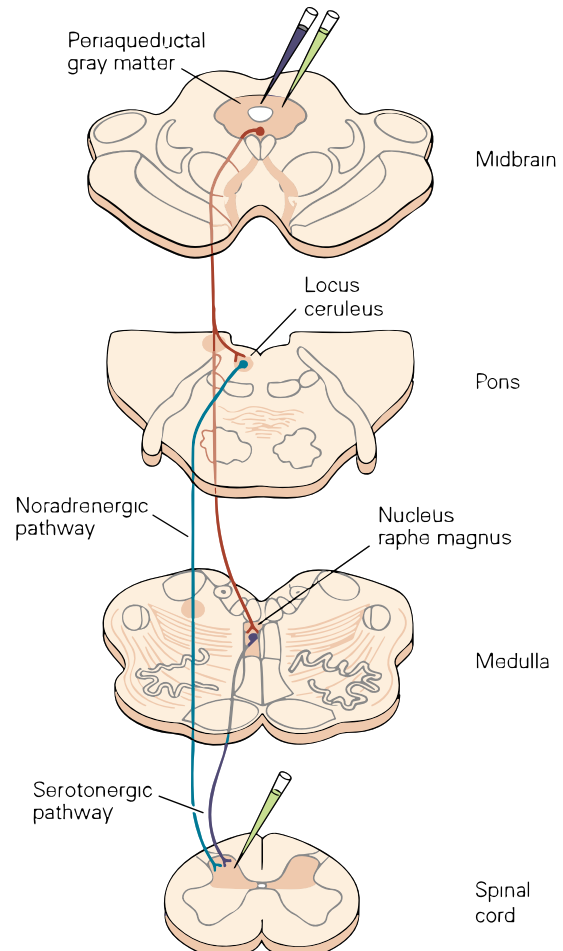


Figura 13. Tractos descendentes que regulan transmisión del dolor. Figura tomada de [3].

Raphe Magnus. Los axones de estas neuronas serotoninérgicas proyectan sobre la región dorsal de la médula espinal, donde forman conexiones inhibitorias con las neuronas de las láminas I, II y V.

Un segundo sistema noradrenérgico (utiliza la noradrenalina como neurotransmisor) descendente puede también suprimir la actividad de neuronas nociceptivas del asta dorsal. Éste se origina en el Locus Ceruleus y otros núcleos de la médula y Puente de Varolio, cuyas neuronas están conectadas a las de la materia gris paracueductal. Su activación inhibe a las neuronas de proyección de las láminas I y V de la médula espinal.

A partir de la excitación de neuronas de la materia gris paracueductual se induce la activación de caminos descendentes que inhiben a las neuronas de proyección del asta dorsal de la médula espinal, modulando en consecuencia la transmisión de información nociceptiva. Cumplen su cometido directamente proyectando sobre las neuronas de la médula o a través de interneuronas en las capas superficiales del asta dorsal.

### VII-C. Tratamiento farmacológico del dolor agudo/persistente

Según el grado del dolor se utilizan diferentes tratamientos farmacológicos. Durante la consulta, a través del intercambio con el paciente, el médico determina el grado del dolor percibido y el tratamiento farmacológico adecuado. Se destacan tres tratamientos farmacológicos 3: (i) analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opioides y coadyuvantes.[18]

El mecanismo de acción de los AINE, como el paracetamol, es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por bloqueos de las COX. Particularmente, las encima COX-2 incrementan su actividad ante inflamaciones, contribuyendo a la sensibilización del dolor por el aumento en la liberación de prostaglandinas.

Los opioides, como la morfina, modulan la transmisión del dolor influyendo sobre la sinápsis química que se produce entre las aferentes primarias y las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. [3].

Existen opioides endógenos (propios del organismo), distribuidos en diferentes regiones del sistema nervioso, particularmente en aquellas asociadas al procesamiento y modulación de información nociceptiva, que interactúan con receptores específicos. Podemos destacar cuatro clases de receptores de opioides:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  y FQ.

La morfina actúa imitando la acción de los opioides endógenos, siendo agonista de receptores  $\mu$ . Su grado de afinidad tiene una relación directa con su capacidad analgésica.

La región superficial del asta dorsal de la médula espinal tiene interneuronas que expresan encefalina y dynorsina (opioides endógenos), cuyas terminales sinápticas se encuentran cerca de la unión sináptica entre aferentes primarias y neuronas de la médula espinal. Los receptores de éstos opioides están ubicados tanto en las terminales de las aferentes primarias como en las dendritas de las neuronas de proyección, una posición estratégica que favorece su influencia en la modulación de las señales de dolor.

Los opioides regulan la transmisión de dolor modulando la sinapsis en el asta dorsal de la medula espinal por medio de dos mecanismos: (i) aumentan la conductancia del potasio en la membrana de la neurona de proyección, lo que genera su hiperpolarización y el aumento de su umbral de activación, (ii) bloquea los canales de calcio controlados por voltaje de la terminal presináptica, reduciendo en consecuencia la entrada de calcio a la terminal, lo que inhibe la liberación del

neurotransmisor. Ambos mecanismos reducen la activación de neuronas postsinápticas.

La morfina se recomienda para el tratamiento del dolor persistente, lo cual tiene una explicación fisiológica. Los axones tipo C de aferentes primarios que regulan el dolor secundario tienen mayor cantidad de receptores  $\mu$  que los  $A\gamma$ , lo que explica por qué la morfina es más efectiva en el tratamiento del dolor persistente en lugar del agudo.

Los coadyuvantes tratan síntomas que acompañan el dolor como el insomnio, la ansiedad y la depresión. Estos los adjudicamos a la carga emocional asociada al dolor, lo cual no es tema de interés para el presente documento.

## VIII. CONCLUSIONES

La percepción del dolor es el resultado del procesamiento de información asociada a estímulos nocivos.

El circuito de percepción del dolor se encuentra compuesto por aferentes primarias pertenecientes al SNP y neuronas de proyección del SNC. Los nociceptores de las aferentes primarias son quienes convierten la energía transmitida por el estímulo nocivo en una señal eléctrica que será propagada hacia el SNC para su procesamiento.

La percepción de un dolor primario y secundario se debe a la velocidad de transmisión de los aferentes primarios.

La teoría de control del dolor propone un circuito de modulación de la transmisión de señales nociceptivas por medio de la activación controlada de las neuronas de proyección. El mecanismo de control es la actuación de interneuronas inhibitorias reguladas a partir de los aferentes nociceptivos y no-nociceptivos del SNP. Esto permite explicar la acción del TENS.

La morfina modula la transmisión de información nociceptiva influyendo sobre la sinapsis entre las aferentes primarias y las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Se aplica para el tratamiento del dolor persistente porque el receptor de este opioide predomina en la fibras tipo C.

A modo personal, es una reseña realmente interesante que permite conocer aspectos fantásticos asociados a la transmisión de los estímulos nociceptivos. Podría decir que hasta ahora los fármacos actuaban de forma casi mágica, como el hecho de inhibir la sensación de dolor al sacudir una mano golpeada. Luego de la reseña he logrado entender el por qué y la complejidad del mecanismo de transmisión del dolor. Este trabajo me permitió unificar conocimientos adquiridos en el curso, centrándome en un tema específico.



## REFERENCIAS

- [1] *Introducción al curso y conceptos básicos de neurociencia*, Notas del curso Fundamentos Celulares de Circuitos Neurales, Fing, UDELAR, 2023. dirección: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://eva.fing.edu.uy/pluginfile.php/472166/mod\\_resource/content/1/Introducci%C3%B3n.pdf](https://eva.fing.edu.uy/pluginfile.php/472166/mod_resource/content/1/Introducci%C3%B3n.pdf).
- [2] “International Association for the study of pain.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <https://www.iasp-pain.org/>.
- [3] E. R. Kandel, J. D. Koester, S. H. Mack y S. A. Siegelbaum, *Principles of Neural Science*, 6.<sup>a</sup> ed. McGraw Hill, 2021.
- [4] “El Sistema Nervioso Periférico (SNP), anatomía y función.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <https://www.psicoadictiva.com/blog/sistema-nervioso-periferico-anatomia-funcion/>.
- [5] “Sistema Nervioso.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: [https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema\\_nervioso](https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_nervioso).
- [6] “¿Cómo funciona y para qué sirve el sistema nervioso?” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <https://www.polizamedica.es/seguros/salud/como-funciona-nuestro-sistema-nervioso>.
- [7] “Sistema nervioso periférico’.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: [https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema\\_nervioso\\_perif%C3%A9rico](https://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_nervioso_perif%C3%A9rico).
- [8] “Sensibilización central.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: [https://es.wikipedia.org/wiki/Sensibilizaci%C3%B3n\\_central](https://es.wikipedia.org/wiki/Sensibilizaci%C3%B3n_central).
- [9] “Hiperalgia: incremento en la sensibilidad al dolor.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <https://psicologiaymente.com/clinica/hiperalgesia>.
- [10] “Nociceptores (receptores del dolor): definición y tipos.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <https://psicologiaymente.com/neurociencias/nociceptores>.
- [11] “Anatomy of the spinal cord.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter03.html#:~:text=The%20dorsal%20horn%20is%20found,to%20the%20midbrain%20and%20diencephalon..>
- [12] “CNS Anatomy: Spinal Cord.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <http://courses.washington.edu/pbio375/spinal-cord/sc-anatomy.html>.
- [13] “Neuropéptidos’.” visitada el 12/08/2023. (), dirección: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2187&sectionid=165241466#:~:text=Los%20neurop%C3%A9ptidos%20son%20peque%C3%B1as%20prote%C3%ADnas,acoplados%20a%20la%20prote%C3%ADna%20G..>
- [14] “Sistema reticular y sistema límbico.” visitada el 13/08/2023. (), dirección: <https://www7.uc.cl/medicina/cursos/Anatomia/cursoenlinea/cap12/html/retic.html>.
- [15] “Puente Varolio.” visitada el 13/08/2023. (), dirección: <https://quizlet.com/mx/576435257/puente-flash-cards/>.
- [16] “Propiocepción’.” visitada el 14/08/2023. (), dirección: <https://es.wikipedia.org/wiki/Propiocepci%C3%B3n>.
- [17] “MECANISMOS DE LA TRANSMISION DOLOROSA: ANATOMIA Y NEUROBIOLOGIA DEL DOLOR.” visitada el 14/08/2023. (), dirección: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://www.scartd.org/arxius/anatodolor.pdf>.
- [18] E. Blanco, *Tratamiento del dolor agudo*, 2010. dirección: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-tratamiento-del-dolor-agudo-S1138359310002133>.
- [19] “Célula glial.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: [https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula\\_glial](https://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9lula_glial).
- [20] “Neurona.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona>.
- [21] “Tejido del Sistema Nervioso.” visitada el 11/08/2023. (), dirección: [https://espanol.libretexts.org/Ciencias\\_Sociales/Psicologia/Biopsicolog%C3%ADa\\_\(OERI\)\\_-\\_PROYECTO\\_DE\\_REVISI%C3%93N/04%3A\\_Anatom%C3%ADa\\_del\\_Sistema\\_Nervioso/4.01%3A\\_Tejido\\_del\\_Sistema\\_Nervioso#:~:text=Las%20neuronas%20bipolares%20tienen%20dos,solo%20se%20encuentran%20en%20invertebrados..](https://espanol.libretexts.org/Ciencias_Sociales/Psicologia/Biopsicolog%C3%ADa_(OERI)_-_PROYECTO_DE_REVISI%C3%93N/04%3A_Anatom%C3%ADa_del_Sistema_Nervioso/4.01%3A_Tejido_del_Sistema_Nervioso#:~:text=Las%20neuronas%20bipolares%20tienen%20dos,solo%20se%20encuentran%20en%20invertebrados..)
- [22] “La corteza insular y su relación con los acontecimientos dolorosos.” visitada el 13/08/2023. (), dirección: <https://lamenteesmaravillosa.com/corteza-insular-relacion-acontecimientos-dolorosos/>.
- [23] “Control ejecutivo de la Corteza Cingulada Anterior.” visitada el 13/08/2023. (), dirección: <https://www.neuronup.com/neurociencia/neuropsicologia/la-corteza-cingulada-anterior-control-ejecutivo-y-control-emocional/>.