



EL DOLOR EN MEDICINA OSTEOPÁTICA



Contenido

1. DEFINICIÓN	4
2. DATOS GENERALES	4
3. VÍAS DE TRASMISIÓN Y PERCEPCIÓN DEL DOLOR.....	6
3.1. EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.	6
3.1.1. LOS RECEPTORES PERIFÉRICOS DEL DOLOR O “NOCICEPTORES”.	6
3.1.2. TRANSMISIÓN.....	17
3.1.3. SUSTANCIAS ALGOGÉNICA.....	19
3.1.4. HIPERALGESIA PERIFÉRICA Y REFLEJO AXÓN.	20
3.1.5. LAS FIBRAS NERVIOSAS AFERENTES PRIMARIAS Y LOS NERVIOS PERIFÉRICOS SENSITIVOS.	22
3.3. EL RELEVO MEDULAR.....	23
3.3.1. LA UNIÓN RADICULOMEDULAR.....	23
3.3.2. LA ENTRADA DE LAS AFERENCIAS PRIMARIAS.....	24
3.3.3. LAS NEURONAS MEDULARES.....	25
3.3.4. NEUROQUÍMICA DEL CUERNO POSTERIOR.	29
3.3.5. CONTROLES INHIBITORIOS DEL ASTA POSTERIOR DE LA MÉDULA.....	30
3.3.6. CONTROLES ACTIVADORES DEL ASTA POSTERIOR DE LA MÉDULA	32
4. LOS HACES O VÍAS ESPINALES ASCENDENTES.....	32
5. 2.4. INTEGRACIÓN DEL DOLOR A NIVEL CEREBRAL Y CONTROLES SUPRAESPINALES.....	36
5.1. EL RELEVO TALÁMICO.	36
5.2. LAS PROYECCIONES CORTICALES.....	37
5.2.1. EL CÓRTEX SOMESTÉSICO (GIRO POSCENTRAL).	37
5.2.2. EL CÓRTEX FRONTAL.....	38
5.2.3. EL SISTEMA LÍMBICO.....	38
5.2.4. LAS PROYECCIONES NUCLEARES.....	38
5.3. INTEGRACIÓN CORTICAL DEL DOLOR.....	38
6. MECANISMOS DE CONTROL DEL DOLOR.....	39
6.1. CONTROL DE ORIGEN ESPINAL.....	40
6.2. LOS CONTROLES INHIBIDORES DESCENDENTES SUPRAESPINALES.....	41
6.2.1. CONTROLES DESCENDIENTES ACTIVADOS POR ESTIMULACIONES CEREBRALES.....	41
6.2.2. LOS CONTROLES INHIBIDORES DESCENDENTES DESENCADENADOS POR ESTIMULACIONES NOCICEPTIVAS.....	43
6.2.3. EL CONTROL INHIBIDOR DIFUSO (CIDN).....	43
6.2.4. PAPELES DE LO NÚCLEOS CENTRALES.....	44
7. TIPOS DE DOLOR.....	45
Los datos anatómo-fisiológicos a clasificar los dolores en 3 tipos:.....	45
7.1. DOLORS NOCICEPTIVOS.....	46
7.2. DOLORS NEUROPÁTICOS.....	47
7.3. DOLORS “SINE MATERIA”.....	49
7.4. COMPONENTES DE LA EXPERIENCIA DOLOROSA.....	50



7.4.1. COMPONENTE SENSORIO-DISCRIMINATIVO.....	50
7.4.2. COMPONENTE AFECTIVO Y EMOCIONAL.	51
7.4.3. COMPONENTE COGNOSCITIVO.....	51
7.4.4. COMPONENTE COMPORTAMENTAL.	52
7.5. DOLOR AGUDO.....	52
7.6. DOLOR CRÓNICO	53
7.7. DOLOR CENTRALIZADO.....	55
7.7. SENSIBILIZACIÓN Y DOLOR.....	58
7.7.1. SENSIBILIZACIÓN CENTRAL E HIPERALGESIA SECUNDARIA.	58
7.7.2. SENSIBILIZACIÓN CENTRAL Y ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS GLIALES.	59
7.7.4. EXPRESIONES CLÍNICAS DE SENSIBILIZACIÓN.	60
7.8. EL DOLOR ESQUELÉTICO.	61
7.8.1. TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS SENSORIALES QUE INERVAN EL ESQUELETO.	61
7.8.2. ORGANIZACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS SENSORIALES QUE INERVAN EL ESQUELETO.	62
7.8.3. FIBRAS NERVIOSAS SIMPÁTICAS Y DOLOR DE ESQUELETO.	64
7.8.4. COMPONENTE NOCICEPTIVO DEL DOLOR ESQUELÉTICO.	65
7.9. CASO PARTICULAR DEL DOLOR VISCERAL.....	67
7.9.1. SISTEMA CRUZADO, INTERACCIONES VISCEROVISCERALES.	68
7.9.2. INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA Y SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA.	69
7.9.3. SENSIBILIZACIÓN CENTRAL.....	71
7.10. DOLOR DISCAL	73
8. EXAMEN DEL PACIENTE CON DOLOR Y VALORACIÓN DEL DOLOR.	77
8.1. ESCALAS UNIDIMENSIONALES.	78
8.2. ESCALAS MULTIDIMENSIONALES.	78
8.3. ESCALAS DE COMPORTAMIENTO.	79
8.4. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS.	81
9. TRATAMIENTO DEL DOLOR.....	81
9.1. IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO.	81
9.3. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.	82
9.3.1. ANALGÉSICOS Y ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES).	83
9.3.2. CORTICOSTEROIDES.	83
9.3.3. FÁRMACOS COADYUVANTES.	84
9.3.4. OPIOIDES.....	84
9.3.5. ACCION DE LA OSTEOPATIA EN EL DOLOR.	86

1. DEFINICIÓN

El dolor se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe en términos que sugieren dicha lesión". La transmisión dolorosa es un fenómeno complejo que involucra mecanismos electrofisiológicos y neuroquímicos, en los cuales se siguen tres etapas:

- Desarrollo del influjo nociceptor y su transmisión en la fibra nerviosa periférica.
- Relé y modulación a nivel del asta dorsal de la médula espinal (transmisión de influjo, bloqueo o amplificación, convergencia de diferentes impulsos)
- Integración en el cerebro, que lo transforma en un mensaje consciente: sensación dolorosa con un componente sensorial-discriminativo (intensidad, ubicación, duración del estímulo nociceptivo) y un componente emocional y afectivo desagradable.

2. DATOS GENERALES

La percepción del dolor emerge de un sistema sensorial encargado de una función específica (la conservación de la integridad corporal), organizado según una arquitectura habitual y operativa según un modo común a los sistemas sensoriales.

Los estímulos nociceptivos tienen en común la capacidad de amenazar la integridad del cuerpo y activar un conjunto de receptores sensoriales: los nociceptores. En los sistemas sensoriales, se reconoce una función específica a la nocicepción en la medida en que puede considerarse como un sistema de alarma que protege al organismo: desencadena respuestas reflejas y comportamientos cuya finalidad es suprimir la causa y por lo tanto las consecuencias.

El dolor es una manifestación completamente subjetiva, y su definición es por lo tanto difícil. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor propuso en 1979 la siguiente definición: *El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño*. Así mismo, si generalmente el dolor es secundario a una causa física evidente, esta definición evita vincular estrechamente el dolor con su solo estímulo nociceptivo causal. Destaca también la estrecha vinculación que existe entre la organicidad de un dolor y sus consecuencias emocionales y las reacciones individuales de cada paciente.

La misma agresión, causando la misma lesión anatómica aparente, puede provocar sensaciones y diferentes consecuencias funcionales o incluso opuestas en dos pacientes distintos. Por otra parte, un mismo individuo no reacciona siempre de manera unívoca al dolor. Su umbral de tolerancia al dolor puede variar en función de las circunstancias de su vida. Así pues, puede por ejemplo desarrollar una resistencia excepcional en condiciones extremas (herida de guerra, herida en caso de un partido de rugby...).

Está actualmente perfectamente admitido que un dolor crónico tiene una doble dimensión: sensorial y psicológica. La dimensión sensorial representa el componente neurológico al origen de la sensación dolorosa. El cerebro posee así una función discriminativa que le permite distinguir con la mayor precisión la intensidad del dolor, la naturaleza de la agresión, su duración y su localización. La dimensión psicológica es, por su parte, una verdadera variante individual. Representa la respuesta emocional-emocional, cognoscitiva o comportamental a una agresión dolorosa.

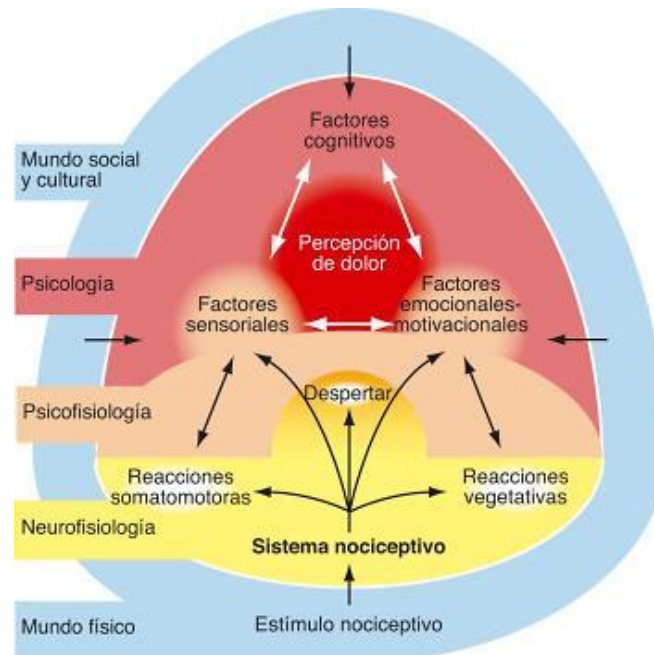


Figura 1. En la percepción dolorosa participan tres factores. El sistema sensorial nociceptivo informa a la persona sobre la intensidad, la extensión, la localización, la duración y la calidad (presión, calor, frío, etc.) del estímulo. Estas informaciones constituyen el factor sensorio-discriminativo que despierta al individuo y desvía sus recursos atencionales hacia el estímulo, que entonces prevalece sobre cualquier actividad que esté realizando. El dolor motiva las reacciones de defensa o fuga inmediatas que se traducen por reflejos somatomotores y reacciones neurovegetativas. Se acompaña de una sensación desagradable que refuerza la motivación a la acción, igualmente importante para la supervivencia del individuo. Este componente, indisoluble e interdependiente de la experiencia subjetiva, constituye el factor afectivo-motivacional. Los factores sensoriales y afectivos son interpretados en el seno del contexto presente, de la experiencia pasada e incluso de las proyecciones en el futuro (deseo, expectativa, etc.), a través de códigos y de significados que impregnan el medio sociocultural. El conjunto de estos «procesamientos centrales» de la información sensorial y afectiva constituye lo que usualmente se conoce como factor cognitivo de la percepción del dolor. Estos tres factores, sensorio-discriminativo, afectivo-motivacional y cognitivo, se influyen mutuamente para elaborar una propiedad emergente del sistema nervioso central: la experiencia subjetiva de una percepción de dolor.

3. VÍAS DE TRANSMISIÓN Y PERCEPCIÓN DEL DOLOR.

Las vías nociceptivas comprenden el conjunto de los elementos del sistema nervioso que tienen por función detectar, transmitir, analizar, controlar las informaciones generadas por un daño tisular y establecer una respuesta adaptada.

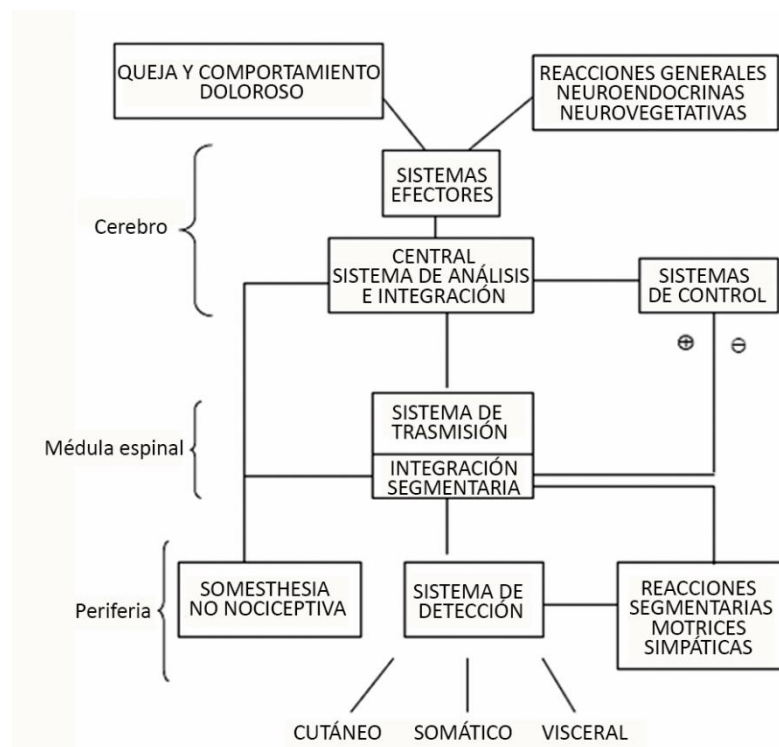


Figura 2. Esquemmatización de las vías nociceptivas.

3.1. EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.

3.1.1. LOS RECEPTORES PERIFÉRICOS DEL DOLOR O “NOCICEPTORES”.

3.1.1.1. NOCICEPTORES DE LA PIEL.

Está generalmente admitido que no existe una estructura específica individualizada histológicamente, para captar el dolor. Los mensajes nociceptivos se generan en las terminaciones libres de las fibras nerviosas, constituyendo arborizaciones plexiformes en los tejidos cutáneos, musculares, articulares, así como en las paredes de las vísceras. Los mensajes nociceptivos son transportados luego en los nervios por diferentes fibras, clasificadas en fibras mielinizadas y no mielinizadas^{1,2,3,4}.

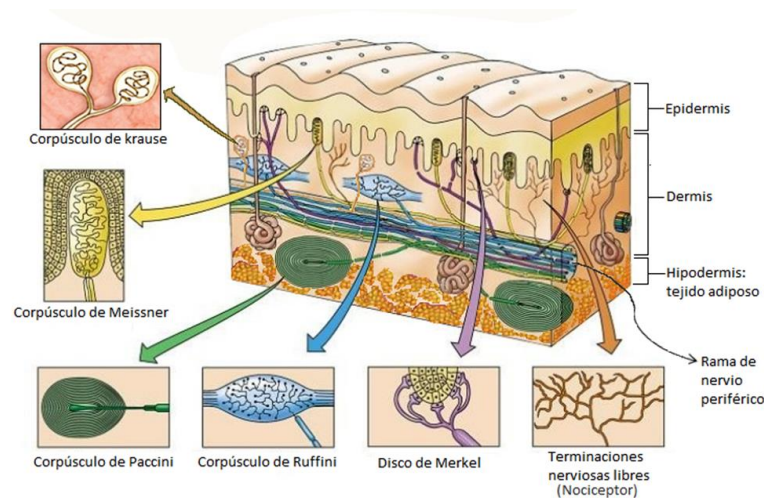


Figura 3. Mecanoreceptores de la piel.

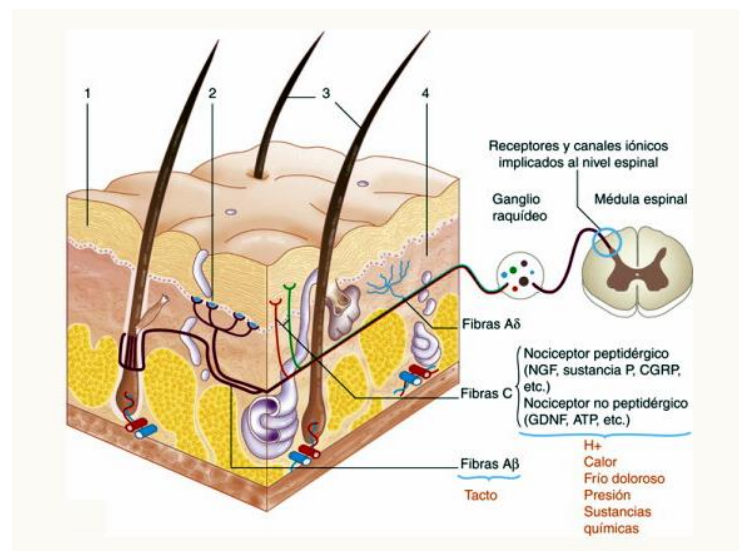


Figura 4. Las fibras A δ (poco mielinizadas) y C (no mielinizadas), responsables de las sensaciones termo-álgicas, se conectan a terminaciones libres llamadas “nociceptores”. Las fibras A β (muy mielinizadas), responsables de las sensaciones táctiles, se conectan a receptores bien diferenciados sobre el plano histológico (corpúsculos de Meissner, Ruffini, discos de Merkel, receptores del folículo piloso).

Los nociceptores cutáneos se detallan bien. Se distinguen 2 tipos presentes en la piel lampiña así como en las zonas peludas^{5,6,7}:

- Nociceptores unimodales que sólo se activan por estimulaciones mecánicas intensas: son mecanonociceptores relacionados electivamente con las fibras A δ .
- Nociceptores polimodales los más numerosos que responden no sólo a las modalidades anteriores de estimulación física mecánica sino también a estimulaciones de naturaleza térmica o química (quimiorreceptores).

La repetición de estímulos provoca una sensibilización de los receptores que provocan una disminución de su umbral y una amplificación de sus respuestas. Se asocian principalmente a las fibras C^{6,7}.

Por otra parte, recientes trabajos pusieron de manifiesto la presencia de nociceptores polimodales en la piel, las vísceras y las articulaciones, llamados “silenciosos”, ya que no pueden ser activados en condiciones normales, pero lo están en condiciones patológicas, en particular en los procesos inflamatorios crónicos.

La densidad de la innervación cutánea es por término medio de un mínimo de 6000 terminaciones libres por cm^2 . Aunque variable de un territorio a otro, la distribución de los nociceptores es relativamente homogénea a nivel cutáneo, lo que permite localizar sin dificultad tanto el dolor como las otras sensaciones somestésicas^{8,9}.

El influjo doloroso se transmite por dos vías principales:

- Una es la del dolor rápido transmitido por las fibras A delta ($A\delta$) responsables del dolor localizado y preciso capaz de discriminar la topografía y la calidad. Une el tálamo lateral por el haz neo-spino-talámico y luego la corteza sensorial con las áreas S1 y S2 (vía de la sensación).
- La otra es la del dolor difuso tardío que llevan las fibras amielínicas C, responsables del dolor difuso lento. Después de un relevo al nivel de las estructuras del tronco cerebral, la información del dolor se une al tálamo medial, luego a las estructuras límbicas y la corteza frontal (trayectoria de la emoción y el comportamiento).

Esta dicotomía entre un sistema cualitativo de rápido análisis espacio-temporal del dolor y un sistema lento que transmite dolor difuso, se encuentra en todas las etapas de la transmisión sensorial nociceptiva.

El mensaje nociceptivo resulta de la estimulación de las terminaciones libres amielínicas (nociceptores), muy numerosas (200 por cm^2), organizadas en plexo, arborizadas en los tejidos cutáneos y musculares y las paredes viscerales. Los nociceptores cutáneos existen en 2 formas:

- Los mecano-nociceptores, que solo se activan mediante estímulos mecánicos dolorosos (presión, estiramiento). Se prolongan por fibras de tipo A-delta.
- Nociceptores polimodales, activados por estímulos mecánicos, químicos (sustancias algogénicas) y térmicos ($T > 42^\circ \text{C}$). Ellos se prolongan por el tipo de fibra C.

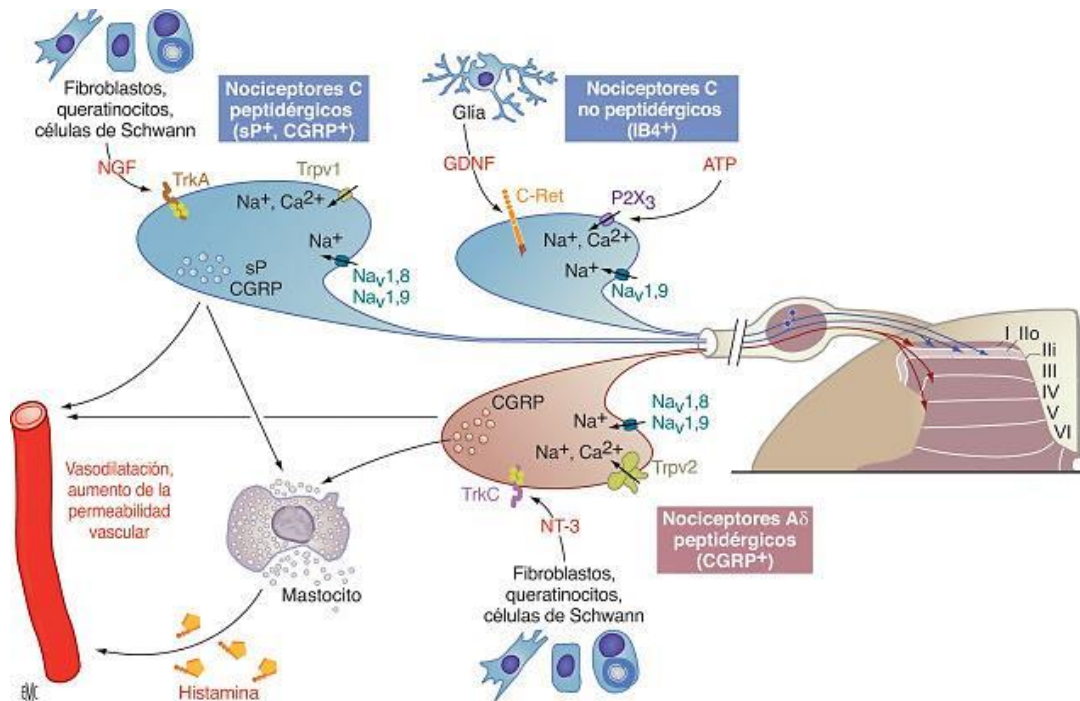


Figura 5. Nociceptores «peptidérgicos» y «no peptidérgicos». Los nociceptores no mielinizados pueden dividirse en dos grupos. El primero expresa péptidos, en particular la sustancia P (sP), y es sensible al factor de crecimiento nervioso (NGF) (origen: fibroblastos, queratinocitos, células de Schwann). Es responsable de la inflamación neurógena desencadenada por los péptidos vasoactivos, ya sea de forma directa, o bien de forma indirecta mediante la desgranulación de los mastocitos que a su vez liberan histamina (parte izquierda de la figura). Estas fibras se proyectan en las capas más superficiales I y IIo (outer) del asta posterior de la médula (parte derecha de la figura). El segundo grupo, denominado «no peptidérgico» porque no expresa la sP ni el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), es sensible a uno de los cuatro factores neurotróficos derivados de las células gliales (GDNF, origen: células de Schwann) a través de su receptor específico común, la tirosina cinasa RET. Además, estas fibras expresan una subclase de receptores purinérgicos (P2X3) cuyo ligando natural es el adenosintrifosfato (ATP). Se caracterizan por una fuerte densidad de canales de sodio insensibles a la tetrodotoxina Nav1.8. En cambio, no tienen Trpv1. Se proyectan de manera exclusiva en la capa IIIi (inner) del asta posterior de la médula (parte derecha de la figura). El tercero es un grupo mielinizado, aunque débilmente, y contiene CGRP. Su membrana expresa receptores de las neurotrofinas de la familia del NGF (TrkA, TrkB, TrkC) y de un receptor de las temperaturas elevadas (Trpv2). Estas fibras se proyectan hacia la capa I y las capas más profundas de la asta dorsal de la médula (parte derecha de la figura).

Los nociceptores de la piel tienen las siguientes características^{10,11}:

- Un alto umbral de respuesta, que requiere estimulación intensa.
- Ausencia de actividad espontánea.
- Sensibilización por estimulación nociceptiva repetida, o hiperalgesia primaria.

También hay nociceptores profundos, presentes en la cápsula de los órganos sólidos, la red muscular de las vísceras huecas, las paredes vasculares, los músculos estriados y las

estructuras periarticulares. Son mecano-nociceptores, activados por isquemia, distensión, contracción.

3.1.1.2. NOCICEPTORES MUSCULARES Y ARTICULARES

A nivel muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A-d (llamadas fibras del grupo III en nervios musculares) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV en nervios musculares). Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos como presión, calor e isquemia muscular.

Las articulaciones están inervadas por nociceptores que responden a movimientos articulares nocivos y son las terminaciones de fibras aferencias amielínicas. Se estimulan en presencia de factores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por una inflamación local de la articulación.

Los nociceptores reciben los estímulos locales y los transforman en potenciales de acción. Éstos se transmiten por las fibras sensoriales primarias hasta el sistema nervioso central. Las fibras de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales (posteriores).

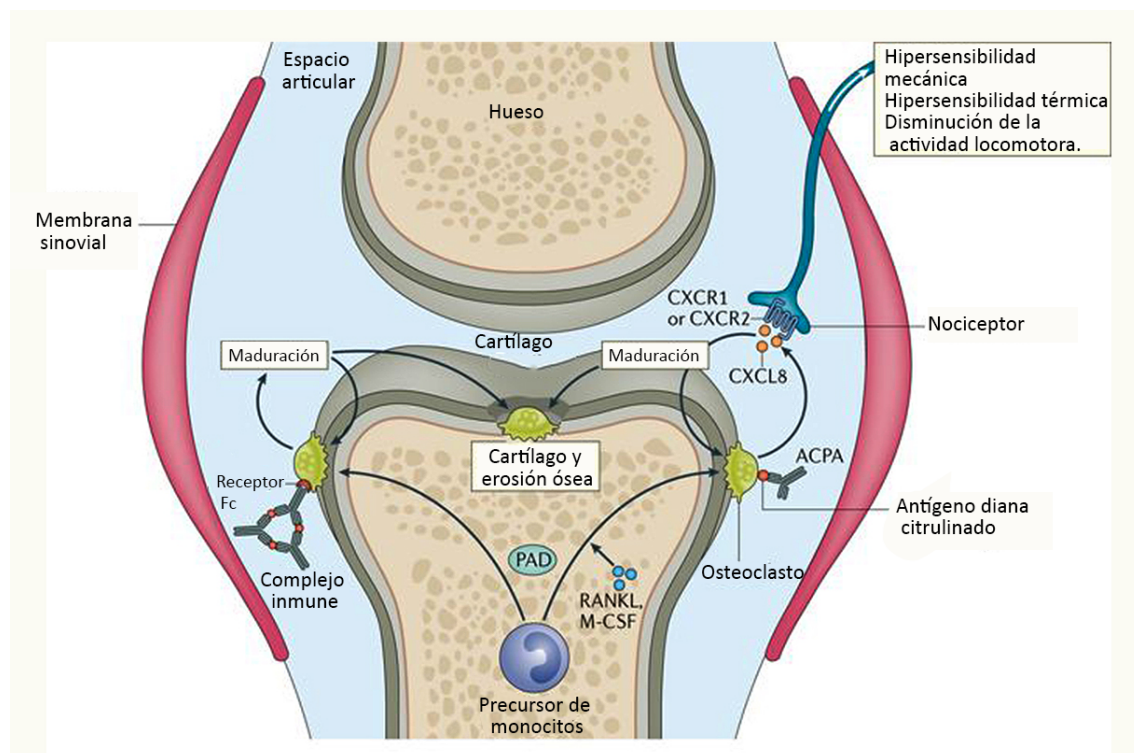


Figura 6. El dolor articular.

3.1.1.2.1. Nociceptores articulares.

Las articulaciones y los ligamentos poseen mecanorreceptores de umbral alto, nociceptores polimodales y nociceptores silenciosos.

Algunas de las fibras que contienen estos receptores poseen neuropéptidos como la sustancia P o el péptido asociado con el gen calcitonina. Cuando estas sustancias se liberan parece haber un desarrollo de la artritis inflamatoria.

En los músculos y articulaciones también existen nociceptores de tipo A- δ y C. Los primeros se activan cuando hay contracciones musculares sostenidas. Mientras que los C responden al calor, presión e isquemia.

Terminaciones libres asociadas a fibras amielínicas C y mielinizadas A delta.

- Responden:
 - débilmente a movimientos articulares inocuos
 - fuertemente a movimientos lesivos
 - existe una elevada población silente
- La inflamación provoca activación y sensibilización

Estos receptores se activan cuando un estímulo produce daños en los tejidos o es potencialmente dañino. Por ejemplo, cuando nos damos un golpe o percibimos un calor extremo.

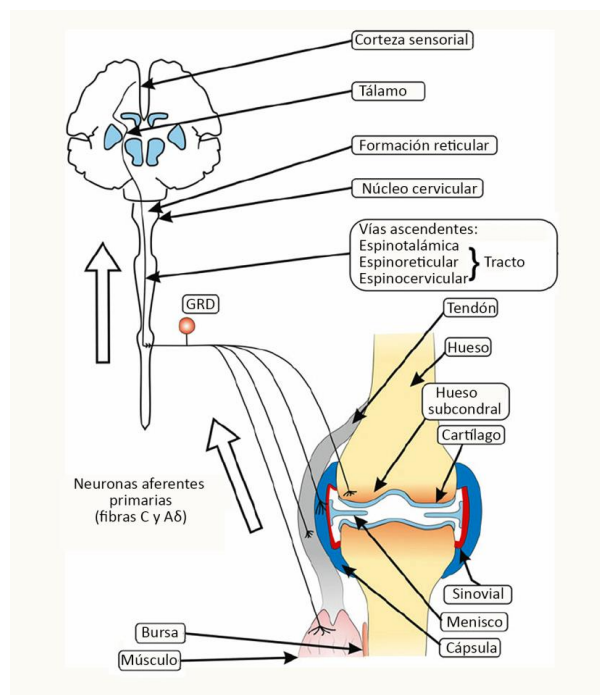


Figura 7. Inervación típica de una articulación.

La lesión de los tejidos ocasiona la liberación de una gran variedad de sustancias en las células lesionadas, además de componentes nuevos que se sintetizan en el lugar del daño.

Estas sustancias pueden ser:

- **Proteínas quinasas y globulina**

Parece ser que la liberación de estas sustancias en los tejidos dañados produce un fuerte dolor. Por ejemplo, se ha observado que inyecciones por debajo de la piel de globulina provocan un dolor intenso.

- **Ácido araquidónico**

Esta es una de las sustancias químicas que se segregan durante lesiones en los tejidos. Posteriormente se metaboliza en prostaglandina y citoquinas. Las prostaglandinas aumentan la percepción del dolor y hacen a los nociceptores más sensibles a él.

De hecho, la aspirina elimina el dolor bloqueando que el ácido araquidónico se convierta en prostaglandina.

- **Histamina**

Después de un daño tisular se libera histamina en el área circundante. Esta sustancia estimula los nociceptores y si se inyecta de manera subcutánea produce dolor.

- **Factor de crecimiento nervioso (NGF)**

Es una proteína que está en el sistema nervioso, esencial para el neurodesarrollo y la supervivencia.

Cuando se produce una inflamación o una lesión se libera esta sustancia. El NGF activa indirectamente a los nociceptores, produciendo dolor. Esto se ha observado también a través de inyecciones subcutáneas de esta sustancia.

- **Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y sustancia P**

Estas sustancias también se segregan después de una lesión. La inflamación de un tejido lesionado también da lugar a la liberación de dichas sustancias, lo que activa los nociceptores. Estos péptidos también provocan vasodilatación, lo que produce que se expanda la inflamación alrededor del daño inicial.

- **Potasio**

Se ha encontrado una correlación significativa entre la intensidad del dolor y una mayor concentración de potasio extracelular en la zona lesionada. Es decir, a mayor cantidad de potasio en el líquido extracelular, más dolor se percibe.

- **Serotonina, acetilcolina, PH bajo y ATP**

Todos estos elementos se segregan tras un daño en los tejidos y estimulan a los nociceptores produciendo sensación de dolor.

- **Ácido láctico y espasmos musculares**

Cuando los músculos están hiperactivos o bien cuando no reciben el flujo sanguíneo correcto, aumenta la concentración de ácido láctico apareciendo dolor. Las inyecciones subcutáneas de esta sustancia excitan a los nociceptores.

Los espasmos musculares (que conllevan liberación de ácido láctico) pueden ser el resultado de ciertos dolores de cabeza.

En resumen, cuando se segregan estas sustancias, los nociceptores se sensibilizan y reducen su umbral. Este efecto se denomina “sensibilización periférica” y es diferente de la sensibilización central, ya que ésta última se da en el asta dorsal de la médula espinal.

Entre unos 15 y 30 segundos después de una lesión, la zona del daño (y varios centímetros alrededor de ésta) se enrojece. Esto ocurre por la vasodilatación, y conduce a inflamación.

Dicha inflamación alcanza su máximo nivel 5 o 10 minutos después de la lesión, y se acompaña de hiperalgesia (disminución del umbral del dolor).

Como se ha mencionado, la hiperalgesia es un incremento elevado de la sensación del dolor ante estímulos nocivos. Esto ocurre por dos motivos: tras una inflamación los nociceptores se vuelven más sensibles al dolor, bajando su umbral.

Mientras que, al mismo tiempo, se activan los nociceptores silenciosos. Al final se produce una amplificación e incremento de la persistencia del dolor.

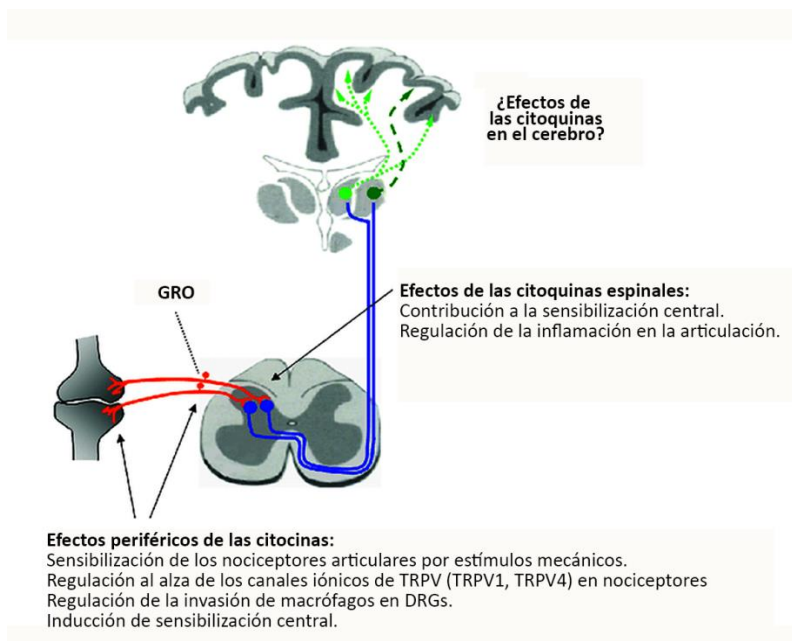


Figura 9. Visión general de los efectos de las citocinas periféricas y espinales en los nociceptores articulares.

El dolor desde los nociceptores va hasta el cerebro

Los axones que forman parte de esta zona se denominan aferencias porque llevan impulsos nerviosos desde la periferia del cuerpo hasta el sistema nervioso central (médula espinal y cerebro).

Estas fibras llegan a la médula espinal a través de los ganglios de la raíz dorsal. Una vez allí, siguen hasta la sustancia gris del asta posterior de la médula.

La sustancia gris tiene 10 láminas o capas diferentes, y a cada lámina llegan distintas fibras. Por ejemplo, las fibras A- δ de la piel terminan en las láminas I y V; mientras que las fibras C llegan a la lámina II, y a veces a la I y a la III.

La mayoría de las neuronas nociceptivas de la médula espinal establece conexiones con centros supraespinales, bulbares y talámicos del cerebro.

Una vez allí, los mensajes de dolor llegan a otras zonas superiores del cerebro. El dolor tiene dos componentes, uno sensorial o discriminativo y otro afectivo o emocional.

El elemento sensorial se capta por las conexiones del tálamo con la corteza somatosensorial primaria y secundaria. A su vez, dichas áreas envían información a las áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y de memoria.

Mientras en el componente afectivo, la información viaja desde el tálamo medial hasta áreas de la corteza. En concreto zonas prefrontales como el córtex frontal supraorbitario.

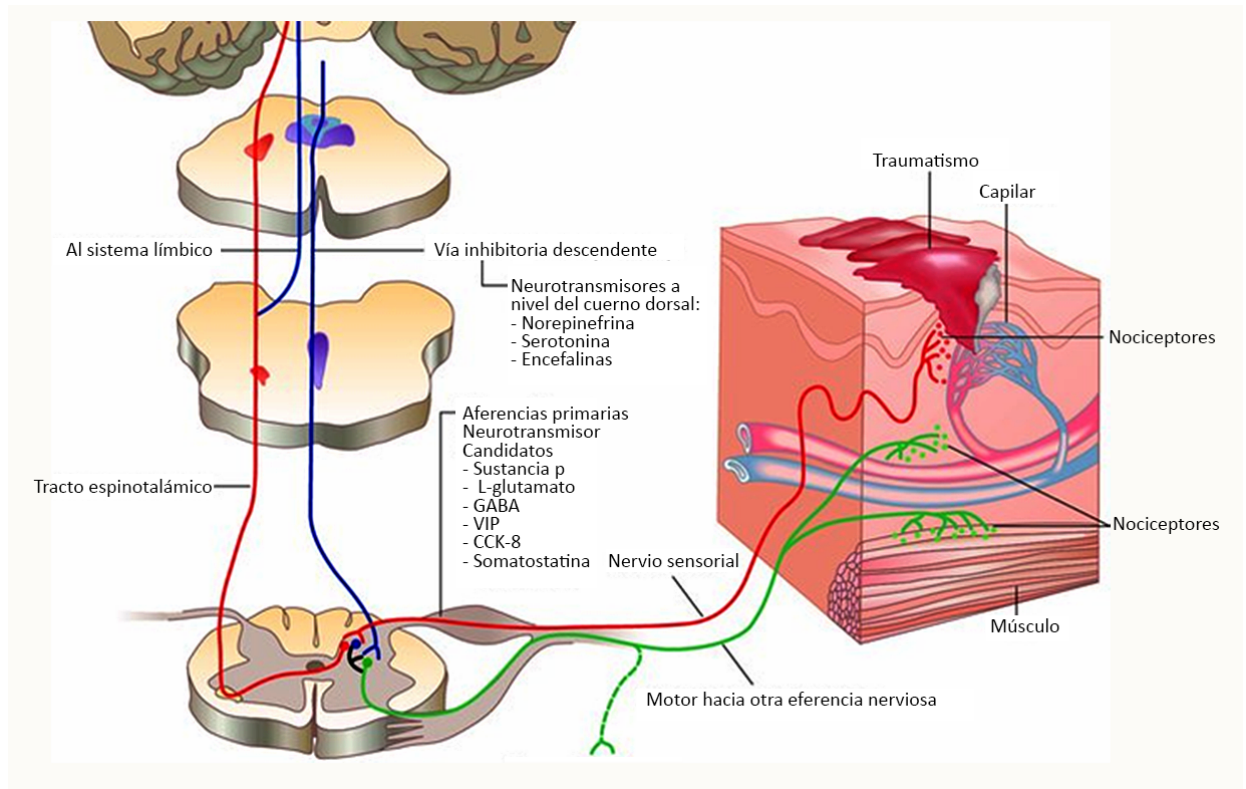


Figura 10. Se muestran las principales vías neuronales involucradas en la nocicepción. La entrada nociceptiva se transmite desde la periferia al asta dorsal a través de las fibras A-delta y C (para el dolor somático) o a través de vías simpáticas aferencias (para el dolor visceral). Luego se modula mediante sistemas de control en el asta dorsal y se envía a través del tracto espinotalámico y sistemas espinoreticulares al hipotálamo, al tronco cerebral y a la formación reticular, y finalmente a la corteza cerebral. La transmisión ascendente de la entrada nociceptiva también se modula por vías inhibitorias descendentes que se originan en el cerebro y terminan en el asta dorsal. La nocicepción puede ser mejorada por las respuestas reflejas que afectan el ambiente de los nociceptores, como el espasmo del músculo liso.

3.1.1.2.2. Nociceptores musculares

Terminaciones libres, presentes en el conjuntivo entre fibras musculares, en las paredes de los vasos, en tendones.

- Fibras amielínicas C, algunas A delta.
- Responden a estímulos químicos, calor, presión fuerte, contracciones y a condiciones de isquemia.

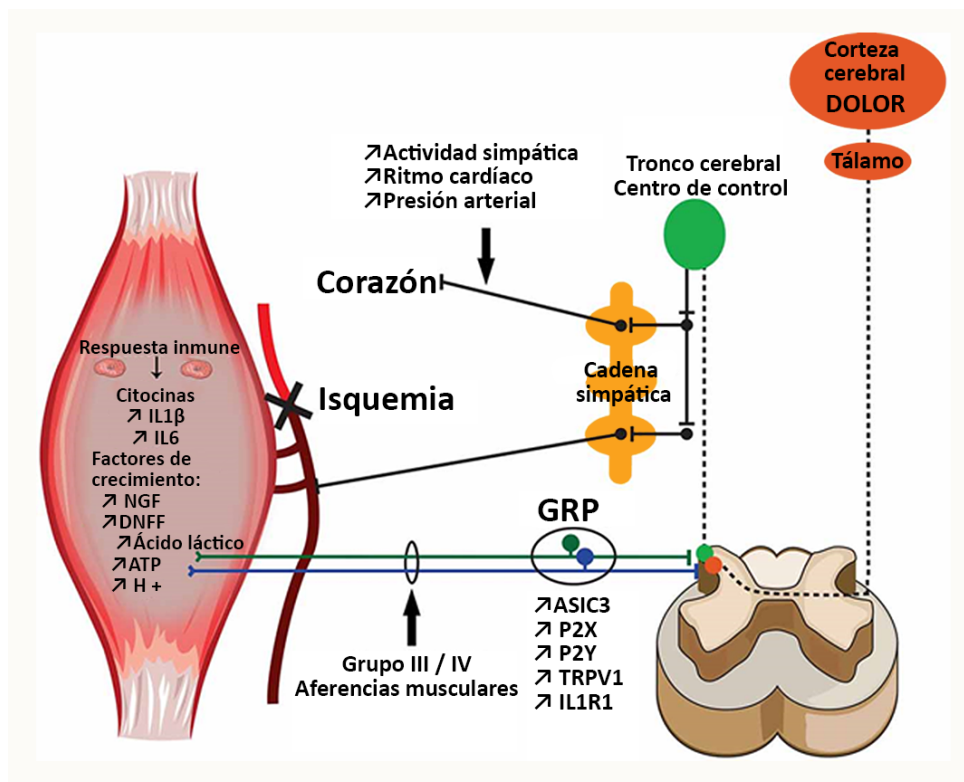


Figura 11. Mecanismos para la modulación aferente muscular de la nocicepción y los reflejos cardiovasculares tras la isquemia periférica. Tras la lesión isquémica de los músculos, los metabolitos, incluidos el ATP, el ácido láctico y los protones, se acumulan dentro del intersticio muscular. La pérdida de flujo sanguíneo y la oxigenación además provoca la liberación de factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias dentro del tejido lesionado. La exposición a estas sustancias endógenas da lugar a la regulación positiva de varios receptores y canales involucrados en la transducción sensorial. Esto conduce a alteraciones en la sensibilidad aferente de los músculos de los grupos III y IV, particularmente a la estimulación de metabolitos. La información de las aferencias sensibilizadas se transmite luego a las láminas I, II, V y X del asta dorsal de la médula espinal, donde las señales nociceptivas ascienden a través de los tractos espinotalámico y espinobraquial hasta el tálamo, y luego se proyectan hacia el córtex donde pueden estar interpretadas como dolorosas. Las aferencias musculares del grupo III y IV que se conectan en el asta dorsal espinal también hacen sinapsis en las neuronas de proyección que ascienden cerca del surco dorsolateral y activan múltiples núcleos en el centro de control cardiovascular del tronco cerebral. A su vez, estos núcleos dentro del tronco encefálico envían proyecciones descendentes a las neuronas preganglionares dentro de la columna de células intermediolaterales de la médula espinal, y luego a los ganglios de la cadena simpática paravertebral, que inervan el corazón y la vasculatura, para modular las respuestas cardiovasculares a la contracción muscular (reflejos presores de ejercicio; EPRs).

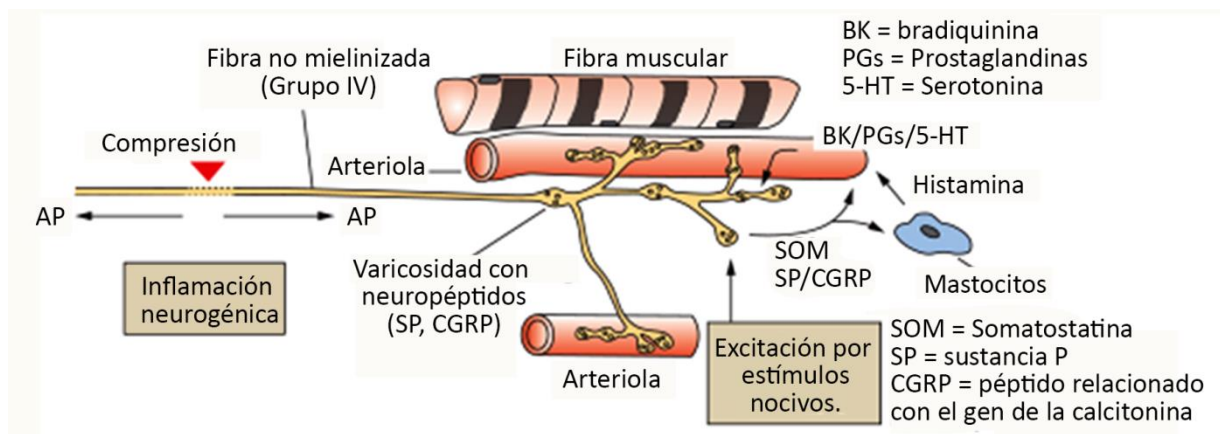


Figura 12. El dolor muscular

3.1.1.3. NOCICEPTORES VISCERALES

- Fibras amielínicas C, algunas fibras mielinizadas A delta.
- Presentes en: corazón, pulmones y vías respiratorias, tracto gastrointestinal y urinario, testículos, etc.
- Asociados a nervios simpáticos que, por las raíces dorsales penetran en el asta posterior, láminas I y V.
- Algunos son específicos (responden sólo a estímulos nociceptivos en forma de dolor), y otros son inespecíficos.
- Localización pobre y difusa.
- Dolor referido.

3.1.2. TRANSMISIÓN.

Después de la activación de los nociceptores, el mensaje se transmite al asta posterior de la médula mediante las fibras de pequeño calibre débilmente mielinizadas (A-delta, velocidad de 4 a 30 m/s), responsables del dolor localizado y del tipo preciso a tipo de picadura y fibras no mielinizadas (C, velocidad de 0,4 a 2 m/s) responsables del dolor difuso, mal localizado, a tipo de quemadura tardía. Las aferencias primarias fuertemente mielinizadas (A-alfa-beta, velocidad de 30 a 120 m/s) responden a estimulaciones mecánicas moderadas, como el tacto, pero no responden a estímulos nociceptivos.

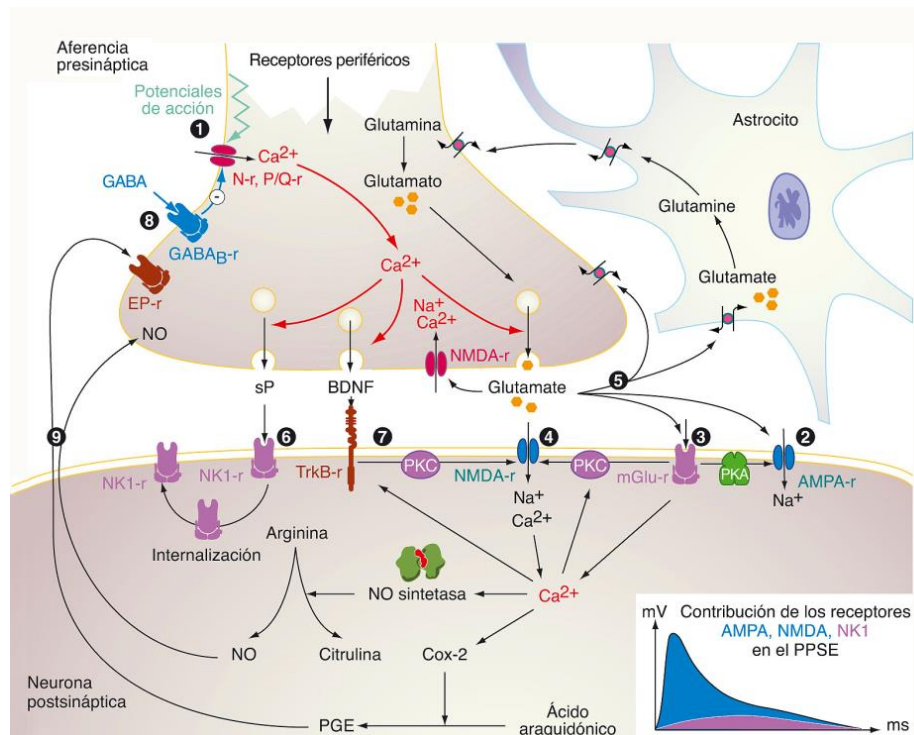


Figura 13. Liberación de los neuromedios y neuromoduladores por las terminaciones centrales de las fibras aferentes primarias. La aparición de potenciales de acción en las membranas de las terminaciones provoca la abertura de canales de calcio dependientes del voltaje (1). El aumento de la concentración de calcio desencadena la liberación de algunos mediadores, entre ellos el glutamato. Éste interactúa con tres tipos de receptores postsinápticos que, de derecha a izquierda, son: receptor ionótopo ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA)/kainato («AMPA-r») que abre un canal de sodio (2); receptor metabótopo («mglu-r») que sensibiliza al receptor AMPA/kainato con una proteína cinasa A y al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) con una proteína cinasa C (3); receptor NMDA que abre un canal aniónico, preferentemente cálcico (4). Además, el glutamato liberado en la hendidura sináptica se fija a receptores presinápticos para favorecer su propia liberación o ser capturado por transportadores activos situados en las membranas de la terminación y astrocitos que la rodean (5). Los péptidos, en particular la sustancia P (sP), también son liberados (6). El complejo ligando-receptor sP/NK1 se internaliza rápidamente para ser reciclado. Bajo la influencia del factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es sobre expresado por los fenómenos inflamatorios periféricos (7). Se une al receptor de alta afinidad TrkB para fosforilar al receptor NMDA por intermedio de una proteína cinasa C (PKC). Estos fenómenos, determinados ante todo por la concentración de calcio presináptico, dependen de numerosos mecanismos que favorecen o inhiben la liberación de neuromedios y neuromoduladores (cf texto). Aquí están representados sólo por el receptor GABA_B (8) a efectos de no sobrecargar la figura. Por último, el calcio citosólico del elemento postsináptico activa la producción de óxido nítrico y de COX-2. En colaboración con los receptores NMDA presinápticos, prostaglandinas (PGE) y óxido nítrico (NO) favorecen la entrada de calcio en el elemento presináptico (9). Recuadro: contribuciones relativas de los receptores al potencial postsináptico excitador (PPSE).

Así, todo indica que una infinidad de sustancias químicas muy distintas llamadas la “sopa periférica” que obran recíprocamente entre ellas, pueden modular la actividad de los nociceptores que hacen los acercamientos farmacológicos complejos.

3.1.4. HIPERALGESIA PERIFÉRICA Y REFLEJO AXÓN.

El mensaje nociceptivo inicial puede ser amplificado por mecanismos de hiperalgesia^{10,11}:

- La hiperalgesia primaria afecta a los tejidos dañados, las sustancias liberadas aumentan la inflamación a nivel lesional. Esto se traduce en un cambio de respuestas con un umbral de activación más bajo, disminución de la latencia, respuestas exageradas a estímulos habituales no nociceptivos (alodinia) o una actividad espontánea.
- La hiperalgesia secundaria se refiere a los tejidos peri-lesionales, las fibras adyacentes se sensibilizan a través del reflejo del axón. Esta amplificación del mensaje nociceptivo juega un papel en la activación de la alerta y las reacciones utilizadas para maestro.

El reflejo del axón o "inflamación neurogénica" corresponde a la liberación periférica de neuropéptidos algogénicos (sustancia P, CGRP, neuroquinina A) presentes en el ganglio espinal. Estos neuropéptidos circulan antidrómicamente a lo largo de las fibras nociceptivas activadas. Se liberan en el sitio de la lesión, así como en la periferia de la lesión inicial e ingresan progresivamente a todos los tejidos sanos adyacentes. Esto es hiperalgesia en mancha de aceite o hiperalgesia secundaria^{14,15}.

El bloqueo selectivo de las fibras nociceptivas es posible mediante anestésicos locales para las fibras C o mediante el bloqueo isquémico para las fibras A-delta. El bloqueo temprano de las fibras nociceptivas interrumpe el círculo vicioso del dolor periférico y previene la aparición de hiperalgesia inducida por la estimulación nociceptiva repetida. La termocoagulación utiliza la mayor sensibilidad al calor de las fibras pequeñas (nociceptivas) y permite una acción selectiva de las formas del dolor con respecto a otras sensibilidades^{16,17}.

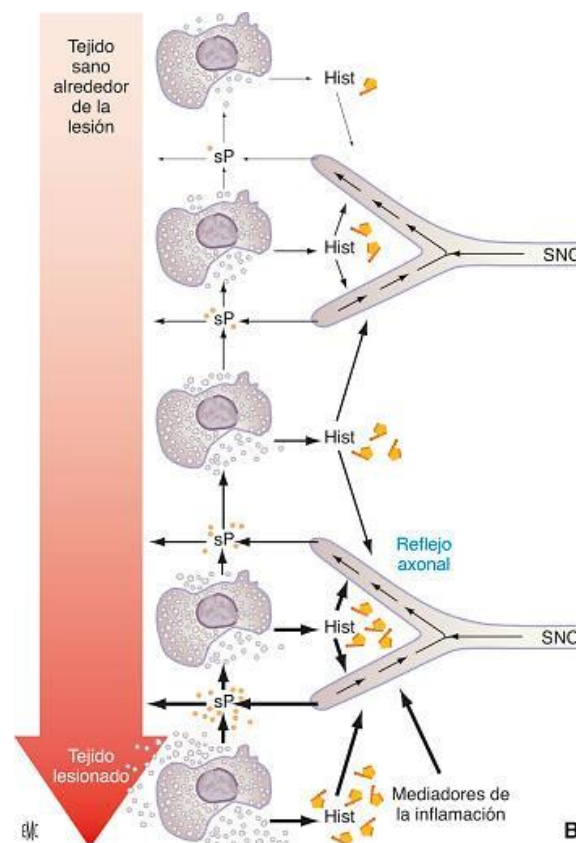


Figura 15. Inflamación neurógena. A. Inflamación neurógena «artificial». La estimulación del extremo distal de una raíz posterior o de un nervio periférico provoca una activación antidrómica de las fibras y una de las consecuencias es la liberación de sustancia P (sP) por las terminaciones libres amielínicas. La sP es directamente responsable de vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y desgranulación de los mastocitos. Esta última es la causa de la liberación de la histamina, que amplifica los procesos vasculares y sensibiliza a los nociceptores. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la neurocinina A tienen propiedades análogas. Estos mecanismos son clínicamente observables en el caso de una irritación radicular que se expresa por liberación periférica limitada al dermatoma. SNC: sistema nervioso central. B. Esquema simplificado de una inflamación neurógena relacionada con una lesión tisular. En la parte baja de la figura se resumen los procesos que se desarrollan en el tejido lesionado y dan origen a la hiperalgesia primaria. Estos procesos son responsables de la activación directa o indirecta de los nociceptores que envían sus mensajes nociceptivos no sólo hacia el sistema nervioso central (SNC), sino también hacia la periferia a través de los reflejos axonales. El resultado de esta activación antidrómica es la liberación de sustancia P (sP) por las terminaciones libres amielínicas. Por medio de su receptor específico NK1, la sP es directamente responsable no sólo de vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (y, por lo tanto, de fuga plasmática), sino también de desgranulación de los mastocitos. El resultado es la liberación de histamina (Hist) que amplifica los procesos vasculares, y activa y sensibiliza a los nociceptores. Estos mecanismos conciernen no sólo a los territorios adyacentes lesionados, creando un verdadero círculo vicioso ya mencionado (Fig. 5A), sino también a los territorios no lesionados, con el resultado de una hiperalgesia a la que algunos autores denominan secundaria o en «mancha de aceite» (parte superior de la figura). Este esquema no tiene más ambición que ilustrar un principio, basándose sólo en un número limitado de actores. En realidad, la inflamación neurógena concierne a una gran cantidad de sustancias (p. ej., adenosintrifosfato [ATP], factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF], CGRP, glutamato, neuropéptido Y, somatostatina, etc.)

3.1.5. LAS FIBRAS NERVIOSAS AFERENTES PRIMARIAS Y LOS NERVIOS PERIFÉRICOS SENSITIVOS.

La fibra nerviosa es en realidad la prolongación periférica o axón de la primera neurona o “protoneurona” cuyo cuerpo celular está situado en el ganglio espinal o el ganglio trigémico de Gasser¹⁸.

Las fibras sensitivas no son uniformes; ellas propagan la señal sensorial a diferentes velocidades de conducción, proporcional a su diámetro y al grosor de su vaina de mielina.

Los primeros estudios fisiológicos efectuados en el hombre pusieron de manifiesto que la sensación dolorosa resultaba de la puesta en juego de fibras de conducción lenta: las fibras A δ débilmente mielinizadas y las fibras C, no mielinizadas. Las fibras C son las más numerosas puesto que constituyen del 60 al 90% del conjunto de las fibras aferentes cutáneas y la casi totalidad de las fibras aferentes viscerales.

<i>Tipos de fibras</i>	A β	A δ	C
<i>Diámetro (micrones)</i>	5-15 μm	1-5 μm	0,3-1,5 μm
<i>Vaina de mielina</i>	+++	+	-
<i>Velocidad de conducción (metro/segundo)</i>	40-100 m/s	5-40 m/s	1-2 m/s
<i>Receptores periféricos</i>	Especializados, encapsulados	Mecanonociceptores Terminaciones libres	Nociceptores polimodales Terminaciones libres
<i>Estímulo específico</i>	Presión leve	Fuerte Presión	Presión fuerte $T^{\circ} > 45^{\circ}\text{C}$ Químico
<i>Sensación producida</i>	Tacto, propiocepción	Dolor rápido	Dolor lento

Tabla 1. Características y significado funcional de las tres categorías de fibras sensitivas contenidas en un nervio de origen cutáneo.

La existencia de estos dos grupos de fibras aferentes finas permitió comprender mejor el fenómeno de doble dolor a veces experimentado en la aplicación de estimulaciones cutáneas breves e intensas. La activación de las fibras A δ producirían un dolor rápido (300 ms después del estímulo) bien localizado y del tipo de picadura que desencadena inmediatamente un reflejo protector de retirada. Las fibras C serían responsables de un dolor tardío (1sec después del estímulo), mal localizado, más difuso y del tipo de quemadura que traduce una lesión tisular persistente.

	Dolor rápido	Dolor lento
Característica clínica	Viva, a tipo de picadura, bien localizada, instantánea	Sorda, difusa, a tipo de quemadura, instalación lenta
Evolución	Duración breve, no hay tonalidad emocional	Duración prolongada, reacción emocional y vegetativa
Fibra nervioso	Fibras sensitivas A δ	Fibras sensitivas C

Tabla 2. Características clínicas de los dos tipos de dolor agudos.

Por otra parte, está el hecho de que las fibras sensitivas que transmiten la sensación táctil fina están protegidas por una gruesa vaina de mielina, mientras que las fibras sensitivas nociceptivas (A δ) no lo están, esto tiene consecuencias prácticas ampliamente utilizadas en clínica. Es posible realizar lesiones nerviosas periféricas incompletas y selectivas que destruyen las solas fibras finas nociceptivas y, por lo tanto, de respetar la sensibilidad táctil en el territorio nervioso en cuestión. La aplicación principal de este concepto está representada por la termocoagulación (lesión térmica) del ganglio trigémino de Gasser en el tratamiento de las neuralgias faciales esenciales.

3.3. EL RELEVO MEDULAR.

3.3.1. LA UNIÓN RADICULOMEDULAR.

Después de haber caminado por el nervio periférico, luego por algún plexo, los influjos nociceptivos se dirigen hacia el nervio espinal. Todas las fibras periféricas aferentes (dendritas de la 1ª neurona) poseen un cuerpo celular en el ganglio espinal situado sobre la raíz espinal posterior. En la mayoría de los casos, las aferencias del sistema nervioso central ganan la médula espinal por las raíces posteriores o sus equivalentes en los nervios craneales. Fue, sin embargo, recientemente demostrado en el hombre que algunas fibras aferentes pasan por la raíz anterior que contiene clásicamente las fibras eferentes motoras.

Los diferentes tipos de fibras sensitivas no tienen ninguna organización particular en los nervios periféricos y de las raíces posteriores. En la unión radiculomedular, zona de entrada de la raíz posterior en la médula, se organizan en función de su tipo y su destino medular. Así, las fibras mielinizadas de gruesos calibres (A β) destinadas al cordón posterior homolateral y que transporta de las informaciones táctiles superficiales y propioceptiva consciente (vía lemniscal) se colocan en la parte dorsomedial de esta región. Las fibras finas nociceptivas (A δ y C) se colocan en la región anterolateral de esta zona de entrada.

Esta disociación anatómica de las fibras es el origen de una intervención neuroquirúrgica de interrupción de las vías del dolor en la unión radiculomedular. Es la radicellotomía posterior selectiva que tiene por objetivo deseccionar por técnica microquirúrgica las pequeñas fibras que transportan la nocicepción a su entrada en la médula espinal.

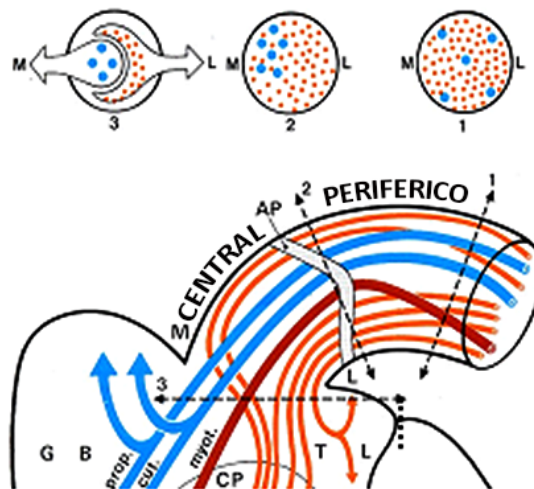


Figura 16. Organización de las fibras en la unión radiculomedular posterior. Lugar de la radiculotomía posterior selectiva. Cada raicilla está compuesta por un segmento periférico cuya glía es schwanniana (como el nervio periférico) y por un segmento central cuya glía es oligodendrocítica (como la médula). La unión entre los dos está en el nivel del anillo pial (AP).

- A nivel del segmento periférico (1), las fibras no tienen una sistematización particular de acuerdo con su tamaño.
- A nivel del anillo pial, las pequeñas fibras ganan la superficie de la raíz, un pequeño número en su borde medial (M), la mayoría en su borde lateral (L), mientras que las fibras grandes caminan en su centro.
- A nivel del segmento central (3), las pequeñas fibras que son laterales o medianas se juntan en la parte lateral de la unión radiculo-medular antes de ingresar al tracto de Lissauer (TL) y luego al asta posterior de la médula (CP).

Es posible a este nivel, mediante técnicas microquirúrgicas, interrumpir selectivamente las vías del dolor respetando las fibras de la sensibilidad.

Las fibras nociceptivas no se destinan a un único nivel espinal (mielómera). En efecto, cada fibra se trifurca, dando ramas para el nivel correspondiente a su metámera y ramas ascendientes y descendentes que van a recorrer el tracto dorsolateral de Lissauer. Esto tiene por consecuencia la difusión de la información a los niveles metaméricos adyacentes que permiten, en particular, la elaboración de reflejos espinales plurisegmentarios. Hay que señalar que existe también un mecanismo de difusión de la información periférica, vinculado al fenómeno de cabalgamiento de los dermatomas (territorios cutáneos que dependen de una metámera). Una estimulación nociceptiva cutánea puede así ser transportada por tres raíces espinales hasta las metámeras correspondientes, y sufrir también un fenómeno de difusión central por el tracto de Lissauer.

3.3.2. LA ENTRADA DE LAS AFERENCIAS PRIMARIAS.

Las fibras aferentes primarias se unen a la médula espinal a través de las raíces posteriores. Las fibras A-delta y C se separan de las grandes fibras táctiles, y se

terminan en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal (capas I, II y V). También envían colaterales a los niveles medulares superiores e inferiores, provocando una importante superposición entre los diferentes territorios.

Las fibras C procedentes de las estructuras viscerales se proyectarán en capas profundas (V-VII). Las fibras grandes (A-alfa-beta) se unirán a los núcleos de Goll y Burdach en los cordones posteriores (sensibilidad táctil y propioceptiva). Intervienen en el control de la puerta. Por lo tanto, las neuronas de la capa V reciben aferentes de todas las categorías de fibras. Esta información puede ser cutánea, muscular o visceral. Esta convergencia visceral-espacial permite explicar el origen del dolor proyectado.

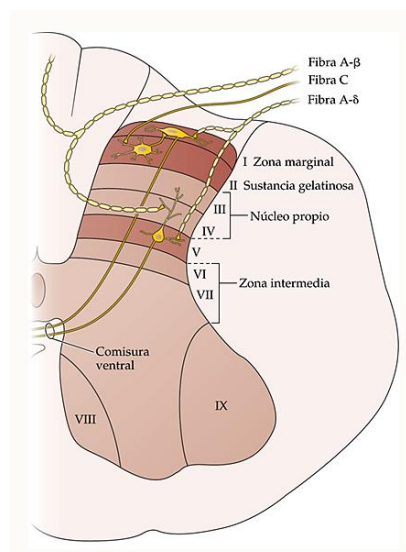


Figura 17. Entrada de aferencias dolorosas en el asta posterior de la médula espinal.

LAS LAMINAS DE REXED

- Lámina I: Zona Marginal. Aferentes A δ (nociceptores cutáneos, musculares, articulares y viscerales).
- Lámina II: Sustancia Gelatinosa de Rolando (SG). Aferentes C (nociceptores cutáneos).
- Lámina III: Aferentes A β de MUB y A δ (mecanorreceptores, de folículos pilosos e información Inocua)
- Lámina IV: aferentes A δ
- Lámina V: aferentes A δ (nociceptores, cutáneos, musculares, articulares y viscerales).
- Lámina VI: Algunas aferentes A δ .

3.3.3. LAS NEURONAS MEDULARES.

El relevo medular se realiza con dos tipos de neuronas: las neuronas nociceptivas específicas que solo transmiten estímulos dolorosos, se ubican más fácilmente en las capas superficiales (I y II); y las neuronas nociceptivas inespecíficas, también llamadas “neuronas convergentes” que pueden transmitir tanto estímulos dolorosos como no

dolorosos, se ubican en las capas profundas (V). La neurona convergente transporta información de un campo receptor cutáneo, visceral y/o muscular^{19,20}.

Las fibras mielinizadas $A\alpha\beta$ se dividen en dos contingentes²¹:

- El primero camina por los cordones posteriores para alcanzar los núcleos grácil y cuneiforme donde activan neuronas del sistema lemniscal responsables de las sensibilidades táctiles y propioceptivas.
- El segundo se bifurca para entrar en la sustancia gris medular y terminarse en las capas III, IV.

Las fibras mielinizadas de pequeño diámetro $A\delta$ y no mielinizadas C se proyectan en las capas I y II (sustancia gelatinosa de Rolando) del ápex del cuerno posterior espinal. Estas sinapsis se establecen con dos tipos de deutoneurona (2º neurona de la vía nociceptiva)²¹:

- **Neuronas nociceptivas no específicas**, cuyos cuerpos celulares se sitúan en la capa V. Se tratan de neuronas que reciben informaciones no nociceptivas y nociceptivas, cuya actividad está paralela a la intensidad de la estimulación.
A partir de un determinado umbral de actividad el mensaje se vuelve nociceptivo. En estas neuronas existen fenómenos de convergencia: los mensajes musculares, viscerales y cutáneos se proyectan sobre las neuronas no específicas comunes. Este fenómeno permite explicar las sensaciones de dolores proyectados. Un dolor originario de una víscera será considerado como procedente de un territorio cutáneo (por ejemplo: el dolor anginoso es experimentado en la cara interna del brazo en el territorio C8 izquierdo, el dolor testicular del cólico nefrítico, dolor escapular derecho de la litiasis vesicular...).
- **Neuronas nociceptivas específicas**, cuyos cuerpos celulares se sitúan en las capas I y II. Reciben exclusivamente fibras $A\delta$ y C y desencadenan una actividad a partir de un determinado umbral de estimulación. Existen también a su nivel fenómenos de convergencia.

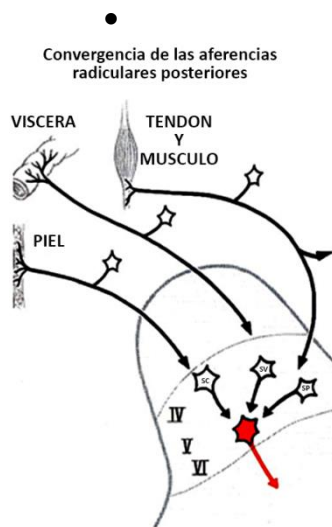


Figura 18. Convergencia de las aferencias procedentes de tejidos de diferentes orígenes.

A partir de este relevo en el cuerno posterior, se organizan los circuitos reflejo espinales por medio de cadenas de interneuronas, en particular, hacia el cuerno anterior y las motoneuronas de los músculos flexores de los miembros (reflejo de retirada en flexión) o hacia la zona intermedia vegetativa de la médula al origen de reflejos vegetativos espinales al dolor^{22,23,24}.

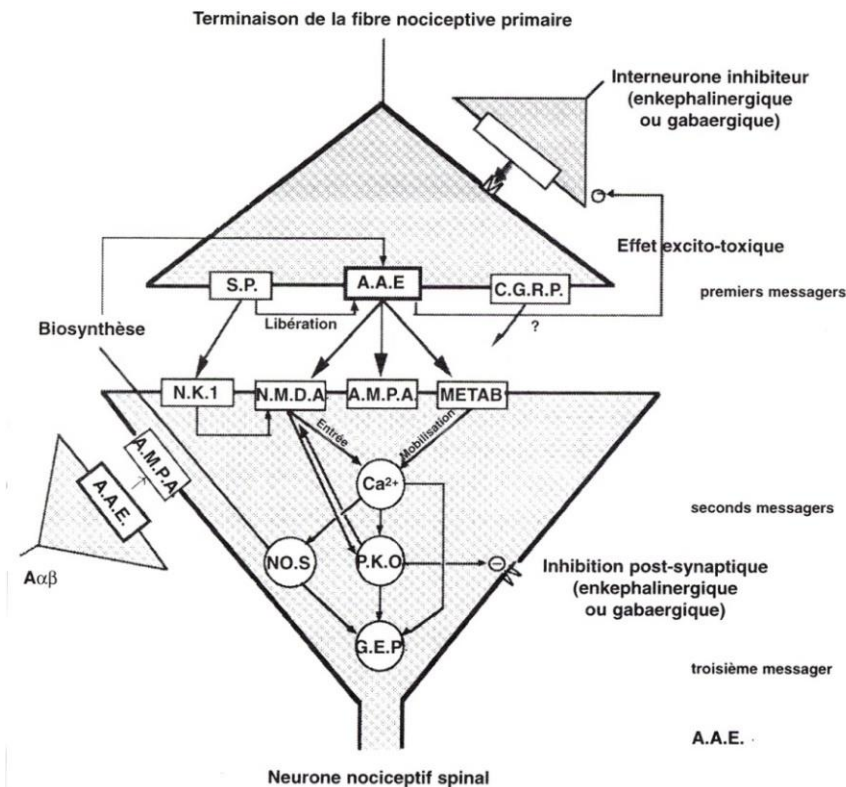


Figura 19. Trasmisión de los influxos de los nociceptores a las neuronas nociceptivas espinales.

Clínicamente: la convergencia de aferentes sensoriales de diversos orígenes (piel, músculo o vísceras) en las neuronas espinotalámicas convergentes del asta posterior que transportan a los impulsos cerebrales de diversos orígenes topográficos y de diferente calidad (nociceptiva o no), son el soporte del dolor proyectado.

El dolor proyectado es el dolor informado por "error" en la piel durante el análisis cortical de la metámera (la representación más grande), mientras que el origen real es visceral, articulaciones o músculos. De hecho, el mapeo cortical parietal tiene una somatotopía topográfica muy precisa para la piel, pero imprecisa para los músculos, vasos y vísceras.

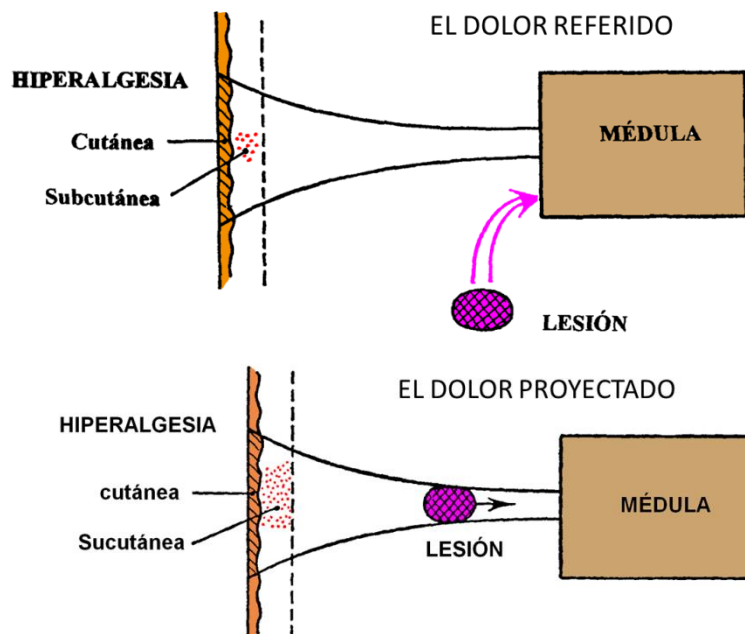


Figura 20. Dolor referido y dolor proyectado.

Los dolores referidos son más difíciles de interpretación y son el soporte de trampas bien conocidas en medicina. La convergencia de los impulsos en cada nivel metamérico explica el dolor de la mandíbula y de la extremidad superior durante el infarto de miocardio, la zona de Mac Burney en la apendicitis, el dolor interescapular de origen vesicular.

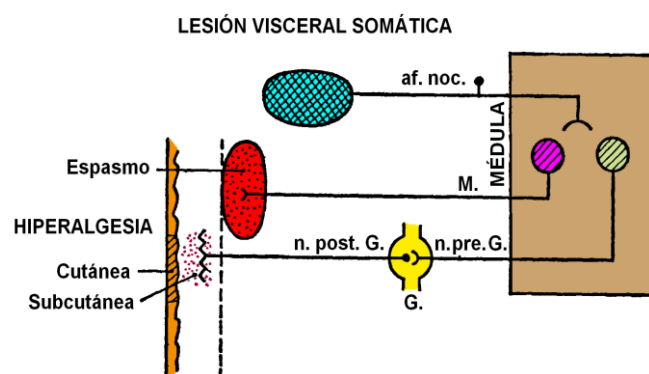


Figura 21. Dolor referido de tipo 1. Las aferencias nociceptivas (af.noc.) que vienen de un foco visceral o somático activan por vía refleja:

1-Eferencias motrices (M.) que provocan un espasmo.

2-Eferencias ortosimpáticas responsables de perturbaciones vasomotoras y de una facilitación de las terminaciones nerviosas.

n-pre.G: neurona preganglionar

n-post.G: neurona postganglionar

G.: ganglio

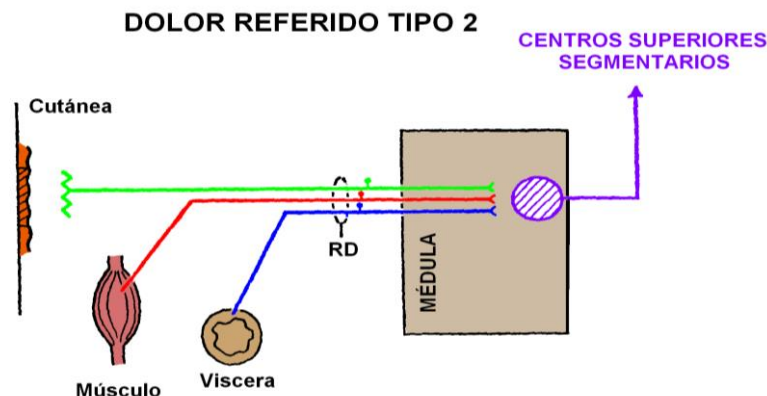


Figura 22. Dolor referido de tipo 2. Las aferencias viscerales (visc.), musculares (musc.) y cutáneas (cit.) pasan por la raíz dorsal (RD) y convergen sobre las mismas células de la Lámina V de Rexed del cuerno posterior de la médula.

3.3.4. NEUROQUÍMICA DEL CUERNO POSTERIOR.

La farmacología del cuerno posterior de la médula espinal está muy rica. La mayoría de los neurotransmisores, así como sus receptores respectivos presentes en el sistema nervioso central se encuentran este a nivel. Dos grupos de neurotransmisores son responsables de la transmisión de los mensajes nociceptivos periféricos hacia las neuronas espinales.

En el asta dorsal, las fibras A-delta y C liberan péptidos (sustancia P, neuroquinina A, CGRP, somatostatina, CCK, VIP) y aminoácidos excitadores (glutamato, aspartato) en el espacio sináptico. La sustancia P y el glutamato parecen jugar un papel importante pero no exclusivo en la transmisión del mensaje nociceptivo a las capas profundas, un punto de partida del tracto espinotalámico. Hay varios tipos de receptores de glutamato: el receptor de AMPA, el receptor de kainato (KA), el receptor de NMDA (aspartato de N metil D) y los receptores metabotrópicos ligados a proteínas G. Los receptores de AMPA y KA están conectados a los canales iónicos (sodio) de activación rápida e involucrada en la transmisión excitatoria rápida. El receptor NMDA está vinculado a la entrada de calcio en la célula. Su activación es mucho más lenta y está controlada por la glicina y el magnesio. El receptor NMDA está involucrado solo en los cambios neuronales a largo plazo. La entrada masiva de calcio en la célula desencadenará una cascada de mecanismos intracelulares: síntesis de NO y prostaglandinas, activación de la proteína quinasa (PKC) y expresión de proto-oncogenos (C Fos protein). Estos neurotransmisores crean una despolarización post-sináptica lenta y prolongada que permite la suma temporal de los impulsos nociceptivos. La célula se vuelve activable, los canales iónicos permanecen abiertos y la sinapsis es totalmente permeable. Por lo tanto, la hiperexcitabilidad de las neuronas convergentes puede conducir a una disfunción neuronal global máxima con destrucción neuronal, pérdida de mecanismos inhibitorios y aumento del dolor en intensidad y tiempo. Es hiperalgesia central o sensibilización central^{16,17}.

Tras un estímulo nociceptivo preliminar, aislado, ocurre un dolor agudo vinculado a la estimulación de los receptores AMPA. Se lo considera como un dolor de alarma, de

protección de la integridad del organismo, se habla de normalgesia.

Tras un estímulo nociceptivo supralaminar y repetitivo se constata la ejecución de los receptores NMDA al origen de una hiperexcitabilidad autónoma o incluso ampliada de traductor por una hiperalgesia.

A más largo plazo, puede seguir una forma de puesta en memoria del dolor vinculado a las modificaciones en la expresión de los genes en favor de una síntesis proteica pro nociceptiva.

Evento doloroso		
Dolor agudo aislado	Dolores agudos recurrentes	Dolor crónico
Glutamate ↓ AMPA NORMALGESIA	AAE - SP ↓ ↓ NK1 NMDA (Ca ⁺⁺ , PKC, NO) HIPERALGESIA	Gene de expresión precoz (c-fos) MEMORIZACIÓN

Tabla 3. Las tres etapas posibles de un acontecimiento doloroso.

En la clínica: la estimulación de mecanorreceptores de umbral bajo con sensibilidad táctil normal en caso de sensibilización espinal puede desencadenar una respuesta dolorosa, que explica la alodinia y la hiperalgesia de las zonas peri-lesionales. Por lo tanto, un dolor persistente puede ser responsable de cambios neuroquímicos duraderos que expliquen la perpetuación y memorización de los fenómenos dolorosos.

3.3.5. CONTROLES INHIBITORIOS DEL ASTA POSTERIOR DE LA MÉDULA.

Esquemáticamente, 2 sistemas pueden modular a nivel espinal la transmisión de información dolorosa.

3.3.5.1. CONTROL DE LA PUERTA (TEORÍA DE MELZACK Y WALL²⁵)

La activación de las fibras de gran diámetro (A-delta) implica neuronas internas ubicadas en la sustancia gelatinosa que inhibirá la transmisión de los impulsos nociceptivos a las neuronas de convergencia de las capas profundas del asta dorsal. La actividad de estas grandes fibras aferentes aumenta la actividad de las interneuronas y cierra la puerta al dolor, mientras que la actividad de las fibras C y A-delta reduce este tono inhibitorio y abre la puerta facilitando así la transmisión hacia las neuronas convergentes. Estos mecanismos segmentarios también pueden ser controlados por influencias supraespinas. Estos controles están mediados por aminoácidos inhibidores como la glicina o el ácido gamma amino butírico (GABA).

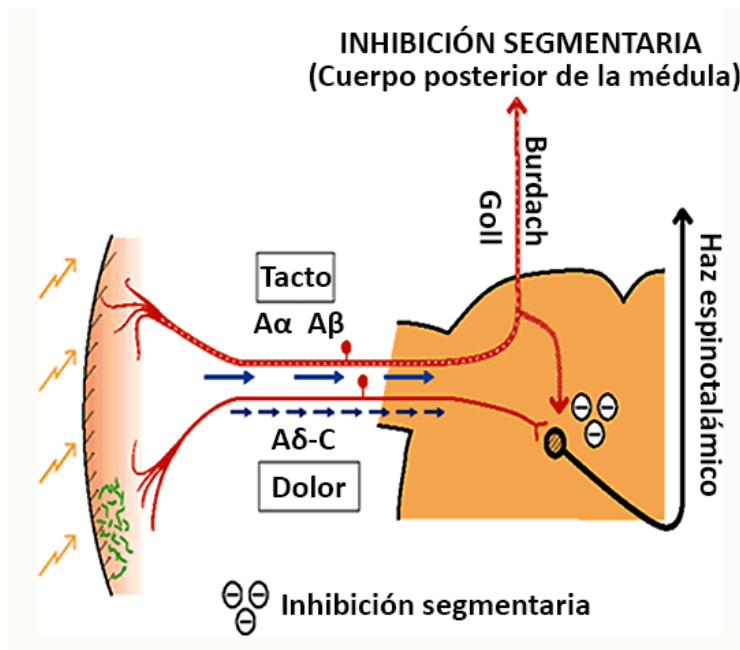


Figura 23. Teoría de las compuertas. Las fibras táctiles de alto calibre (A-alfa y A-beta) ejercen una acción inhibitoria sobre las fibras inespecíficas en el asta dorsal de la médula espinal.

En terapia, el control de la puerta es el soporte del uso de la neuroestimulación transcutánea (TENS) y cordonal, con meta antálgica. La estimulación medular es de interés para los cordones posteriores, que mediante la circulación a contracorriente (antidrómica) inhibirían las neuronas nociceptivas convergentes del asta posterior de la médula espinal.

3.3.5.2. EL SISTEMA OPIOIDE.

Hay muchos receptores opioides pre y postsinápticos repartidos en 3 clases: Mu (u OP3), Delta (u OP1) y Kappa (u OP2). Estos receptores están presentes en todo el sistema nervioso central, pero también en la periferia. Los agonistas del receptor Mu (morfina) bloquean las respuestas a estímulos nociceptivos mecánicos, térmicos o químicos. Estos receptores están muy distribuidos en el sistema nervioso central, particularmente en el cuerno dorsal de la médula espinal. Las endorfinas son péptidos endógenos que imitan la acción de la morfina y se unen a los receptores de opiáceos. Pertenecen a tres grandes familias: la proencefalinas en el origen de las encefalinas, la pro-opio-melanocortina en el origen de las beta-endorfinas y la prodinorfina en el origen de las dinorfinas. Estas endorfinas están ampliamente distribuidas en las estructuras cerebrales, especialmente aquellas involucradas en la nocicepción, y a nivel del asta dorsal de la médula espinal.

En la práctica clínica, la administración repetida de opioides puede conducir al desarrollo de una tolerancia (disminución de los efectos farmacológicos)

y dependencia física o mental. Estos mecanismos dependen de los cambios neuronales que implican la activación de los receptores de aminoácidos excitadores. La activación de los receptores opioides podría, al mismo tiempo que el efecto analgésico, involucrar moléculas endógenas dotadas de propiedades anti-opioides.

3.3.6. CONTROLES ACTIVADORES DEL ASTA POSTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL.

Se han reconocido que diferentes péptidos que tienen una acción proálgica y anti-opioide: colecistoquinina (CCK), neuropéptido SF (NPFS), nociceptina. Las CCK están presentes en el sistema nervioso central, y su distribución es casi superponible a la de los receptores de opioides y de las encefalinas. La CCK es un antagonista endógeno del sistema opioide, que a través de los receptores CCKB podría inhibir el sistema opioide. Los opioides endógenos y la CCK regularían la homeostasis entre el sistema anti-nociceptivo y el retorno de la aparición de dolor.

En la clínica: la hiperactividad de los sistemas anti-opioides también podría intervenir en el dolor neuropático, explicando en particular la ineficacia relativa de los opioides para aliviar este tipo de dolor.

4. LOS HACES O VÍAS ESPINALES ASCENDENTES.

Las neuronas nociceptivas medulares específicas o no específicas van a proyectar sus informaciones a la neurona talámica (3ª neurona de la vía nociceptiva) por medio de sus axones agrupados en haces nerviosos ascendentes.

Después haber cruzado la línea mediana (decusación) en la comisura gris anterior, los axones de las neuronas nociceptivas del ápex del cuerno posterior se dirigen hacia el cordón antero-lateral hemi-médula del contralateral para formar el haz espinotalámico. La consecuencia funcional de este cruce anatómico está en que el cerebro derecho recibe y percibe las informaciones dolorosas procedentes del hemicuerpo izquierdo y a la inversa. Este haz transmite, esencialmente, los influjos resultantes de la activación de nociceptores somáticos y viscerales, y de receptores al calor y frío.

La concepción moderna separa este haz en dos contingentes:

- El haz neoespinotalámico superficial y lateral, existe solamente en los mamíferos superiores y el hombre, y está compuesto de fibras rápidas paucisinápticas (haciendo pocos relevos). Existe una organización espacial de las

fibras en el haz (somatotopia), las fibras más caudales se sitúan lateralmente con relación a las fibras de origen más rostrales, las fibras de la sensibilidad térmica son más posteriores que las de la sensibilidad dolorosa. Esta somatotopia y el hecho que la vía nociceptiva sea agrupada bajo la forma de un haz compacto en el cuadrante anterolateral de la médula, son al origen de una intervención quirúrgica de interrupción de las vías del dolor: la cordectomía anterolateral. Después de haber cruzado el tronco cerebral y la cara lateral de la formación reticulada, el haz se coloca al borde posterior del lemniscal mediano y se termina en el tálamo lateral en el núcleo anterior posterior lateral y posterior en el núcleo submedio. El haz neoespinotalámico está involucrado en la localización de las sensaciones dolorosas.

- El haz paleoespinotalámico, profundo e interno, compuesto de fibras de pequeño calibre de conducción lenta y que hace numerosos relevos sinápticos. Corresponde a un sistema filogenéticamente antiguo, sin organización somatotópica. Él se termina en el tálamo medio en los núcleos intralaminares. El haz paleoespinotalámico está involucrado en la codificación de la intensidad de los estímulos dolorosos, así como en la activación de las estructuras límbicas y corticales responsables de los “comportamientos dolorosos”.

Este haz espinotalámico contiene también fibras que proceden de la sustancia gris intermedia (zona vegetativa) y agrupa del 80 al 90% de las fibras nociceptivas. Los axones de la vía nociceptiva después suben en el cordón antero-lateral de la médula, penetran en el bulbo. Son juntados por los axones del núcleo espinal del trigémino que transporta la sensibilidad nociceptiva de la cara.

El haz neoespinotalámico va a incorporarse a la vía lemniscal mediana en dirección del tálamo.

El haz paleoespinotalámico está situado más posteriormente. Tiene la particularidad de dar numerosas ramas colaterales homolaterales y contralaterales en su travesía del tronco cerebral. Se proyecta amplia y bilateralmente sobre la sustancia reticulada a todos los niveles del tronco cerebral, lo que sería el origen de la puesta en “despertar” del sistema nervioso central por el sistema reticular ascendente.

Por otra parte, a este nivel, se organizan los reflejos con los núcleos vegetativos de la reticulada y de los nervios craneales (III, VII, IX, X) al origen de reacciones neurovegetativas como de las modificaciones de la actividad cardiovascular (aceleración del pulso, aumento de la tensión arterial), respiratoria (aceleración de la frecuencia), midriasis o pilo-erección...

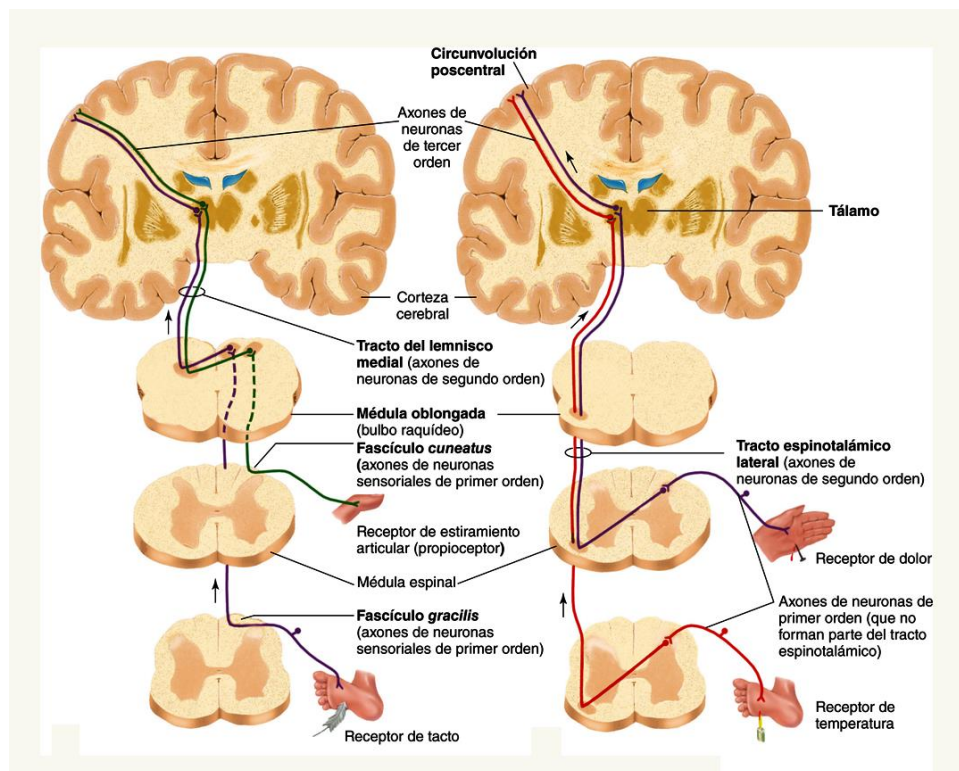


Figura 24. Vías espinales nociceptivas ascendentes.

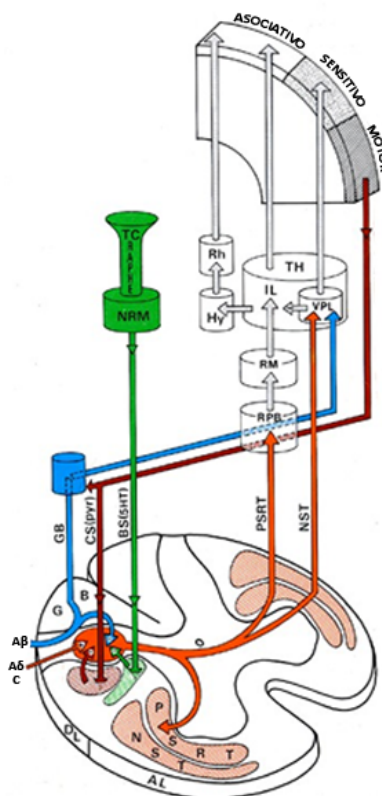


Figura 25. Las vías nociceptivas anterolaterales.

Es posible distinguir en las aferencias nociceptivas 2 vías anatómicas que utilizan:

- Un sistema lateral, puesto en juego por la vía neoespinotalámica (NST), haciendo relevo en el núcleo VPL del tálamo y proyectándose sobre el córtex parietal somestésico. Se trata de una vía de conducción rápida responsable de la sensación consciente del dolor agudo y dotado de una capacidad de análisis cualitativa de la estimulación (naturaleza, duración, topografía). Esta vía es así responsable del aspecto sensorio-discriminativo de la nocicepción.
 - Un sistema mediano, activado por la paleoespinoreticulotalámica (PSRT) haciendo relevo en la sustancia reticulada del tronco cerebral (bulbar: RPB; mesencefálica: RM) y en núcleos no específicos del tálamo (intralaminares: IL) e incluyendo vastas proyecciones en el córtex prefrontal, las estructuras límbicas, el hipotálamo y el estriato. Esta vía de conducción lenta es responsable después, de la estimulación nociceptiva del dolor sordo mal sistematizado (no discriminativo). Pone en juego comportamientos de despertar y defensa y es el origen de los componentes cognoscitivos, emocionales y neurovegetativos de la sensación dolorosa.
- Estas vías nociceptivas aferentes permanentemente son moduladas por los sistemas reguladores situados en los diferentes niveles del sistema nervioso (fibras lemniscales: GB; tracto corticoespinal: CS; Núcleo Rafe Magnus.

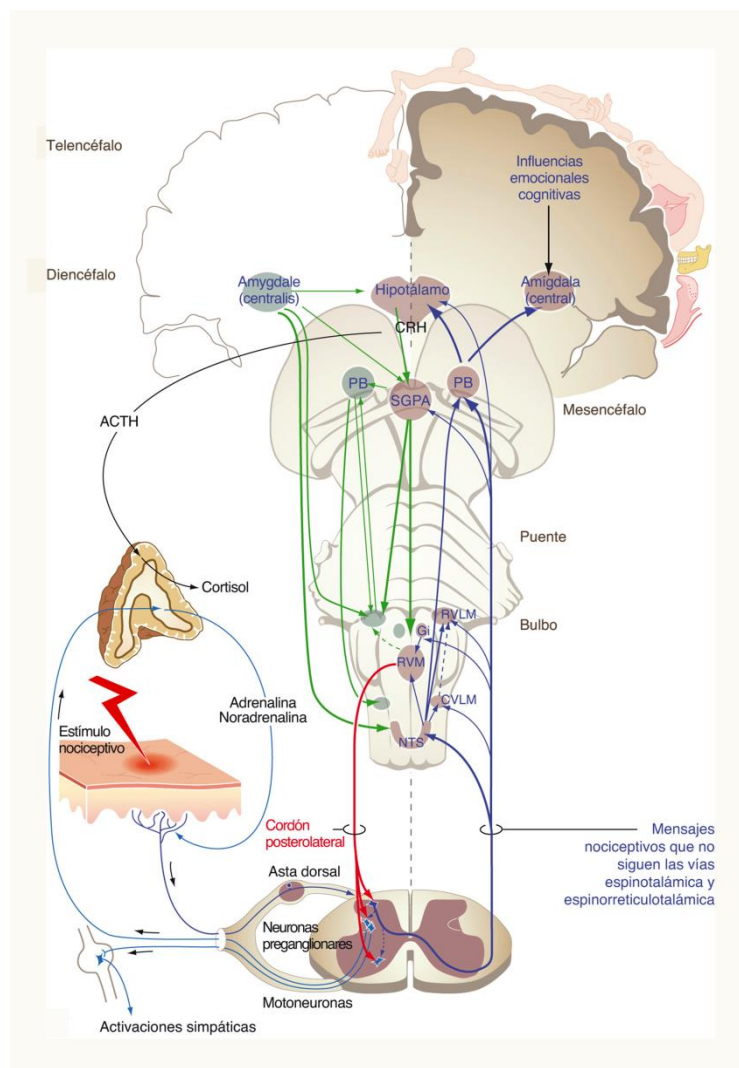


Figura 26. Representación esquemática de las vías nociceptivas.

5. 2.4. INTEGRACIÓN DEL DOLOR A NIVEL CEREBRAL Y CONTROLES SUPRAESPINALES^{26,27}.

5.1. EL RELEVO TALÁMICO.

El tálamo es un núcleo gris considerado como un centro de selección de la información sensitiva. Los axones de las neuronas nociceptivas medulares después de haber caminado en el haz espinotalámico terminan haciendo sinapsis con las neuronas talámicas²⁸:

- Tálamo lateral (específico).

La vía espinotalámica, que acompaña la vía lemniscal, se proyecta con una somatotopía precisa en el núcleo anteroposterolateral homolateral del tálamo lateral que contiene el origen trigeminal y se proyecta más medialmente sobre el núcleo anteroposteromediano.

- Tálamo interno (no específico).

El haz paleoespinoreticulotalámico se proyecta sobre los núcleos intralaminares, para-fascicular, submedios del tálamo mediano. Estos núcleos constituyen una prolongación superior de la sustancia reticulada. A partir de éstos, la información nociceptiva va a ser “difundida” a numerosas regiones cerebrales.

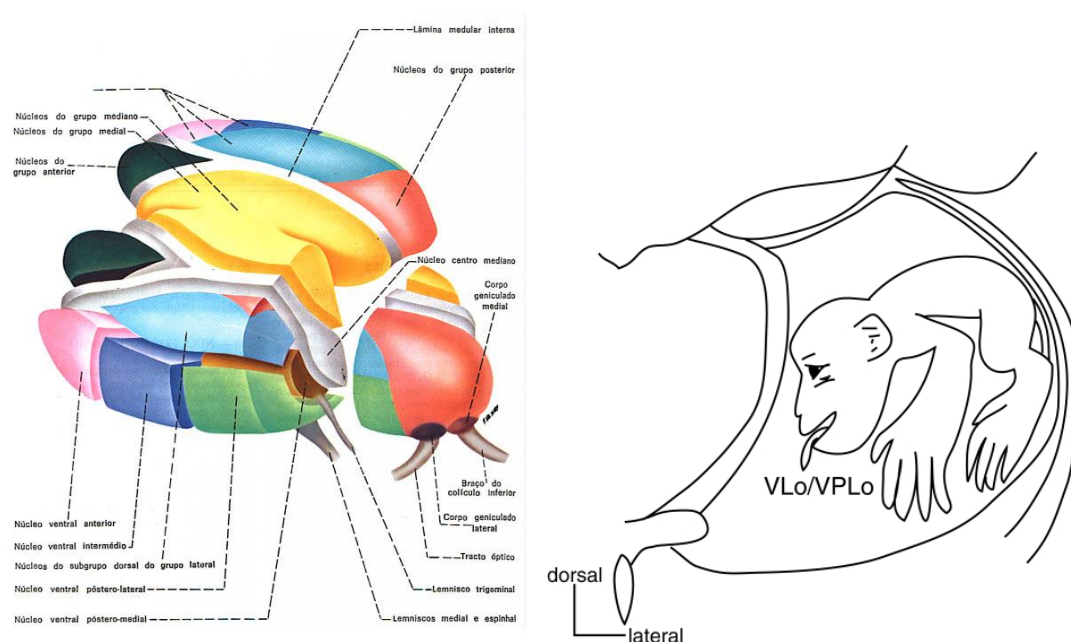


Figura 27. Núcleos del tálamo y somatotopía del tálamo puesta de manifiesto por la estimulación eléctrica en el sujeto despertado.

5.2. LAS PROYECCIONES CORTICALES.

No existe un único centro de integración, discriminación y memorización del dolor. Las técnicas modernas de marcado de fibras, inmunohistoquímica e imágenes permitieron precisar mejor este circuito complejo en el cual el hipotálamo, el córtex somestésico y el sistema límbico desempeñan un papel importante^{28,29}.

El acoplamiento de las técnicas de imágenes por resonancia magnética nuclear (IRM) y tomografía por emisión de positrones (TEP) permitieron poner de manifiesto, en voluntarios sanos, que las cortezas somestésicas primarias y secundarias, pero también las cortezas cingulares, insular y premotor eran activadas por estimulaciones nociceptivas.

5.2.1. EL CÓRTEX SOMESTÉSICO (GIRO POSCENTRAL).

El giro parietal posterocentral recibe los axones de las neuronas talámicas del tálamo posterior ventrolateral. Estos axones se terminan preferencialmente en la capa IV del giro somestésico primario (SI) en su parte anterior (área 3A de Brodman) para los influjos de origen muscular y articular y en su parte media (área 3B y 2) para los influjos de origen cutáneo. El área SI está ricamente conectada con el área somestésico secundario SII situado al pie del giro posterocentral que podría también recibir informaciones nociceptivas.

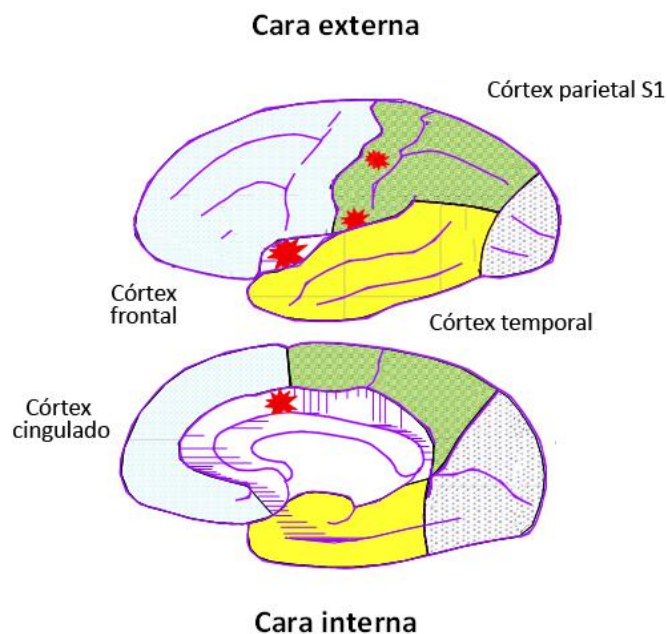


Figura 28. Activaciones corticales desencadenadas por estimulaciones nociceptivas.

5.2.2. EL CÓRTEX FRONTAL.

La proyección de las vías nociceptivas a partir del tálamo no específico sobre la región prefrontal, está clásicamente descrito como responsable del carácter desagradable de la sensación dolorosa y del contexto emocional que lo rodea. La desconexión frontal suprime el aspecto de “sufrimiento” del dolor, sin embargo, sin suprimir la sensación (el área SI sigue siendo informada).

5.2.3. EL SISTEMA LÍMBICO.

La proyección a partir de la formación reticulada sobre las áreas límbicas: córtex frontal orbito, cíngulo anterior, insular anterior y la amígdala temporal, juega un papel en el aprendizaje y la memorización de las sensaciones nociceptivas.

Permite, en particular, reconocer un contexto espacial y social de riesgo y permite así un comportamiento adaptado a estimulaciones potencialmente nociceptivas (respuesta de evitación, fuga, anticipación).

5.2.4. LAS PROYECCIONES NUCLEARES.

- Sobre el hipotálamo.

La proyección de informaciones nociceptivas sobre el hipotálamo, principal estructura reguladora vegetativa está al origen de respuestas neuroendocrinas al dolor (aumento de la secreción de hormonas de la médula suprarrenal).

- Sobre el estriado

Estas proyecciones serían el origen de respuestas semiautomáticas y automáticas elaboradas después una estimulación dolorosa.

5.3. INTEGRACIÓN CORTICAL DEL DOLOR.

Los estímulos nociceptivos se integran principalmente a nivel de la corteza insular, del área SII y del giro cíngulo anterior, y más inconsistentemente en el área del tálamo y SI. Las respuestas insulares /SII y talámicas reflejan el componente sensitivo discriminativo del dolor. La respuesta de la corteza SI está más relacionada con la estimulación nociceptiva cutánea superficial (dependiente de las sumas temporales y espaciales) y está modulada por la atención al estímulo. La respuesta talámica, a menudo bilateral, probablemente implica fenómenos de despertar en respuesta al dolor. La respuesta del cíngulo anterior se refiere a procesos más bien atencionales y emocionales. La atención al estímulo doloroso también involucra la corteza parietal posterior y la corteza prefrontal dorso-lateral derecha, que participan en la red cortical atencional y/o mnésica.

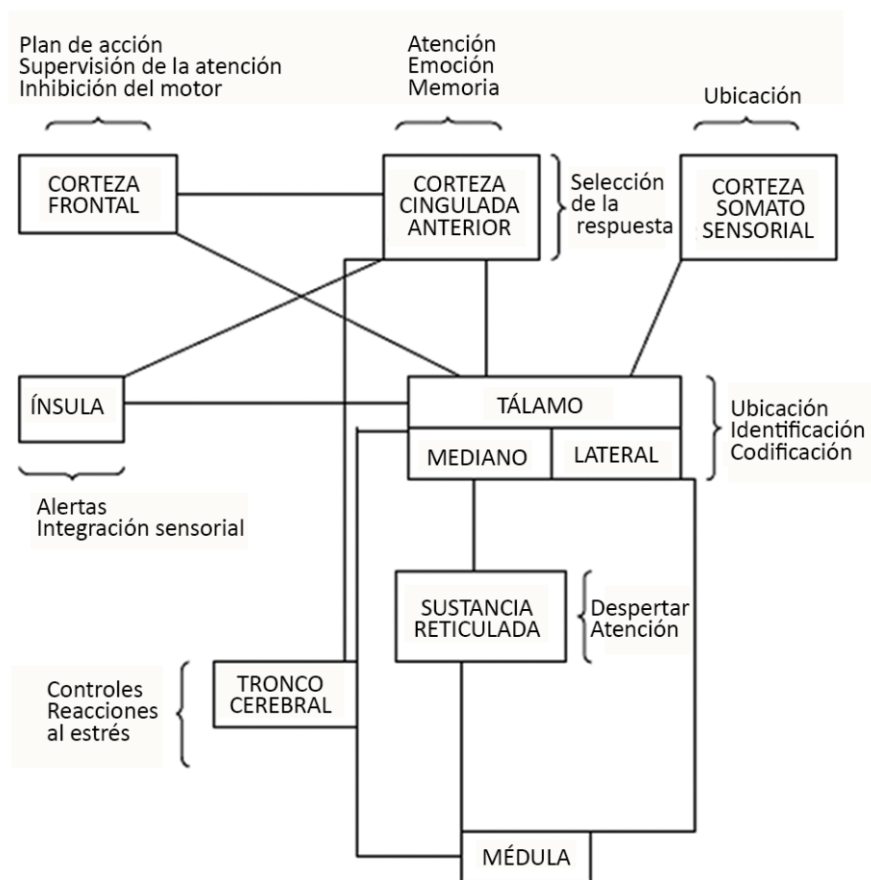


Figura 29. Esquemmatización del papel de las estructuras cerebrales de análisis y de integración.

6. MECANISMOS DE CONTROL DEL DOLOR.

La actividad de los circuitos prestados por los mensajes dolorosos está permanentemente modulada y controlada por diferentes sistemas intrínsecos. Esta modulación, a efecto inhibitor, se ejerce esencialmente a nivel segmentario de penetración medular de las aferencias, pero también a nivel suprasegmentario por medio de controles descendentes que proceden de las estructuras cerebrales.

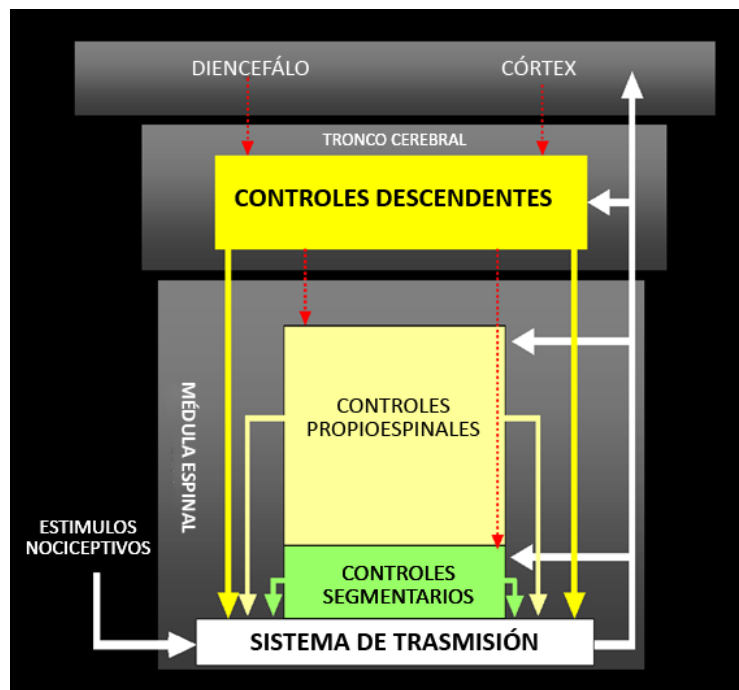


Figura 30. Representación esquemática de los diferentes niveles de control del mensaje nociceptivo.

6.1. CONTROL DE ORIGEN ESPINAL.

El primer relevo sináptico de las vías del dolor en los cuernos posteriores de la médula espinal es, no un simple contacto entre dos neuronas, sino un verdadero centro de modulación e integración del mensaje nociceptivo.

Está bien establecido que la estimulación de las gruesas fibras mielinizadas A β de conducción rápida bloquean las respuestas de las neuronas medulares nociceptivas del cuerno posterior inducidas por la estimulación de las fibras pequeñas A δ y C de conducción lenta. Esta inhibición se efectúa en el cuerno posterior de la médula por medio de una interneurona inhibidora encefalinérgica situada en la sustancia gelatinosa de Rolando. La inhibición de las fibras nociceptivas por la interneurona dependen de la liberación de encefalina, que va a fijarse en un receptor específico situado a la extremidad de la fibra nociceptiva en posición presináptica, inhibiendo así la liberación, por esta fibra de sus propios neurotransmisores.

Esta disposición está a la base de la explicación propuesta por Melzack y Wall en 1965, conocida como la teoría del “gate control” (del “portillo”).

Según esta teoría, los influjos procedentes de las gruesas fibras mantendrían un tono inhibitorio, el cual sería aumentado por la llegada de influjos nociceptivos suficientes que provocan la abertura de la puerta.

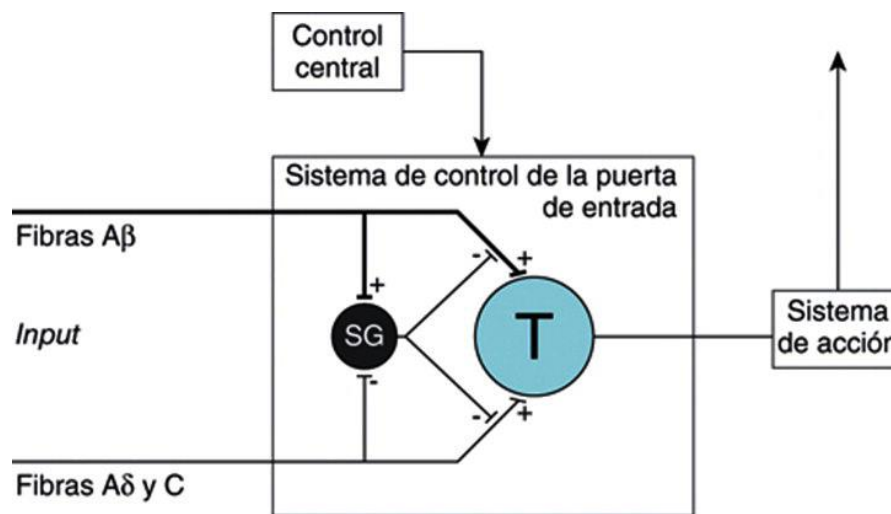


Figura 31. Teoría del portillo medular (“gate control theory”).

Esquema que resume esta teoría tal como inicialmente fue propuesta por Melzack y Wall²⁵ en 1965. Las interneuronas de la sustancia gelatinosa (SG) controlan el acceso de las informaciones nacidas de la periferia hacia las neuronas a convergencia situadas en las capas más profundas del cuerno posterior de la médula (T) por un mecanismo inhibitorio presináptico. La ejecución de las aferencias de grueso diámetro A β aumentan la actividad de estas interneuronas que cierran así el portillo; la activación de las fibras finas A δ y C deprime este tono inhibitorio desencadenando entonces la abertura del portillo, facilitando así por desinhibición la invasión de las neuronas a convergencia luego de las estructuras supraespinales de integración para generar el dolor. Estos mecanismos se someten a controles de origen supraespinal.

La existencia de estos mecanismos de controles segmentarios condujo a dos aplicaciones clínicas:

- La neuroestimulación transcutánea de los nervios periféricos o epidural de los cordones posteriores medulares, al reclutar las gruesas fibras A β de los mecanorreceptores moderan la actividad de los nociceptores.
- La inyección intratecal de morfina utilizada en los dolores cancerosos rebeldes, que simula hasta cierto punto la liberación de encefalinas, es un potente inhibidor de la transmisión del mensaje nociceptivo.

6.2. LOS CONTROLES INHIBIDORES DESCENDENTES SUPRAESPINALES.

Esquemáticamente, se han identificado 2 tipos de controles inhibitorios posteriores:

6.2.1. CONTROLES DESCENDIENTES ACTIVADOS POR ESTIMULACIONES CEREBRALES.

Proviene del tronco cerebral (región bulbar rostral-ventral) para actuar sobre la médula espinal. A nivel bulbar, se identifican varias áreas que tienen función analgésica: la materia gris periacueductal (SGPA), el núcleo de rafe (MRN), el núcleo de células gigantes, el núcleo reticular lateral del tracto solitario. Desde esta región bulbar, las fibras toman el funículo dorsal y se unen a las neuronas espinales en cada piso y logran un efecto inhibitorio sobre las neuronas convergentes. Los neuro-mediadores involucrados en este sistema inhibitorio son las sustancias opioides, la serotonina y la norepinefrina.

Estas zonas mesencefálicas podrían intervenir sucesivamente. La actividad inicial se referiría al SGPA, provocando una liberación de endorfinas que, activarían las estructuras bulbares. Estas a su vez activarían las vías descendentes del haz medular dorsolateral, el cual se proyecta sobre las capas I, II y V de los cuernos posteriores, inhibiendo a su origen, las neuronas nociceptivas espinales. La vía descendente bulboespinal descrita está a mediación serotoninérgica, ella se duplica también de una vía descendente noradrenérgica nacida del locus coeruleus pónico. El efecto antiálgico de los antidepresores tricíclicos está en parte mediado por su acción inhibitoria de la recaptura de la serotonina y de la noradrenalina o de las dos a la vez. A este respecto estas moléculas participan en el control descendiente del dolor. Estas moléculas tendrían también de manera variable un efecto opioidérgico y anti-NMDA.

En terapia, los mecanismos serotoninérgicos inhibidores descendentes justifican el uso de antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor.

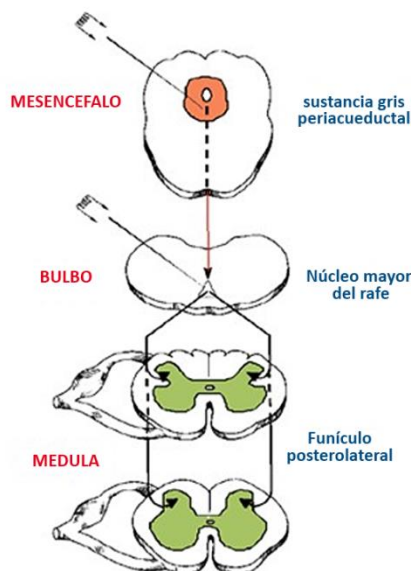


Figura 32. Controles inhibitorios descendentes desencadenados por estimulaciones cerebrales.

6.2.2. LOS CONTROLES INHIBIDORES DESCENDENTES DESENCADENADOS POR ESTIMULACIONES NOCICEPTIVAS.

La aplicación de un estímulo nociceptivo a un área alejada del cuerpo de un campo de un receptor de la neurona converge desencadenando un mecanismo de inhibición en la misma neurona convergente. La importancia de los controles inhibidores descendentes desencadenados por estimulaciones nociceptivas es proporcional a la intensidad del estímulo y su duración. La integridad del circuito de retroalimentación es esencial. La estructura bulbar involucrada en este bucle es la bulbar reticular. Los neuromediadores de los controles inhibidores descendentes, desencadenados por estimulaciones nociceptivas, son serotoninérgicos y endomorfínicos. Los controles inhibidores descendentes podrían actuar como un filtro facilitando la detección de los mensajes nociceptivos. Las neuronas convergentes transmiten información nociceptiva y no nociceptiva, provenientes de diferentes orígenes. Estas neuronas tienen así una actividad somestésica básica casi permanente. En el caso de la estimulación dolorosa de una población dada de neuronas convergentes, los controles inhibidores descendentes desencadenados por estimulaciones nociceptivas están involucrados. Por lo tanto, hay una reducción en la actividad de las neuronas convergentes que no están afectadas por este dolor. El contraste aumenta entre el campo de la neurona activada y el silenciamiento de las neuronas no afectadas para identificar mejor la ubicación precisa de este dolor. Por analogía, una canción en medio del alboroto de una multitud es poco probable que se escuche; por otro lado, la multitud reducida al silencio permitirá extraer el sonido de una mejor manera.

6.2.3. EL CONTROL INHIBIDOR DIFUSO (CIDN).

Esta teoría hace intervenir la ejecución de un mecanismo endógeno de control del dolor, en el cual las estructuras del tronco cerebral y en particular el subnúcleo reticular posterior harían parte de un sistema espino-bulbo-espinal de retroacción negativa activado por estimulaciones dolorosas³⁰.

La originalidad de este sistema reside esencialmente en su modo de funcionamiento. Así, una estimulación nociceptiva sería al origen de potentes efectos inhibidores que difundirían sobre la totalidad de las neuronas de convergencia, excepto las del campo receptor concernidas por la estimulación nociceptiva³¹.

Tal mecanismo explicaría por qué “un dolor puede encubrir otro” a condición, que sea más intenso y que corresponda a un territorio metamérico diferente. Este fenómeno está explotado por las técnicas de “contra irritación” como la acupuntura^{32,33}.

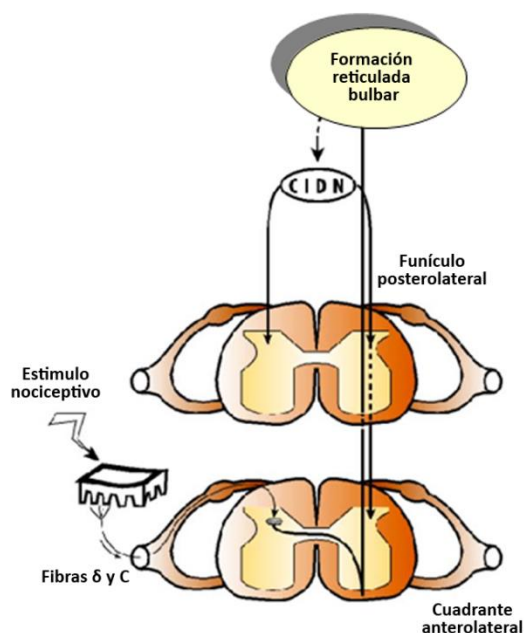


Figura 33. Esquema anatómico que representa los CIDN: los CIDN son desencadenados específicamente por las estimulaciones nociceptivas y por la ejecución de las fibras periféricas de pequeño calibre Aδ y C. Las vías ascendientes y descendientes del bucle son localizadas respectivamente en el cuadrante anterolateral y en el funículo posterolateral. Las estructuras cerebrales que participan en los CIDN son localizadas en la parte caudal del bulbo (región bulbar antero-rostral).

6.2.4. PAPELES DE LO NÚCLEOS CENTRALES.

6.2.4.1. Hipotálamo.

El tracto hipotalámico directo podría participar en un bucle de retroacción negativa (espino-hipotálamo-espinal).

6.2.4.2. Tálamo.

Los mecanismos de control a este nivel no están totalmente aclarados en el hombre. Se proponen actualmente dos teorías: la existencia de un “gate control” en el VPL ejercido por la vía lemniscal, similar a la descrita para el cuerno posterior. El papel del núcleo reticular que forma una fina capa celular a la periferia del tálamo está también evocado. Este recibe colaterales de las proyecciones talamocorticales y corticotálamicas y ejerce una actividad inhibitoria (GABAérgicas) sobre el conjunto de los otros núcleos talámicos³⁰.

6.2.4.3. El córtex cingulado anterior.

Se proyecta sobre el SGPA mediante el tálamo mediano y es probablemente parte de un bucle de retroacción negativa.

6.2.4.4. El córtex motor (precentral).

Él es actualmente el objeto de investigaciones clínicas prometedoras: papel inhibitor directo del tracto corticoespinal y de las vías corticotalámicas. La estimulación eléctrica del córtex motor con meta antálgica está actualmente utilizada en algunos dolores neurológicos de origen periféricos o centrales.

7. TIPOS DE DOLOR.

Un dolor duradero y severo puede ser generado por diferentes mecanismos neurofisiológicos, que es esencial conocer bien ya que, de su buena comprensión y evaluación neurológica precisa, se derivará un tratamiento adaptado.

Los datos anatomo-fisiológicos a clasificar los dolores en 3 tipos:

- Los dolores por exceso de estimulación nociceptiva: son por mucho los más frecuentes en clínica. Traducen una irritación anormal, una excitación de los nociceptores sin afectación anatómica del nervio que transporta la sensación dolorosa. Cualquiera que sea la causa inicial (traumatismo, quemadura, isquemia, infección...), se produce en el tejido lesionado una reacción local que se traduce en un exudado que se acompaña de una liberación masiva de sustancias algogénicas que sensibilizan y activan directamente los nociceptores y, así auto-mantiene el dolor. Se refieren en la práctica a los dolores cancerosos, pero también a las lesiones tisulares de otro carácter que tienden a persistir (inflamación crónica). Los antálgicos periféricos antiinflamatorios actúan en este tipo de dolor bloqueando la liberación de prostaglandinas.
- Los “dolores neuropáticos” o neurológicos, consecutivos a lesiones del sistema nervioso periférico (nervio, raíz) o central (médula, tronco cerebral, encéfalo). Estos dolores tienen características clínicas muy evocadoras, y se asientan en particular en territorios cutáneos donde la sensibilidad está suprimida (anestesia dolorosa) o reducida (hipoestesia dolorosa). El mecanismo fisiopatológico de estos dolores sería representado por un desequilibrio entre las influencias de las fibras aferentes inhibitoras y excitadoras en favor de estas últimas. En la práctica, es muy importante reconocer este tipo de dolores ya que no son calmados por los antálgicos habituales o la morfina, pero sí por fármacos como los antidepresores tricíclicos o algunos antiepilépticos.
- Los dolores psicogénicos (dolores “sine materia”): constituyen la mayor parte del tiempo una conminación entre una espina irritativa periférica y fenómenos psicológicos de amplificación del dolor. Este origen está evocado cuando la semiología dolorosa es atípica, el examen clínico del paciente normal, las exploraciones complementarias negativas y confirmado por un balance psicopatológico significativo. El tratamiento no tiene nada de específico, y reposa sobre la prescripción de antidepresores, ansiolíticos y la utilización de técnicas psicológicas (relajación, hipnoterapia, psicoterapia...).

Todos estos mecanismos pueden coexistir simultáneamente en un mismo enfermo, o generalmente ocurrir en las diferentes etapas de su enfermedad dolorosa.

Tipo de dolor	Exceso de nocicepción	Neurógena
Mecanismo lesional	Irritación periférica de los receptores (nociceptores)	Lesión nerviosa más o menos completa (nervio, plexo, raíz, médula...)
Características semiológicas	Hiperalgnesia local Dolor pulsátil	Dolor continuo a tipo de quemadura con componente intermitente a tipo de descarga eléctrica paroxística

Tabla 4. Tipos de dolor.

7.1. DOLORES NOCICEPTIVOS.

Resultan de la solicitación de las vías nociceptivas descritas aquí arriba por una estimulación de los nociceptores.

Ésta puede provenir de un estímulo sin daño tisular (pinzamiento, descarga eléctrica, ...) lo que, sin alterar el funcionamiento de las vías nociceptivas, provoca un dolor breve sin reacción general importante y que sólo dejará como rastro un recuerdo educador.

La estimulación de los nociceptores puede también provenir de un daño tisular agudo (quemadura, fractura, herida operatoria, ...) o crónico (cáncer evolutivo, poliartritis crónica, ...) y, en estos casos, van a aparecer fenómenos de sensibilización periférica y central, soportes de la hiperalgnesia y rastros mnésicos irreversibles.

En el plano clínico, a pesar de diferencias ligadas a la patología causal, todos los dolores nociceptivos tienen una serie de características comunes:

- El dolor está localizado en el foco lesional y aumenta más con la movilización de este último.
- Existen, sobretudo en caso de patología visceral primitiva, dolores referidos a los territorios somáticos que comparten la misma mielómera. La piel y el tejido subcutáneo son, en estos territorios, el lugar de una hiperalgnesia al palpado-rodado: es la celulagía.
- El dolor, si es intenso, se acompaña de manifestaciones neurovegetativas e induce un insomnio.
- El paciente encuentra fácilmente las palabras para describir el aspecto sensorial ya que se enfrentó a los dolores nociceptivos en su vida.

A nivel terapéutico, los dolores nociceptivos reaccionan favorablemente a los analgícos, medio y/o menores, si se adaptan a su intensidad. Todo bloqueo anestésico local de las aferencias nociceptivas interesadas suspenden transitoriamente y completamente los dolores.

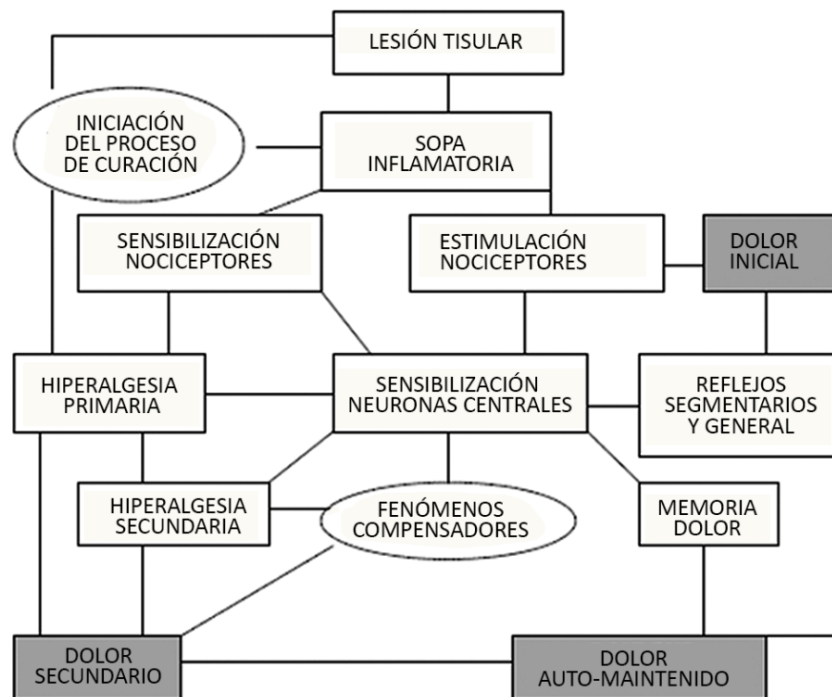


Figura 34. Mecanismos del dolor nociceptivo. La lesión tisular (fractura, absceso, herida operatoria, ...) libera sustancias que forman la “sopa inflamatoria”.

Algunas sustancias contribuyen a la curación del daño mientras que otras van a estimular y a sensibilizar los nociceptores de ahí el dolor, hiperalgesia primaria y, rápidamente, sensibilización y activación de las neuronas nociceptivas centrales. Esto provoca la hiperalgesia secundaria, desencadena arcos reflejos segmentarios y consigue la memorización del estímulo, al mismo tiempo que se ponen en juego mecanismos analgésicos. Todas estas respuestas pueden, en algunos casos, conducir a la persistencia de dolores autónomos, después de la curación del daño tisular iniciador.

7.2. DOLORES NEUROPÁTICOS.

Resultan de una disfunción de las vías nociceptivas consecutiva a una lesión y/o una irritación de cualquiera de sus constituyentes.

Así, existen dolores neuropáticos relacionados con una lesión/irritación de los nervios periféricos de origen traumático, tóxico, metabólico, isquémico, alérgico inmunológico, infeccioso, ...

Pero las mismas causas pueden dañar la médula espinal o los centros superiores y ser entonces el origen de dolores neuropáticos centrales.

La fisiopatología es mejor conocida para los dolores neuropáticos periféricos que cubren diferentes entidades para las cuales existen modelos animales: la sección de un nervio periférico puede dar dolores en el territorio anestesiado y se habla entonces de desaferensación verdadera; las lesiones parciales de un nervio periférico o de sus raíces por ligadura isquémica causan además un dolor nociceptivo del nervio.

La pérdida de algunas fibras del nervio, la sensibilización de las fibras parcialmente lesionadas a todas a las estimulaciones, así como la aparición de focos de electrogénesis ectópico, son responsables de sensaciones anormales dolorosas.

A nivel clínico, aunque existe neuritis de evolución aguda y correspondiendo sobre todo a un dolor nociceptivo del nervio, la mayoría de los dolores neuropáticos revisten una apariencia crónica.

Algunas características deben hacer evocar inmediatamente un dolor neuropático:

- El dolor está esencialmente experimentado en el territorio del nervio en cuestión y es lo que se llama un dolor proyectado.
- A veces el dolor puede desbordar este territorio y extenderse según una topografía en cuadrante que sigue la distribución del sistema nervioso simpático.
- La palpación del lugar de lesión nerviosa, con tal que eso sea posible, provoca sensaciones anormales, o incluso dolores proyectados en el territorio nervioso: es el clásico signo de Tinel.
- Los dolores son continuos y/o asociados a paroxismos espontáneos o causados por el movimiento, el estrés, el cansancio, ... y los términos más habitualmente empleados por los pacientes para describirlos están incluidos a la vez en el registro sensorial (quemaduras, calambres, hormigueos, ortigas, descargas eléctricas, hierro rojo, ...) y el registro emocional (fatigante, agotador, deprimente). En algunos casos, como, por ejemplo, en los amputados, los dolores experimentados en el miembro ausente pueden ser idénticos a dolores nociceptivos experimentados en este miembro antes de la amputación y memorizados a causa de la plasticidad.
- El dolor por desaferenciación nunca es insomniente, mientras que el dolor neuropático con componente nociceptivo lo es a veces.
- El territorio doloroso puede ser el asiento de signos neurológicos deficitarios y a veces de signos irritativos patognomónicos. Los signos deficitarios que dan prueba del grado de lesión de las fibras nerviosas son de tipo anestesia o hipoestesia a una o más modalidades sensoriales. Los signos irritativos dan prueba de la disfunción de las fibras lesionadas. La alodinia es un dolor causado por una estimulación mecánica, térmica, ... normalmente no dolorosa. La hiperalgesia es una sensación dolorosa mayor en respuesta a una estimulación normalmente dolorosa. La hiperpatía es un dolor explosivo desproporcionado en duración y en intensidad con relación a la estimulación causal respectiva. La asociación de estos signos irritativos a trastornos tróficos, vasomotores y sudomoteurs, traducen una causalgia.

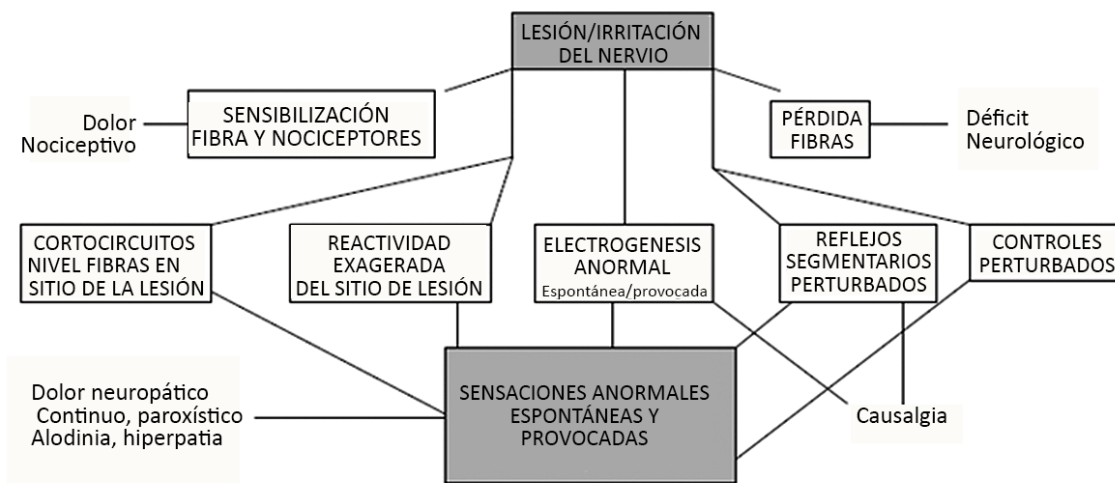


Figura 35. Mecanismo del dolor neuropático de origen periférico.

La lesión/irritación de un nervio puede dar dolores nociceptivos del nervio. Ella es también el origen del déficit sensitivo y motor en el territorio de este nervio. Provoca anomalías de funcionamiento del nervio en el lugar de la lesión lo que produce una electrogénesis periférica y central anormal. Los arcos reflejos segmentarios y los sistemas de controles son perturbados. Todo esto tiene por consecuencia la percepción de sensaciones anormales que están a la base de los dolores neuropáticos. La extrema sensibilidad de la lesión nerviosa a las catecolaminas puede ser al origen de un dolor sobreañadido llamado causalgia.

Los dolores neuropáticos tienen especificidades terapéuticas: excepto en caso de componente nociceptivo del nervio, son prácticamente insensibles a los analgicos.

Los psicotrópicos constituyen la mejor elección en primera intención.

Los antidepresores tricíclicos a pequeñas dosis son eficaces en más de la mitad de los casos sobre los dolores continuos, mientras que los antiepilépticos son eficaces sobre los dolores fulgurantes.

Sin embargo, estos fármacos que deben tomarse a largo plazo a menudo son olvidados por los pacientes por sus efectos secundarios.

Una vía terapéutica prometedora es la de los antagonistas de los ácidos aminados excitadores cuya administración transitoria parece producir una disminución duradera del dolor.

En ausencia de signos irritativos medios, las técnicas de estimulación eléctrica antálgica tienen una clara eficacia.

7.3. DOLORES “SINE MATERIA”.

Corresponden a todas las situaciones de dolores experimentadas y expresadas por los pacientes y que no pueden ser explicadas por una afectación orgánica, que se trate de un daño tisular o de una lesión nerviosa. En la ausencia formal de afectación orgánica perceptible, tales quejas dolorosas pueden deberse a:

- Una patología rara, desconocida del terapeuta, y escapando a los exámenes complementarios. Este caso hipotético sigue siendo excepcional y el terapeuta tenderá que pedir opiniones a colegas para eliminar una psicopatología.

- Una patología calificada de funcional (dolores abdominales recurrentes, jaquecas) entra en el marco de las afectaciones psicosomáticas, puesto que los pacientes que la sufren presentan una disminución del umbral de sensibilidad al dolor y una mayor reactividad a todas las situaciones potencialmente conflictuales. Su hipervigilancia ante el funcionamiento de su cuerpo, así como el lujo de detalles que esmalan sus quejas, hacen evocar el diagnóstico.
- Una auténtica psicopatología, las quejas dolorosas son esencialmente parte del registro de expresión de la histeria, que habla no de su cuerpo pero que habla por el cuerpo, del hipocondríaco, que se sirve del cuerpo como defensa contra toda intrusión en la esfera psíquica, y depresivo cuyo cuerpo doloroso indica la tristeza de su vida. Los antecedentes de maltrato en la infancia, con fallo narcisista, pueden más tarde hacer que algunos adultos favorezcan el dolor como medio de relación con los demás. En todos los casos, la presentación del paciente que expresa más bien el aspecto emocional que sensitivo del dolor, así como elementos pertinentes de su historial de vida, ayudan a orientar el diagnóstico. Más difíciles son las situaciones donde coexisten una espina irritativa orgánica y una psicopatología latente que descompensa con motivo del acontecimiento traumático al origen de esta espina residual. Para los pacientes, en quienes el dolor dura desde el accidente, la cirugía, ... que dejó persistir esta espina, este acontecimiento en está inevitablemente responsable y esto explica en gran parte el nomadismo terapéutico.

Todos estos dolores “sine materia” que acabamos de evocar evolucionan sobre un modo crónico, como así también los dolores neuropáticos. La cronicidad de los dolores, cualquiera que sea la causa, tienen una repercusión sobre la personalidad de los pacientes y es esta repercusión la que esencialmente indica la frontera entre dolor agudo y dolor crónico. Si las herramientas de evaluación del dolor permiten fácilmente comprender estas dos variedades de dolores, el análisis de los componentes del dolor fácilmente realizable en una primera anamnesis, ya permite hacerse una idea.

7.4. COMPONENTES DE LA EXPERIENCIA DOLOROSA.

Existe en todo dolor, cualquiera que sea su causa y el mecanismo, cuatro componentes:

- El componente sensorio-discriminativo.
- El componente emocional.
- El componente cognoscitivo.
- El componente comportamental.

7.4.1. COMPONENTE SENSORIO-DISCRIMINATIVO.

Corresponde a los aspectos cualitativos y cuantitativos de la sensación dolorosa, es decir lo que siente el paciente. Algunas cuestiones simples permiten delimitar este componente:

- ¿Dónde está localizado el dolor?
- ¿En qué lugar?
- ¿Superficial o profundo?
- ¿Existen irradiaciones?
- ¿A qué se asemeja? ¿Cuál es su intensidad?
- ¿Qué lo empeora o lo alivia?

El componente sensorio-discriminativo tiene valor semiológico ya que las respuestas a las cuestiones planteadas permiten evocar causas posibles.

7.4.2. COMPONENTE AFECTIVO Y EMOCIONAL.

Corresponde a los aspectos desagradables y penosos del dolor, y a la manera cuyo paciente lo experimenta.

El dolor puede ser descrito como una simple molestia, soportable y es entonces raro que dé lugar a consultas médicas.

Puede al contrario considerarse como especialmente doloroso, horrible, fatigante, deprimente, insoportable, y entonces justificar la búsqueda de un alivio.

El componente afectivo y emocional depende del carácter y de la personalidad del paciente. Es la que generalmente está evocada en una situación de dolor crónico o en caso de descompensación psicopatológica.

7.4.3. COMPONENTE COGNOSCITIVO.

Corresponde a los procesos mentales puestos en juego por el dolor, es decir la importancia consciente o no, que le da el paciente.

Este componente es eminentemente dependiente de factores socioculturales, así como la historia personal y familiar del paciente.

Varios factores son complejos de manera determinante en el componente cognoscitivo.

La relación que todo individuo mantiene con el dolor depende sobre todo de su educación, es decir, de su medio familiar y social, de la atención que este medio prestó a los accidentes dolorosos de la infancia que era primordial.

Al igual que el dolor es responsable de una limitación para el cuerpo, la relación al cuerpo, que depende de la educación y de la profesión, influye también sobre los procesos cognoscitivos.

La naturaleza de la afectación responsable del dolor la condiciona también ya que, evidentemente, el significado no es el mismo según se trate de una afectación curable de evolución aguda o de una afectación grave, de evolución ineludible.

Por último, las circunstancias de ocurrencia del dolor, así como los posibles beneficios primarios (atención prestada al paciente, exención de tareas dolorosas) o secundarios (compensación financiera en el marco de un accidente laboral) contribuyen también al significado de la experiencia dolorosa.

7.4.4. COMPONENTE COMPORTAMENTAL.

Corresponde al conjunto de las manifestaciones del dolor, conscientes o no.

Entre las manifestaciones inconscientes, hay, además de las reacciones neuroendocrinas y neurovegetativas, de las manifestaciones no verbales, es decir, de las actitudes y de las mímicas, así como de las manifestaciones verbales, palabras que pueden indicar los resortes del dolor.

Todo dolor nociceptivo brusco y de intensidad extrema sólo deja lugar para manifestaciones extremas: grito, aullido, palabrotas, llanto, palidez, taquicardia o bradicardia pudiendo dar lugar a la pérdida de conocimiento.

Cuando el dolor es menos intenso, cuando el paciente puede reflexionar sobre lo que le ocurre, puede indicarlo por palabras, gestos y actitudes.

No se debe olvidar que este comportamiento, entonces a priori consciente, también tiene determinantes inconscientes. Manifestar su dolor, consiste en hacer conocer a los demás su sufrimiento, es pedir de manera explícita o no, un reconocimiento y un alivio, esto es también un intento de recuperar un control sobre los acontecimientos.

Tomando en cuenta los elementos evocados para los componentes cognoscitivos y emocionales afectivos, se puede comprender que para un mismo mecanismo y causa de dolor, los pacientes no se quejan de la misma manera.

La queja es la manera más ordinaria de manifestar un dolor y su registro es amplio, yendo del mutismo contenido a las manifestaciones más demostrativas según los individuos.

Más allá de la duración, arbitrariamente fijada en 3 meses (a veces 6 meses para algunos autores), son las alteraciones de la personalidad y del comportamiento del paciente que señalan la entrada en el dolor crónico.

Algunas situaciones patológicas (reumatismo crónico evolutivo, cáncer metástasis, lesión nerviosos con desventaja, personalidad frágil, ...) constituyen parte de los factores que favorecen el desencadenamiento de un dolor crónico.

7.5. DOLOR AGUDO

Un dolor agudo siempre se debe a un daño tisular y da prueba de la estimulación nociceptiva que le provoca.

Es una señal de alarma que aqueja a los pacientes afectados de insensibilidad congénita al dolor.

El dolor agudo es un síntoma que tiene por finalidad biológica la conservación de la integridad del organismo.

Las reacciones que genera tienen efectos beneficiosos (así es el de la contractura muscular que inmoviliza el foco lesional o la liberación de endorfinas antálgicas en el marco de la reacción neuroendocrina) y también efectos nocivos (así es por ejemplo la inmovilización que favorece las trombosis o las infecciones bronquiales, o la reacción catabólica, o también la depresión inmunitaria transitoria).

Además, la estimulación nociceptiva va a dejar un rastro mnésico irreversible, somatosensorial y emocional. No hay pues ningún interés en dejar durar tal dolor, mismo si su tendencia natural es ir reduciéndose con la curación de la lesión causal.

En la mayoría de los casos, la evaluación de tal dolor podrá hacerse con herramientas simples, tipo escala visual analógica, y el tratamiento consistirá en la utilización de antalgicos y/o técnicas de bloqueos antiálgicos.

El dolor agudo nociceptivo se integra en un modelo biomédico clásico: es el síntoma de una causa que debe identificarse, cuya curación se acompaña de la desaparición del dolor y de la restitución de la integridad.

Las manifestaciones psicológicas más habituales que acompañan este dolor son la ansiedad a veces y la angustia, sobre todo cuando la causa es debida a una patología interna aún no diagnosticada, lo que favorece la activación de procesos cognoscitivos.

En caso de traumatismo o accidente, no se debe descuidar las circunstancias emocionales y afectivas, sobre todo si hay afectación irreversible de la integridad corporal con herida narcisista, ya que estos elementos pueden hacer la cama de la cronicidad.

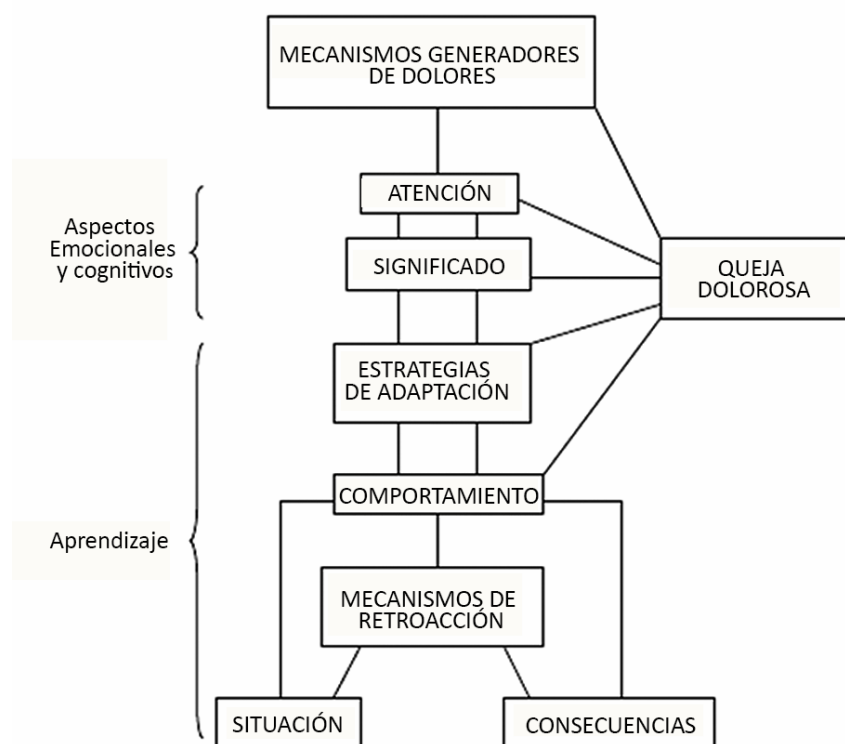


Figura 36. Procesos psicológicos que influyen el vivido del dolor.

7.6. DOLOR CRÓNICO

Un dolor crónico puede estar relacionado con una estimulación nociceptiva duradera, una lesión del sistema nervioso o una psicopatología, la intrincación de estos mecanismos es frecuente.

El dolor crónico ya no es más una señal de alarma, pero si una enfermedad en sí, que hace que el individuo sufra un verdadero exilio, siendo excluido del mundo de los sanos.

El dolor, y aún más el dolor crónico que el dolor agudo, limita las posibilidades de acción, oscurece el horizonte y hace sentir al que sufre que él “ha sido traicionado” por su cuerpo.

La línea psicológica dominante de los pacientes con dolores crónicos es la depresión, corolario de la pérdida de la esperanza de curación. De ahí una serie de líneas comunes en la mayoría de estos pacientes.

Frente a fracasos terapéuticos sucesivos, tienen a menudo la convicción de que la verdadera causa de su dolor no ha sido identificada.

Cada nuevo terapeuta consultado, ya que los pacientes practican el nomadismo médico, según su carácter, o está considerado como un salvador, o con una desconfianza forjada por los anteriores fracasos.

Todos los intentos terapéuticos fueron, o fracasos, o causas de agravación de su dolor y, a pesar de eso, estos pacientes consumen numerosos fármacos y se dicen listos a todo para curarse.

El dolor crónico se integra en un modelo biopsicosocial: más allá del acontecimiento iniciador hay mantenimiento y permanencia de este dolor.

Se pueden citar los elementos orgánicos (por ejemplo, un neuroma hipersensible o una respuesta simpática segmentaria exagerada, fuentes de dolores autónomos) o algunos comportamientos nacidos de convicciones o prescripciones médicas (por ejemplo, la inmovilidad, por temor de dolor, mientras que a la larga ella misma será causa de dolor).

Entre los factores consiguientes, se pueden citar todos los beneficios emocionales, sociales, profesionales u otros a los cuales puede conducir la manifestación de un dolor que se convierte entonces en un valedor.

Lo que no impide al paciente “jugar el juego” de las consultas médicas reclamando el alivio. Es decir que el tratamiento de estos pacientes requiere un acercamiento pluridisciplinar que moviliza las competencias de diferentes terapeutas, especialistas del dolor, así como de psicólogos y psiquiatras.

La anamnesis, el estudio del dossier a menudo voluminoso y la evaluación de todo lo que podría provocar el dolor, conducirán a proponer al paciente una explicación coherente de su dolor que tiene en cuenta su personalidad y un acercamiento terapéutico cuyo objetivo no será la curación, sino más bien una readaptación que conducirá a una mejora.

Los medios del tratamiento son múltiples: fármacos adaptados, eventualmente bloqueos nerviosos, estimulación eléctrica, quinesioterapia, tratamiento psicológico, tomar en cuenta de los problemas sociales y profesionales, etc...

El recorrido de estos pacientes revela un fracaso en un momento dado del modelo biomédico. Los terapeutas pecan por falta de conocimientos, falta de tiempo y carecen de vigilancia.

7.7. DOLOR CENTRALIZADO.

Clásicamente, el término dolor central se usó para describir la condición de pacientes que experimentaron dolor crónico como resultado de una lesión a gran escala del sistema nervioso central, como un accidente cerebrovascular o una lesión, un ejemplo es el síndrome de dolor talámico.

Más recientemente, el término sensibilización central se ha utilizado para describir la amplificación de las señales de dolor que pueden ocurrir en el dolor crónico. El término fue acuñado para describir un proceso mecanicista específico en las neuronas de la médula espinal, y esto es uno de los muchos procesos que podrían estar causando dolor central³⁴.

Debido a la especificidad de estos términos y las innumerables maneras en que el dolor de uno podría ser aumentado a través de medios centrales, nuestro grupo usa el término dolor centralizado para referirse más ampliamente a cualquier condición en la que el dolor crónico es percibido debido a las adaptaciones del sistema nervioso central que:

- 1) Amplifica anormalmente la entrada periférica ascendente.
- 2) Genera y mantiene la percepción del dolor a pesar de poco o nada de accionamiento nociceptivo periférico. La distinción entre dolor centralizado y dolor periférico es importante, ya que el mecanismo del dolor afectará en última instancia su pronóstico y tratamiento.

El dolor centralizado se encuentra a menudo en un conjunto de enfermedades idiopáticas crónicas, condiciones de dolor, incluyendo síndrome de fatiga crónica (SFC), síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza, disfunción temporomandibular y cistitis intersticial³⁵, que tienen grados moderados a altos de heredabilidad y comorbilidad³⁶.

La sintomatología de estas condiciones ha sido bien caracterizada, con los síntomas más prevalentes siendo tanto incidencias actuales como previas de multifocal persistente, dolor, junto con una serie de quejas somáticas adicionales, incluyendo trastornos del sueño, problemas de memoria, fatiga y trastornos del estado de ánimo, de sorprendente similitud de estas condiciones, con la excepción de región (o regiones) donde se experimenta dolor, sugiere fuertemente que hay numerosos puntos en común en su fisiopatología³⁶.

De hecho, lo que se etiqueta como específico, condición de dolor crónico de nueva aparición (por ejemplo, disfunción temporomandibular) por parte del médico quien se especializa en el área del cuerpo donde se experimenta el dolor, puede, tras un examen más detenido, ser identificado como una enfermedad crónica sistémica que comenzó mucho antes para la persona en la vida, con el dolor percibido temporalmente encerrado y localizado en varias ubicaciones del cuerpo.

En el marco de la prevención, se deben recordar algunos elementos:

- Todo dolor agudo corre el riesgo de transformarse en dolor crónico si está mal tratado.
- Todo dolor agudo que dura más allá de lo que está esperado requiere el dictamen de un especialista.
- Cualquier cirugía programada para tratar un dolor de causa mal aclarada debería ir precedida de una evaluación psicológica.

	Causas	Signos y síntomas	Tratamientos	Ejemplos clásicos
<i>Nociceptivo periférico</i>	Estimulación de nociceptores debido a daño tisular potencial o real, inflamación.	Dolor y sensibilidad localizados en o cerca del área lesionada No hay hiperalgesia generalizada La intensidad percibida varía con la cantidad de estimulación nociceptiva dentro del individuo, pero difiere entre los individuos	AINE, paracetamol, opioides, antiinflamatorios Procedimientos para atacar la lesión / inflamación periférica (por ejemplo, artroplastia de rodilla, férula oclusal, etc.) El dolor desaparece cuando ya no se estimulan los nociceptores.	<u>Agudo:</u> fracturas, contusiones, cirugía, <u>Crónico:</u> artrosis, artritis reumatoide, dolor por cáncer.
<i>Neuropático periférico</i>	Aferencias nociceptivas primarias dañadas o disfuncionales.	El dolor generalmente se refiere al área dermatomal inervada por nervio (s) dañado (s); También a veces se siente cerca del daño nervioso (por ejemplo, ciática)	Opioides (aunque no se recomiendan para el dolor crónico), algunos medicamentos de acción central. Procedimientos para atacar la transmisión del dolor periférico (por ejemplo,	Neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, dolor neuropático diabético.

		No hay hiperalgesia generalizada, a menos que el daño nervioso sea difuso. El dolor puede estar irradiando, disparando, altamente variable	bloqueo nervioso) El dolor desaparece con la curación nerviosa en algunos casos, pero en otros casos el daño (y dolor) más permanente.	
Centralizado	Circuito de procesamiento de dolor desregulado en la médula espinal y / o cerebro Podría involucrar aberraciones estructurales, funcionales y / o metabólicas (por ejemplo, neurotransmisores)	El dolor puede ser regional o difuso, generalmente no tan bien localizado Hiperalgesia generalizada, alta conciencia somática y sensibilidad multisensorial No hay correlación entre la cantidad de daño periférico y el dolor percibido A menudo comórbido con otras afecciones crónicas.	Fármacos de acción central (por ejemplo, gabapentina, pregabalina, tricíclicos, IRSN), Terapia conductual, habilidades para afrontar el dolor. Generalmente NO responde bien a los opioides NO responde tan bien a los tratamientos dirigidos periféricamente Alivio completo del dolor en algunos casos, pero para la mayoría, el enfoque debe ser el manejo	Fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, dolor pélvico crónico, disfunción temporomandibular (muchos casos crónicos)

Tabla 5. Caracterización mecanicista del dolor. Los mecanismos del dolor se pueden clasificar como nociceptivos periféricos, neuropáticos periféricos y centralizados. Si bien este esquema de clasificación simplifica excesivamente la amplia gama de posibles mecanismos dentro de cada

categoría, proporciona un marco a través de qué médicos pueden reducir las opciones de tratamiento según los signos y síntomas más prevalentes de cada paciente. Aunque algo de dolor crónico se piensa que los diagnósticos son más centralizados (por ejemplo, fibromialgia) y otros más periféricos (por ejemplo, osteoartritis), en promedio, la realidad es que ningún estado de dolor crónico cae claramente en una sola categoría de mecanicista. AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

Distinguimos clásicamente varios tipos de dolor según el mecanismo fisiopatológico:

- Por exceso de nocicepción. El estímulo nociceptivo es prolongado, la reacción inflamatoria intensa (por ejemplo, postoperatorio, postraumático, dolor visceral).
- Lesión periférica o central del sistema nociceptivo. Dolor neuropático, neurogénico o de aferenciación (por ejemplo, estiramiento del plexo, afectación talámica).
- Por estimulación local del sistema simpático, causando trastornos vasomotores, tróficos: causalgia, algodistrofia.
- Por un trastorno emocional grave que modifica la integración del mensaje de dolor consciente (dolor psicógeno)
- Mecanismo poco comprendido (dolores “sine materia”). Por ejemplo, cefaleas tensionales, fibromialgia, dolor miofascial.
- Por un mecanismo mixto (por ejemplo, inflamatorio y neuropático), probablemente el mecanismo más extendido.

	Exceso de nocicepción	Dolor neuropático
<i>Fisiopatología</i>	Estimulación de los nociceptores.	Lesión nerviosa central o periférica.
<i>Semiología</i>	Ritmo mecánico o inflamatorio	Componente continuo (quemadura), intermitente, fulgurante (descarga eléctrica). Disestesias (hormigueo, picor).
<i>Topografía</i>	Regional, sin topografía neurológica.	Topografía neurológica periférica (tronco nerviosos, raíz) o central (hemicuerpo).
<i>Examen clínico</i>	Examen neurológico normal.	Zonas de hipoestesias, de anestias. Hiperestesias, alodinia.

Tabla 6. Comparación de los dolores por exceso de nocicepción y de los dolores neuropáticos.

7.7. SENSIBILIZACIÓN Y DOLOR.

7.7.1. SENSIBILIZACIÓN CENTRAL E HIPERALGESIA SECUNDARIA.

La sensibilización de las neuronas del asta dorsal puede alterar sus propiedades de respuesta, generalmente desplazando la curva de respuesta frente a la intensidad del

estímulo hacia la izquierda. Una característica adicional prominente de la sensibilización es la expansión del campo receptivo de la neurona. La expansión del campo receptivo de la célula fuera del área de lesión inmediata contribuirá a la formación de hiperalgesia secundaria^{37,38,39,40,41}.

Es decir, el tejido no lesionado contiguo al sitio primario de la lesión desarrollará una mayor sensibilidad a los estímulos mecánicos. Además de la expansión del campo receptivo, algunas neuronas del asta dorsal, particularmente aquellas impulsadas por las fibras aferentes del músculo esquelético, pueden desarrollar campos receptivos nuevos y, en algunos casos, no contiguos⁴².

La irritación de los campos receptores no contiguos da como resultado la sensación de dolor en el área de la hiperalgesia primaria y secundaria⁴³. Si bien la expansión del campo receptivo contribuye al fenómeno de la hiperalgesia secundaria, el desarrollo de nuevos campos receptivos no contiguos podría contribuir a la expresión de puntos sensibles o puntos de activación⁴⁴.

7.7.2. SENSIBILIZACIÓN CENTRAL Y ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS GLIALES.

La noción clásica es que una cadena sináptica neuronal se extiende desde la periferia hasta la corteza cerebral y representa las vías para procesar la nocicepción y generar la sensación de dolor. Sin embargo, pruebas recientes han obligado a revisar este concepto para incluir otras células, como la glía, que pueden modificar el procesamiento de información en la cadena neuronal⁴⁵.

Las células gliales forman una matriz que rodea todas las neuronas del asta dorsal y las neuronas centrales en general. Existen múltiples tipos de glía, pero los más asociados con las respuestas inmunes son los astrocitos y la microglía. En el asta dorsal (y hasta la fecha solo en esta región), estos dos tipos de células gliales expresan receptores para la sustancia P.

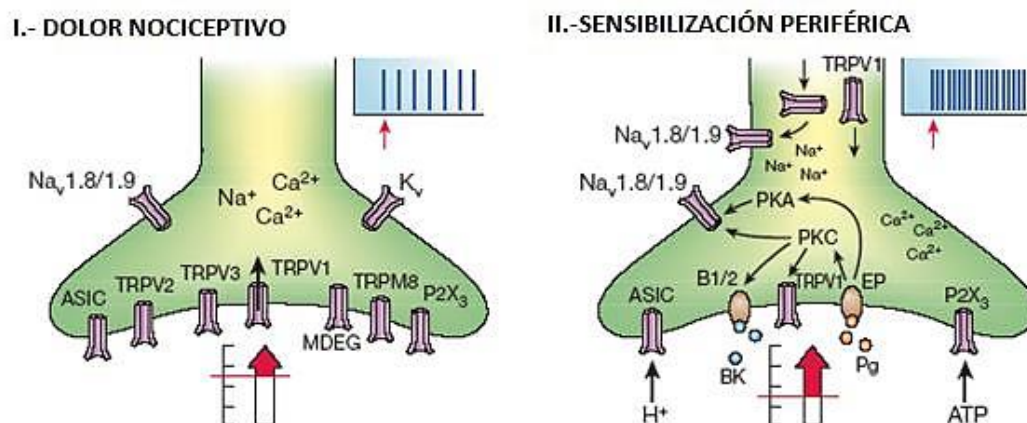


Figura 37. Sensibilización de los nociceptores.

La interacción con la sustancia P puede activar estas dos formas de glía. Las células gliales activadas liberan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α y las interleucinas 1 y 6. Aunque en este momento no está claro cómo funcionan las citoquinas proinflamatorias en el asta dorsal, es cierto que contribuyen a aumentar la facilitación de la columna y la hiperalgesia. La glía activada también aumenta la producción de óxido nítrico y prostaglandina E2 en el asta dorsal; se sabe que ambas sustancias aumentan la facilitación de la columna y la hiperalgesia resultante; Curiosamente, estas células gliales también aumentan la liberación de sustancia P desde los terminales centrales de los nociceptores aferentes primarios, creando así otro bucle de alimentación hacia adelante en las vías del sistema interoceptivo.

Se ha demostrado que las neuronas en el asta dorsal expresan receptores para citoquinas proinflamatorias y se sabe que la interleucina-1 aumenta la afluencia de iones de calcio a través del ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico, también incrementando la facilitación espinal. Por lo tanto, múltiples factores que ocurren dentro del asta dorsal se combinan para crear cambios plásticos en las neuronas del asta dorsal.

Finalmente, la interacción entre células gliales y neuronas puede explicar la formación del dolor de imagen especular, es decir, el dolor que se produce contralateral al tejido lesionado⁴⁶.

Las células gliales de la médula espinal están interconectadas entre sí por uniones de brecha, construyendo así una matriz sincicial grande y compleja que se extiende a través de la línea media en la médula espinal. El bloqueo de la diseminación de información a través de estas uniones gliales impide el desarrollo de dolor de imagen especular en modelos experimentales. De todo esto, está claro que la actividad de las células gliales en el asta dorsal puede modificar el procesamiento de la información nociceptiva y aumentar la sensación de dolor. Si bien es protectora a corto plazo, esta respuesta tiene el potencial de fulminarse y convertirse en parte de un problema crónico.

7.7.4. EXPRESIONES CLÍNICAS DE SENSIBILIZACIÓN.

Tras el inicio de la sensibilización central, se altera el patrón de actividad de las neuronas en el asta dorsal. La expansión de los campos receptivos de las neuronas del asta dorsal crea una zona de mayor sensibilidad que rodea el sitio de la lesión inicial, que se denomina hiperalgesia secundaria. Muchas neuronas del asta dorsal tienen proyecciones o al menos un axón colateral que termina en el asta ventral. La sensibilización de las neuronas del asta dorsal puede alterar los patrones de actividad de las motoneuronas ventrales grandes^{47,48}.

La salida del cuerno ventral puede producir espasmos musculares y, cuando se prolonga, aumenta el tono muscular y la hiperreflexia similar a la observada en la espasticidad.

7.8. EL DOLOR ESQUELÉTICO.

7.8.1. TIPOS DE FIBRAS NERVIOSAS SENSORIALES QUE INERVAN EL ESQUELETO.

Estos estudios han demostrado que tanto la piel humana como la de roedores están inervadas por una rica variedad de fibras nerviosas sensoriales. Estas incluyen las fibras nerviosas sensoriales densamente mielinizadas (tipo II o A-beta), las fibras nerviosas sensoriales finamente mielinizadas (tipo III o A-delta) y las dos clases principales de fibras nerviosas no mielinizadas (tipo IV o fibras C): rico en péptidos fibras nerviosas que expresan el receptor de la quinasa A (TrkA) de la tropomiosina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), así como otros neuropéptidos, y las fibras nerviosas de isoelectina B4 pobre en el péptido, TrkA-, que generalmente no expresan el CGRP^{49,50,51,52}.

Cada tipo de fibra nerviosa sensorial que inerva la piel parece tener una velocidad de conducción única, neurotransmisor y perfil de expresión del receptor, patrón de innervación y función^{53,54,55}.

Las fibras A-beta gruesas mielinizadas detectan y señalan estímulos no nocivos como el tacto fino, la presión leve y el cepillado de la piel, no expresan neurotransmisores neuropéptidos y tienen velocidades de conducción > 30 m/s. Las fibras A-delta finamente mielinizadas están involucradas principalmente en la detección y señalización rápidas de estímulos nociceptivos como pinchazo y estímulos mecánicos nocivos, como presión y distorsión mecánica, expresan neuropéptidos como CGRP, y tienen velocidades de conducción entre 2 y 30 m/s.

Por último, las fibras C en gran parte no mielinizadas (tanto las poblaciones ricas en péptidos como las pobres en péptidos) tienen una velocidad de conducción más lenta (> 2 m/s) que las fibras A y están involucradas en la detección y señalización de calor nocivo, y estímulos químicos.

En marcado contraste con la piel, el esqueleto adulto (es decir, el hueso y la articulación) está inervado en gran parte por las fibras nerviosas sensoriales TrkA + (A-delta), ligeramente mielinizadas y el CGRP rico en péptidos, las fibras nerviosas sensoriales TrkA + (Fig. 3), y recibe poca o ninguna innervación por parte de las fibras A-beta de mayor tamaño más rápidas o TrkA-, fibras C pobres en péptidos no mielinizados^{51,56}.

Trabajos recientes han demostrado que esta diferencia en la población de fibras nerviosas sensoriales que inervan la piel adulta frente al esqueleto comienza a dirigirse durante el desarrollo perinatal y postnatal. Por lo tanto, varios factores de transcripción, incluidos Tlx3 y Runx1, establecen el fenotipo único y la cohorte de fibras nerviosas sensoriales que inervan la piel frente al esqueleto^{57,58}.

Funcionalmente, la falta de innervación del hueso y la articulación por parte de las fibras nerviosas sensoriales A-beta está probablemente relacionada con el hecho de que el tacto fino, la ligera presión y el cepillado no son necesarios en el hueso y la articulación,

ya que generalmente es una estructura profunda, por lo que la mayoría de los nervios sensoriales.

Las fibras que inervan el hueso y la articulación son nociceptores silenciosos, es decir, fibras nerviosas que solo se activan por lesión o daño al hueso o articulación. Porque el hueso no recibe inervación significativa por el TrkA, las fibras C pobres en péptidos (que inervan de manera rica la piel) no están del todo claras, aunque sugiere claramente que hay menos "redundancia" nociceptora en los huesos y las articulaciones que en la piel.

El cartílago está en estrecho acuerdo con la microscopía electrónica previa y los estudios electrofisiológicos que han examinado la densidad y los tipos de fibras nerviosas que inervan el hueso y la articulación en animales y humanos. Por ejemplo, los estudios del periostio del húmero de gato⁵⁹ y la médula ósea de la tibia del perro⁶⁰ demostraron que estos huesos están inervados principalmente por fibras nerviosas desmielinizadas y ligeramente mielinizadas, con pocas, pero si las hay, fibras nerviosas mielinizadas.

Cabe señalar que, aunque gran parte del trabajo reciente sobre la inervación sensorial y simpática del hueso se ha realizado en los huesos largos del cuerpo, varios estudios que examinan los huesos del cráneo y la articulación temporomandibular han encontrado que, en general, los huesos que los cráneos están generalmente inervados por los mismos subtipos y tienen una organización similar a la de los huesos largos del cuerpo^{61,62,63,64,65}.

Por ejemplo, en estudios realizados por los mismos autores en los mismos animales, se observó que los tipos, los patrones y la organización de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas que inervan la calvaria y la mandíbula de la rata, son muy similares a los que inervan un hueso largo como la tibia de rata^{64,65}.

7.8.2. ORGANIZACIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS SENSORIALES QUE INERVAN EL ESQUELETO.

Aunque el hueso y la articulación (los dos tejidos que forman el esqueleto) parecen estar inervados por las mismas subpoblaciones de fibras nerviosas nociceptivas (A-delta y fibras C ricas en péptidos), la densidad, el patrón y la morfología de las fibras nerviosas en los dos compartimentos de hueso y articulación son notablemente diferentes^{66,67,68}.

El periostio, que es la vaina fibrosa delgada que cubre toda la superficie del hueso con la excepción de la superficie articular de la articulación, recibe la inervación sensorial más densa (es decir, el mayor número de fibras nerviosas sensoriales por unidad de área) de cualquier compartimento del esqueleto. El periostio está compuesto por una delgada "capa fibrosa" externa y un revestimiento interno de "capa de cambium" que contiene las células progenitoras que están íntimamente involucradas y son necesarias para la remodelación ósea y la reparación de fracturas en huesos adultos^{69,70,71,72}.

En el periostio, las fibras nerviosas A-delta y C están dispuestas en un patrón similar a una red, que parece estar diseñada para actuar como una "red neuronal" para detectar lesiones mecánicas o distorsión del hueso cortical subyacente⁷³.

Por lo tanto, el dolor agudo inicial que se siente al patear el hueso de la espinilla (es decir, la tibia) o una fractura de cualquier hueso, es probablemente detectado por los mecano-transductores expresados por las fibras A-delta y C-sensoriales.

Los mecano-transductores son canales iónicos que detectan estímulos mecánicos como el estiramiento y la presión, aunque el conjunto exacto del mecano-transductor que se expresan en cada subconjunto de fibras nerviosas sensoriales de mamíferos aún no se ha dilucidado completamente⁷⁴.

Después de la fractura ósea, el movimiento antes de la estabilización efectiva del hueso fracturado puede ser notablemente doloroso. Este dolor es muy probablemente atribuible a las fibras nerviosas mecanosensibles normalmente silenciosas en el periostio que se están descargando y señalando el dolor. Cuando el hueso se estabiliza con un yeso externo o con una varilla interna, se produce un alivio significativo de este dolor agudo, punzante e intenso. Por el contrario, el dolor sordo después de una lesión, hematoma o estabilización del hueso fracturado probablemente se debe a las fibras C no mielinizadas presentes en el periostio^{56,73}.

El hueso cortical y la médula ósea también están inervados por la misma población de fibras nerviosas A-delta y C que inervan el periostio, aunque la densidad relativa de las fibras nerviosas sensoriales por unidad de área es notablemente más baja (Fig. 3A y B). Las densidades relativas de las fibras nerviosas A-delta y C en el periostio, médula ósea y hueso cortical son 100: 2: 0.1, respectivamente⁶⁷.

En el hueso cortical, tanto las fibras A-delta como las C suelen localizarse con los vasos sanguíneos que atraviesan los canales de Havers y Volkmann, aunque está claro que la mayoría de los vasos sanguíneos en el canal de Havers o Volkmann en el hueso mineralizado no están inervados por el sensor de fibras nerviosas, que puede ser una de las razones por las que las microfracturas óseas pueden no percibirse inicialmente, al menos, como doloroso. Asimismo, la médula ósea está inervada por las fibras nerviosas A-delta y C y, en la mayoría de los casos, estas fibras nerviosas están asociadas con los vasos sanguíneos.

En agudo contraste con el periostio, el hueso cortical y la médula ósea, el cartílago articular normal de la rodilla y la articulación temporomandibular parece carecer completamente de cualquier inervación detectable por las fibras nerviosas sensoriales o la vascularización por los vasos sanguíneos⁷⁵, mientras que la membrana sinovial y el hueso subcondral (es decir, el hueso inmediatamente debajo del cartílago articular) en la articulación normal está inervado por las fibras nerviosas sensoriales y recibe un suministro vascular significativo^{76,77}.

En vista de esta falta de fibras nerviosas sensoriales en el cartílago articular normal, la fuente inicial de dolor después de una lesión aguda de la articulación en la osteoartritis⁵⁴ o el trastorno de la articulación temporomandibular (disfunción temporomandibular) debe surgir de estructuras adyacentes como los ligamentos, sinoviales y músculos.

Como se explica más adelante, las fibras nerviosas pueden sufrir brotes e inervar el cartílago articular dañado después de una lesión, inflamación o envejecimiento, y por lo tanto servir como un generador de dolor crónico de rodilla o disfunción temporomandibular.

7.8.3. FIBRAS NERVIOSAS SIMPÁTICAS Y DOLOR DE ESQUELETO.

Mientras que las fibras nerviosas sensoriales aferentes primarias están claramente involucradas en la conducción del dolor esquelético, el esqueleto también recibe una inervación significativa por parte de las fibras nerviosas simpáticas adrenérgicas y colinérgicas. Estudios previos han demostrado que las fibras nerviosas simpáticas en el hueso pueden regular la destrucción ósea, la formación ósea, la vasodilatación, la vasoconstricción, la infiltración de macrófagos y la función de las células progenitoras óseas.

Como tales, pueden desempeñar un papel importante en la salud y la progresión de la enfermedad tanto en el cartílago (es decir, la artritis reumatoide) como en el hueso (es decir, la osteoporosis) y, por lo tanto, a través de la modulación de la progresión de la enfermedad juegan un papel importante en la conducción del dolor esquelético^{78,79,80,81}.

También se ha demostrado que, después de una lesión en el esqueleto, las fibras nerviosas simpáticas pueden modular la función de las fibras nerviosas sensoriales y esta interacción patológica entre las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas puede desempeñar un papel en la artrosis y el síndrome de dolor regional complejo⁸².

Por ejemplo, en muchos casos de dolor esquelético crónico, cuando se produce un brote significativo de fibras nerviosas sensoriales TrkA +, esto también se acompaña de brotes cercanos en TrkA +, fibras nerviosas simpáticas de tirosina hidroxilasa⁸³.

Por ejemplo, en un modelo de roedores de artrosis de rodilla se demostró que el brote simpático del nervio ocurrió en la articulación inflamada y que la supresión farmacológica de la función de la fibra simpática disminuyó significativamente los comportamientos relacionados con el dolor de la artrosis⁸⁴.

Los datos anteriores han sugerido que la noradrenalina liberada de estas fibras simpáticas recién brotadas puede unirse a los receptores Beta-2 expresados por las fibras nerviosas sensoriales cercanas, contribuyendo así al comportamiento relacionado con el dolor asociado con la artritis.

Curiosamente, la noradrenalina periférica que se libera principalmente por el sistema nervioso simpático tiene poca influencia en los tejidos sanos. Sin embargo, en tejidos lesionados o inflamados tiene efectos variables, que incluyen agravamiento del dolor en la neuropatía debido presumiblemente a la expresión inducida por la lesión de nuevos receptores noradrenérgicos por nociceptores, brotes de fibras nerviosas simpáticas y cambios pronociceptivos en las propiedades del canal iónico en los nociceptores aferentes primarios⁸⁵.

Desarrollando una mejor comprensión de lo normal y patológico, las interacciones de las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas en el esqueleto pueden ayudar a comprender cómo las fibras nerviosas pueden participar en la modulación del dolor esquelético y la progresión de la enfermedad.

7.8.4. COMPONENTE NOCICEPTIVO DEL DOLOR ESQUELÉTICO.

Hasta hace poco, los principales factores que se pensaba que impulsaban el dolor esquelético agudo y crónico eran los siguientes: el uso excesivo, la lesión, la inflamación, la enfermedad o el envejecimiento del cartílago, las fibras nerviosas sensoriales que inervan el esqueleto se activaban y/o sensibilizaban mediante una mecánica directa como una lesión o liberación de sustancias algogénicas del hueso o articulación.

Un buen ejemplo de distorsión mecánica de las fibras nerviosas sensoriales que inducen un dolor esquelético significativo es el dolor inmediato que se percibe después de una fractura ósea. Se piensa que la fractura inicial del hueso es detectada por los mecanotransductores expresados por nociceptores que inervan densamente el periostio, con este dolor agudo y punzante inicial que se transmite por las fibras nerviosas delta-delta ligeramente mielinizadas.

Tras la estabilización de la fractura, el dolor agudo y punzante inicial generalmente desaparece y es reemplazado por un dolor sordo y más leve que es más probable que se transmita por las fibras C en el periostio, hueso y médula.

Este dolor sordo se debe probablemente a la activación y sensibilización de las fibras A-delta y C por los factores algogénicos liberados por las células óseas fracturadas y las células inflamatorias e inmunes invasoras.

Estos factores algogénicos incluyen bradiquinina, factores estimulantes de colonias, factor de crecimiento nervioso (NGF), prostaglandina E₂, serotonina, receptor 2 activado por proteasa y TNF-alfa^{86,87,88,89}.

Si se repite la distorsión mecánica del periostio del hueso fracturado, el A-delta y las fibras C ahora sensibilizadas se descargan con avidez, y el dolor punzante regresa de inmediato.

Una dualidad similar de dolor punzante agudo, y un dolor más leve y sordo, parece ocurrir después de una lesión en el cartílago articular en la artrosis o disfunción temporomandibular. Con trauma o degeneración del cartílago articular de la articulación, A-delta y C-fibras en la sinovial y el hueso subcondral son sensibilizados por sustancias algogénicas, de modo que la carga y el movimiento normalmente no nocivos de la articulación se perciben como estímulos nocivos.

Como el cartílago articular normal carece por completo de cualquier inervación detectable por las fibras nerviosas sensoriales, las ubicaciones exactas de las fibras nerviosas que conducen el dolor por artrosis son aún desconocidas. Por lo tanto, mientras que la artrosis del dolor por disfunción temporomandibular puede surgir de la

estimulación mecánica directa de las fibras nerviosas sensibilizadas que están presentes en el hueso adyacente, si este fuera el único mecanismo que impulsa el dolor articular artrítico^{90,91}.

La correlación debe aparecer entre el deterioro o la destrucción articular y el dolor articular. Sin embargo, tanto en el trauma como en la artrosis y la disfunción temporomandibular relacionados con la edad, existe una correlación deficiente entre el grado de destrucción de la articulación y la frecuencia y gravedad del dolor articular^{92,93,94}.

Décadas de investigación han demostrado que el NGF activa y sensibiliza directamente a las neuronas sensoriales que expresan TrkA y que la activación de TrkA por NGF podría jugar un papel clave en la sensibilización de los nociceptores que expresan TrkA a estímulos mecánicos, químicos y térmicos^{95,96,97}.

Se habría demostrado que el NGF induce una rápida fosforilación y sensibilización del receptor transitorio del canal catiónico de la subfamilia V miembro 1 (TrpV1) (que detecta el ácido y el calor), así como también a los mecano-transductores nociceptores^{72,98}.

Además, el transporte retrógrado del complejo NGF-TrkA al cuerpo celular neuronal de los nociceptores induce un aumento de la síntesis de los neurotransmisores sustancia P y CGRP, y los receptores (bradiquinina), los canales (P2X3, TRPV1, ASIC-3 y canales de sodio), factores de transcripción (ATF-3) y moléculas estructurales (neurofilamentos y la molécula de anclaje del canal de sodio p11)^{99,100}.

Sin embargo, el secuestro de NGF mostró poca eficacia en un modelo de dolor de incisión en la piel de rata, lo que sugiere que la selección de NGF-TrkA puede no ser eficaz para aliviar el dolor crónico en la piel^{101,102}.

Aunque el anti-NGF no pareció tener un efecto importante en la reducción del dolor de la piel por incisión, una pregunta importante fue que, dado que la mayoría de las fibras nerviosas sensoriales que inervaban el esqueleto eran TrkA +, ¿el bloqueo de NGF-TrkA reducía significativamente el dolor esquelético severo? Para probar esta hipótesis, se probó el bloqueo de NGF-TrkA en tres modelos de ratones con dolor de cáncer de hueso mediante la implantación de células de cáncer de mama, próstata y sarcoma, todo lo cual generó un dolor esquelético significativo que se acompañó de remodelación ósea similar a la observada en pacientes humanos con cáncer de hueso.

Estos datos sugirieron no solo que el bloqueo de NGF-TrkA podría atenuar significativamente el dolor esquelético, sino que el bloqueo de NGF-TrkA también podría aliviar el dolor esquelético no maligno, ya que la principal fuente de NGF no proviene de las células cancerosas sino del hueso estromal y/o células inflamatorias que están presentes en condiciones esqueléticas no malignas y malignas.

El hecho de que la eficacia de la terapia anti-NGF no se limitó a los modelos de ratones malignos se demostró en modelos de roedores con dolor de artritis de rodilla en ratas^{103,104,105,106}.

En la mayoría de estos estudios, se observó una eficacia similar (una reducción de aproximadamente 50% en los comportamientos relacionados con el dolor) que en los modelos malignos de dolor esquelético. Además, ensayos clínicos en humanos posteriores demostraron que la terapia anti-NGF podría aliviar el dolor de la artrosis en un 50% y el dolor lumbar humano en un 40% (Fig. 4), mientras que en el dolor visceral humano (cistitis intersticial) y el dolor neuropático humano (ciática), -NGF mostró menos eficacia¹⁰⁷.

7.9. CASO PARTICULAR DEL DOLOR VISCERAL.

El dolor visceral difiere por muchos aspectos fisiológicos del dolor cutáneo. No tiene significado claro en términos de valor adaptativo o protector como este último que tiene valor de alerta y permite una conducta adaptada. En las vísceras, los nociceptores reaccionan a veces a situaciones no patológicas como la distensión mientras que al contrario de las invasiones destructivas o de las perforaciones de órganos huecos pueden ser indoloras. La ausencia o la poca representación somatotópica cerebral de las vísceras explican que este dolor sea mal localizado y difuso dando lugar al fenómeno de dolor proyectado cutáneo a veces muy alejado, trampa clásica de la medicina de urgencia. Algunos dolores sobreviven a la ablación del órgano en cuestión: son dolores “fantasmas” generados en el sistema nervioso central. Son conocidos después de la amputación de los miembros, pero pueden también verse después de ablación de las vísceras (cistectomía, mamectomía...).

Algunas vísceras tienen nociceptores polimodales conectados a las fibras C, y este es el caso de la cápsula de las vísceras llenas (por ejemplo el hígado o el bazo) o del miocardio.

Las vísceras huecas (por ejemplo, el tubo digestivo o las vías urinarias) no tienen nociceptores claramente identificados: en condiciones patológicas inflamatorias, los receptores que, habitualmente, participan en la regulación fisiológica de estas vísceras, adquieren las propiedades de los nociceptores.

Los axones que entran en las vísceras son típicamente pequeños en tamaño, y están en el rango de las fibras A δ y C¹⁰⁸.

Las fibras aferentes entran en la cavidad pélvica toracoabdominal con el nervio vago o los nervios esplácnicos. Estas fibras se distribuyen a través de los ligamentos suspensorios (mesenterios y mesocolon) a las vísceras huecas. La innervación sensitiva se puede encontrar en los ligamentos suspensores y la mucosa del órgano. Los órganos sólidos, como el hígado, se encuentran principalmente innervados en la región de la cápsula fibrosa con muy poca proyección en el parénquima orgánico. Muchas fibras son mecanosensibles y solo responden a compuestos inflamatorios en el tejido.

Como tales, se les ha denominado nociceptores silenciosos para denotar la falta de respuesta inicial a la deformación mecánica, por ejemplo, durante una cirugía¹⁰⁹. Aunque el número total de fibras aferentes viscerales es marginal en comparación con el sistema aferente somático, el sistema visceral lo compensa por sus ramas y ramificación de los terminales centrales en la médula espinal y el tronco cerebral¹¹⁰.

7.9.1. SISTEMA CRUZADO, INTERACCIONES VISCEROVISCERALES.

El término “sensibilización cruzada visceral” se refiere a la transmisión de un estímulo nocivo de un órgano pélvico enfermo a una adyacente estructura normal, resultando en cambios funcionales en este último, y es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo del dolor crónico. Estas interacciones son víscero-viscero-viscero y de reflejos gastrointestinales, urinarios y reproductivos. Los sistemas están mediados por la convergencia de la información sensorial a través de los mecanismos tanto periféricos como centrales del estímulo procesado¹¹¹.

Los principales mecanismos periféricos involucran a las neuronas localizadas dentro de DRG, mientras que los mecanismos centrales incluyen estructuras en la médula espinal y el cerebro¹¹².

A pesar del hecho de que los mecanismos de interferencia no son bien conocidos, tres vías neuronales interconectadas han sido propuestas:

1) El primer mecanismo ha sido descrito por Malykhina¹¹³ et al.

Ocurre cuando un estímulo doloroso de un tejido dañado se propaga hacia el respectivo DRG, si la neurona tiene conexión axonal con otra estructura, los impulsos se pueden propagar de forma antidrómica. La liberación de neuropéptidos en el lado de ese órgano provoca hiperalgesia y contribuye a la "inflamación neurogénica".

Esta vía se debe a la presencia de neuronas y cuerpos celulares que dan lugar a axones múltiples o ramificados. Se demostró que el porcentaje de neuronas DRG con axones múltiples o dicotomizados se encuentran entre el 3 y el 10%^{114,115,116,117} y se observa que está presente en un número más alto en el colon distal y vejiga urinaria con respecto a otros órganos, y tejidos, especialmente en las neuronas DRG T13-L2 y L6-S2^{118,119}.

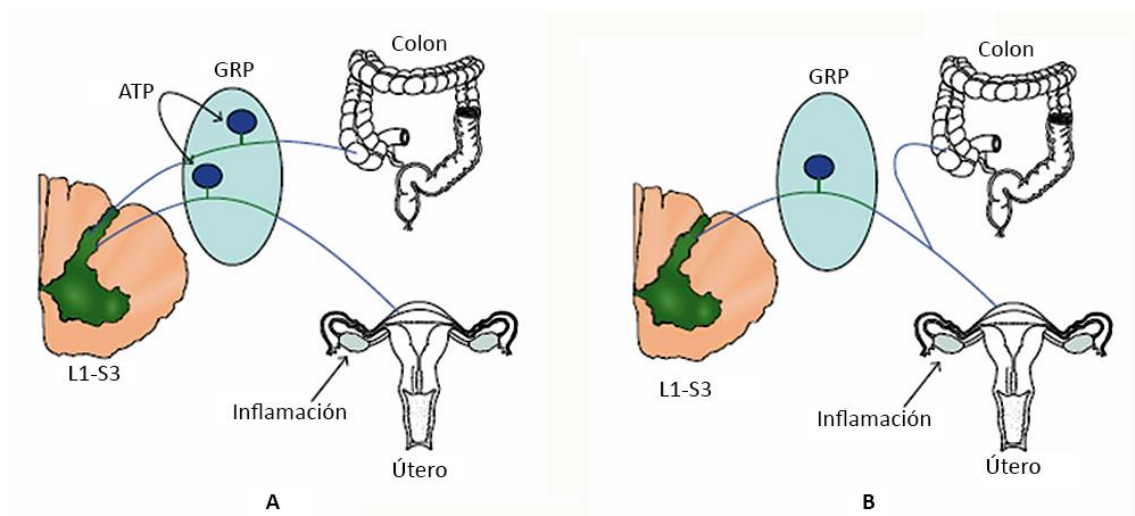


Figura 38. Modelos de posibilidades alternativas víscero-viscero-viscero de sensibilización cruzada en la neurona del ganglio de la raíz posterior (GRP). A- ATP liberado por una neurona que inerva el útero inflamado actúa sobre una neurona vecina sensibilizando sus respuestas a la distensión colónica. B- La misma neurona inerva el útero y el colon. La inflamación del útero sensibiliza directamente la neurona a la distensión colónica.

2) La segunda vía se refiere a la convergencia sensorial de entradas de estructuras normales y enfermas a la misma interneurona espinal ubicada en el cuerno dorsal de la médula de la espina dorsal. Diferentes estudios en modelos animales han demostrado la existencia de la “convergencia víscero-visceral de la sensibilidad sensorial de neuronas^{120,121}”.

El porcentaje de neuronas en la columna vertebral que recibe entrada convergente de dos o más órganos parecen ser más altos que la proporción de DRG y células que inervan múltiples vísceras. Por ejemplo, el 26% de todas las neuronas registradas en el cuerno dorsal de segmentos lumbosacros de la médula espinal reciben entradas aferentes tanto del colon como de la vejiga urinaria.

3) El tercer mecanismo involucra a los centros superiores del cerebro, que puede modular la percepción del dolor de la vía descendente. En este sentido, varios estudios han documentado un papel para las neuronas de la médula espinal¹²² y la médula (núcleo gracilis¹²³ y núcleo solitario¹²⁴, sustancia reticular¹²⁵, y periacueductal) en la modulación de la percepción del dolor y desarrollo de hiperalgesia.

A nivel pontino, se desempeña un papel importante en el núcleo¹²⁶, mientras que en el cerebro es regulado por el tálamo^{127,128} y la amígdala^{129,130}.

Una contribución a los efectos causados por el SNC en la regulación de la percepción del dolor deriva también de lo psicológico e influencias de comportamiento. Estrés y ansiedad, como consecuencia de la persistencia del dolor pélvico, juegan un papel relevante en la modulación de vías descendentes centrales¹³¹.

Diferentes estudios demostraron la existencia de una interacción “víscero-visceral” y su consecuencia fisiopatológica. Por ejemplo, la inflamación de la vejiga urinaria disminuye significativamente la tasa de contracción uterina en ratas, mientras que la inflamación de colon y útero produjo signos de la inflamación en la vejiga, efecto que implica el nervio hipogástrico¹³².

La hiperalgesia también exacerba los comportamientos de dolor inducido por un cálculo ureteral y aumento de la motilidad de una vejiga sana¹³³. Estos resultados mostraron potentes interacciones entre sistemas, víscero-visceral en las que la fisiopatología en un órgano influye en la fisiología y respuesta a la fisiopatología de otro órgano.

Las implicaciones de estos resultados para la clínica son probablemente profundas, mostrando que los eventos patológicos que ocurren en un órgano tienen efectos significativos en otros órganos, incluso si el otro órgano es saludable, los resultados implican que estas interacciones son parte de los procesos que provocan la concurrencia del dolor y contribuyen a condiciones peligrosas en las que el dolor no se produce con la patología.

7.9.2. INFLAMACIÓN NEUROGÉNICA Y SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA.

Bayliss demostró la existencia de una conducción antidrómica en las fibras aferentes¹³⁴. En este caso los impulsos sensoriales no viajan hacia la médula espinal, pero están

dirigidos en el sitio opuesto. Cuando ellos llegan en la periferia de la zona inervada por los nociceptores aferentes una “inflamación neurogénica” ocurre con desgranulación de los mastocitos¹³⁵, vasodilatación arteriolar y extravasación de plasma¹³⁶.

Por ejemplo, clínicamente estudios revelan un aumento de cuatro veces en el número de mastocitos en la vejiga urinaria y una elevación del triple en el colon en biopsias de pacientes diagnosticados con síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical y enfermedades inflamatorias del intestino¹³⁷.

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y sustancia P (SP) son los principales neuropéptidos responsables del desarrollo de la inflamación neurogénica en la víscera^{138,139}.

Ellos son altamente expresados en neuronas aferentes primarias que se proyectan en el tracto urogenital y el colon distal y son responsables de edema, vasodilatación y desgranulación de mastocitos¹⁴⁰.

La colitis produce una disminución del 60% de la proteína SP, neuronas del ganglio de la raíz dorsal de L4-S4 que se proyectan hacia el colon¹⁴¹, probablemente debido a la estimulación de la liberación de SP extrínseca de las neuronas. Además se describió después de inducción de TNBS una inflamación del colon, la expresión de CGRP a nivel de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal L1 para la vejiga y aferentes de S1 que aumentan de manera significativa, respectivamente, en un 23% y un 11%¹⁴².

Es bien sabido que la inflamación neurogénica está asociada con la activación de nociceptores sensibles a la capsaicina y su resiniferatoxina análoga, y SP y CGRP muy a menudo conviven con la expresión de estos receptores potenciales vanilloides 1 (TRPV1)¹⁴³.

La inflamación de la vejiga conduce a la regulación al alza de TRPV1 en aferencias sensoriales que contribuyen al desarrollo de la vejiga inflamatoria, hiperexcitabilidad e hiperalgesia¹⁴⁴.

Además, la colitis experimental mejora significativamente la respuesta de las neuronas aferentes de la vejiga a la capsaicina en aproximadamente un 60% en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal lumbosacra¹⁴⁵.

La “conversación cruzada” visceral también está influenciada por el crecimiento de los nervios NGF. Estudios en animales con cistitis inducida en ratas mostraron un aumento de la concentración de NGF y su contenido suele aumentar en las muestras de orina de individuos diagnosticados de cistitis, sensibilizando los nervios aferentes e induciendo hiperactividad vesical^{146,147}.

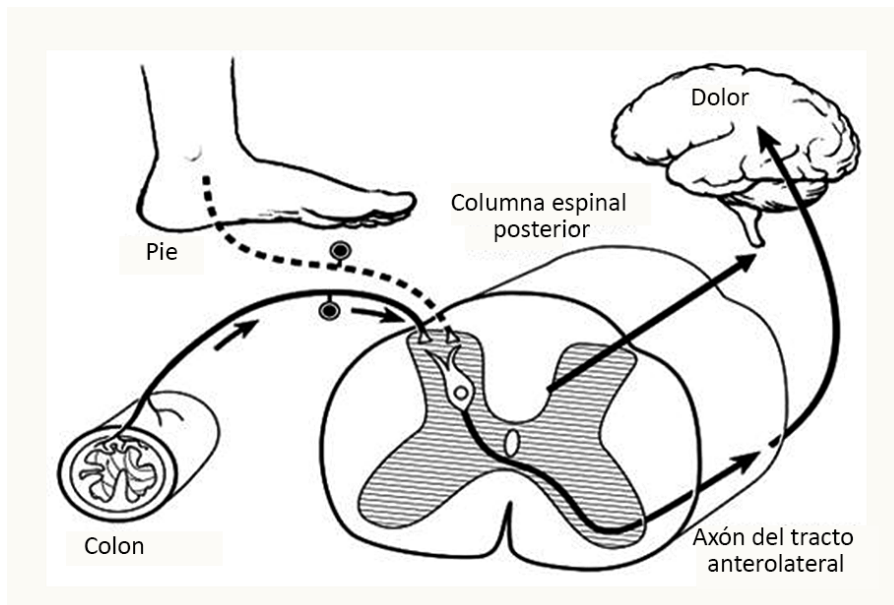


Figura 39. Convergencia sináptica de neuronas aferentes nociceptivas tanto colónicas como cutáneas a una neurona del asta dorsal común. Esto luego se transmite a través del tracto espinotalámico al tronco cerebral y luego al cerebro. La convergencia somatovisceral está bien establecida para las neuronas del tracto espinotalámico y las neuronas de otras vías ascendentes hacia el cerebro.

La liberación de sustancias proinflamatorias en el sitio de lesiones tales como bradiquinina, taquiquininas, prostaglandinas, serotonina (5-HT), ATP, y protones y el desarrollo de una "inflamación neurogénica" son responsables de la sensibilización periférica. En este contexto, se describió cómo el CGRP no provoca dolor en sujetos sanos pero esto ocurre en aquellos con síntomas de dolor pélvico que fueron significativamente exacerbados¹⁴⁸.

De hecho, los péptidos liberados inducen aferencias primarias, activación de fibras, sensibilización y reclutamiento de los "nociceptores silenciosos", condicionando un incremento de entradas en neuronas de segundo orden en el asta dorsal y determinan la hiperalgesia, también pueden bajar el umbral de activación.

Normalmente son estímulos activos y pueden activar inmunocitos locales, y/o mastocitos con liberación de NGF. Esto induce cambios en la distribución de receptores de mediadores alérgicos y mejora la expresión de los canales de sodio contribuyendo a los mecanismos de sensibilización periférica^{149,150}.

7.9.3. SENSIBILIZACIÓN CENTRAL.

La sensibilización central se define como "Un aumento en la excitabilidad del SNC que hace que entradas normales ahora provoquen respuestas exageradas"¹⁵¹.

La sensibilización central ocurre cuando un evento nocivo en la periferia de los tejidos desencadena una sensibilización duradera del receptor espinal, las neuronas pueden descargar continuamente mucho tiempo después de que la lesión o patología se ha curado.

La sensibilización periférica representa el comienzo de la sensibilización central mantenida por estimulación persistente del SNC a partir de fibras aferentes sensoriales sensibilizadas.

La eliminación de la entrada álgica causa la resolución de la percepción del dolor. Sin embargo, con menos frecuencia, el dolor persiste después de la resolución de la causa del dolor por mecanismos neurales similares a los que la memoria subyacente, puede causar un proceso de sensibilización central, independiente de la sensibilización periférica^{152,153,154,155}.

El dolor permanece mucho tiempo después de que se resuelve la fisiopatología iniciadora. En estas condiciones, las terapias dirigidas a la periferia pueden no aliviar el dolor.

Los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la sensibilización central se entienden de forma incompleta. La liberación de aminoácidos excitatorios y neuropéptidos, sustancia P y CGRP de los terminales centrales de primaria en las fibras aferentes parecen jugar un papel importante en los cambios centrales observados.

Existe un papel de los flujos de calcio a través del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y el aminometileno sobre el canal de los receptores de ácido fosfónico (AMPA), óxido nítrico y la expresión de protooncógenos como c-fos y c-jun se han demostrado en neuronas del asta dorsal espinal¹⁵³.

El influjo de calcio obtenido por NMDA y la activación de los receptores AMPA actúan para disminuir el umbral de la neurona de segundo orden disparados, con mayor señalización transmitida a los centros superiores, e induce un procesamiento post-traslacional; esto por lo general implica la adición de grupos fosfato a amino ácidos por las quinasas. La fosforilación puede alterar las propiedades de una proteína, que no solo baja el umbral en los canales abiertos, pero también mantienen los canales abiertos por más tiempo.

El resultado es que un estímulo produce una respuesta evocada y aumentada en estas neuronas. Estudios farmacológicos sugieren que existe cooperación entre la sustancia P- y eventos mediados por NMDA en el desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central inducida por la inflamación¹⁴⁹.

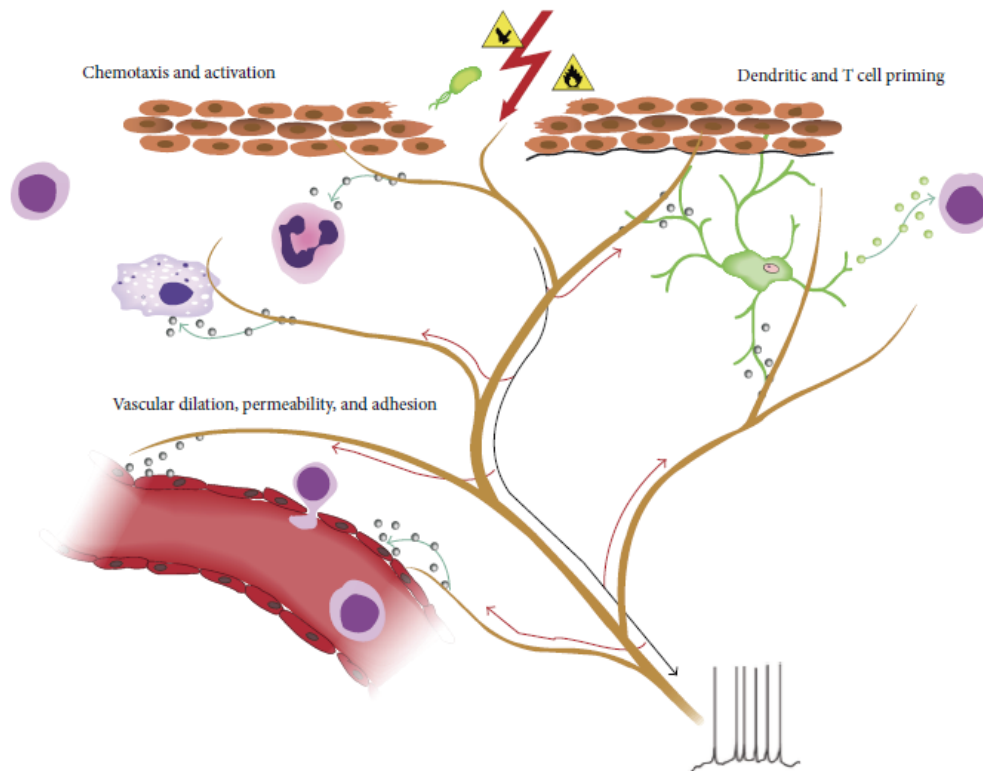


Figura 40. Inflamación neurogénica. Los factores neuronales liberados por las neuronas sensoriales del nociceptor conducen directamente la quimiotaxis de los leucocitos, la hemodinámica y la respuesta inmune. Cuando los estímulos nocivos activan las señales aferentes en los nervios sensoriales, los reflejos del axón antidrómico son generados e inducen la liberación de neuropéptidos en los terminales periféricos de las neuronas. Estos mediadores moleculares tienen varias acciones inflamatorias:

- 1) Quimiotaxis y activación de neutrófilos, macrófagos y linfocitos en el sitio de la lesión y la desgranulación de mastocitos.*
- 2) Señalización a las células endoteliales vasculares para aumentar el flujo sanguíneo, la fuga vascular y el edema. Esto también permite un reclutamiento más fácil de Leucocitos inflamatorios.*
- 3) Cebado de células dendríticas para impulsar la posterior diferenciación de células T auxiliares en los subtipos TH2 o TH17.*

El resultado de estas influencias centrales en la percepción del dolor provoca una expansión del campo receptivo y un aumento de señales dirigidas al SNC, con la amplificación de lo que es percibido desde un estímulo periférico. Estos fenómenos conducen a la alodinia (que es que el estímulo que se percibe como doloroso aunque no lo sea) e hiperalgesia. Como consecuencia, uno puede ver que muchos de los síntomas de dolor pueden ser explicados por la sensibilización central.

7.10. DOLOR DISCAL

Las láminas externas del anillo fibroso y de los platillos vertebrales que forman los límites superior e inferior del espacio del disco intervertebral están inervadas por los nervios sinovertebrales, ramas de los ramos anteriores lumbares y los ramos

comunicantes grises. Por consiguiente, estas estructuras son capaces de producir dolor en la espalda, y dolor somático referido en la extremidad inferior.

Debemos también hacer referencia, para entender el dolor lumbar, a la inervación del ligamento vertebral común posterior por parte del nervio sinovertebral y del ligamento vertebral común anterior por parte del nervio somato-simpático.

Se han podido identificar axones aferentes primarios pequeños que contienen neuropéptidos en el ligamento vertebral común posterior y en la porción periférica del anillo fibroso y sustancias P en las fibras pequeñas de muestras de ligamentos periféricos de discos degenerados. Dado que muchos de estos axones están en el nervio sinovertebral, estas observaciones avalan la teoría de que este nervio tiene capacidad de nocicepción.

El grado de dolor percibido por la lesión de los ligamentos vertebrales está relacionado con la velocidad de la lesión y no con su extensión, de modo que una distorsión de aparición lenta da tiempo a que el plexo nervioso se adapte y no active descargas. Este concepto se ve apoyado por la observación de que el grado de lesión nerviosa en neuropatías compresivas experimentales es proporcional a la velocidad de inicio de la fuerza compresiva.

Este reflejo de protección tiende a evitar una sobrecarga continua del segmento, pero con el inconveniente de que también aumenta la sobrecarga del disco, de modo que a mayor presión del disco más rápida deshidratación, rebosamiento externo y tensión ligamentaria.

En los discos degenerados algunos proponen dos mecanismos de dolor, la sensibilización química y la sensibilización mecánica, pues se ha demostrado que el proceso de la degeneración incluye inflamación con mediadores bioquímicos como las citoquinas (interleuquinas 1, IL6, IL8, etc) y factores de necrosis tumoral alfa (TNF α); así como mediadores específicos de nocicepción, como prostaglandinas y óxido nítrico (NO), liberados por las células discales degeneradas¹⁵⁶.

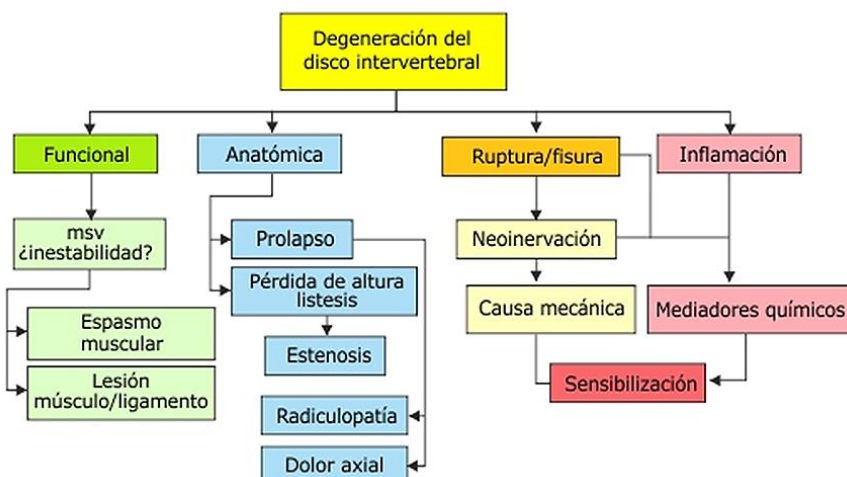


Figura 41. Esquema de los cambios en el disco intervertebral durante la degeneración y los posibles mecanismos biomecánicos del dolor. MSV - Movilidad segmentaria vertebral.

Las fibras nerviosas que se localizan en la periferia del anillo fibroso poseen un diámetro pequeño (1 a 3 mm) y contienen sustancia P (un trasmisor nociceptivo), consistente en fibras de melinito Ad que transmiten el dolor agudo punzante y bien localizado, y fibras amielínicas tipo C que transmiten el dolor no agudo o “sordo” y poco localizado. Estas fibras terminan en varios tipos de mecanorreceptores; los más frecuentemente encontrados en el disco intervertebral son las terminaciones encapsuladas de Ruffini y los órganos tendinosos de Golgi, pero algunos corpúsculos de Paccini no encapsulados y abundantes terminaciones libres han sido reportados¹⁵⁷.

Las terminaciones libres se encuentran en el espesor del anillo fibroso, mientras que los otros mecanorreceptores se localizan en la superficie de dicho anillo. Las terminaciones del tendón de Golgi, de Ruffini y los corpúsculos de Pacini son activos en la propiocepción, mientras que las terminaciones nerviosas libres lo son en la nocicepción¹⁵⁸.

En adición al disco, las placas terminales, particularmente la porción central de estas, cercanas al núcleo pulposo, están bien innervadas, similar al anillo fibroso externo¹⁵⁹.

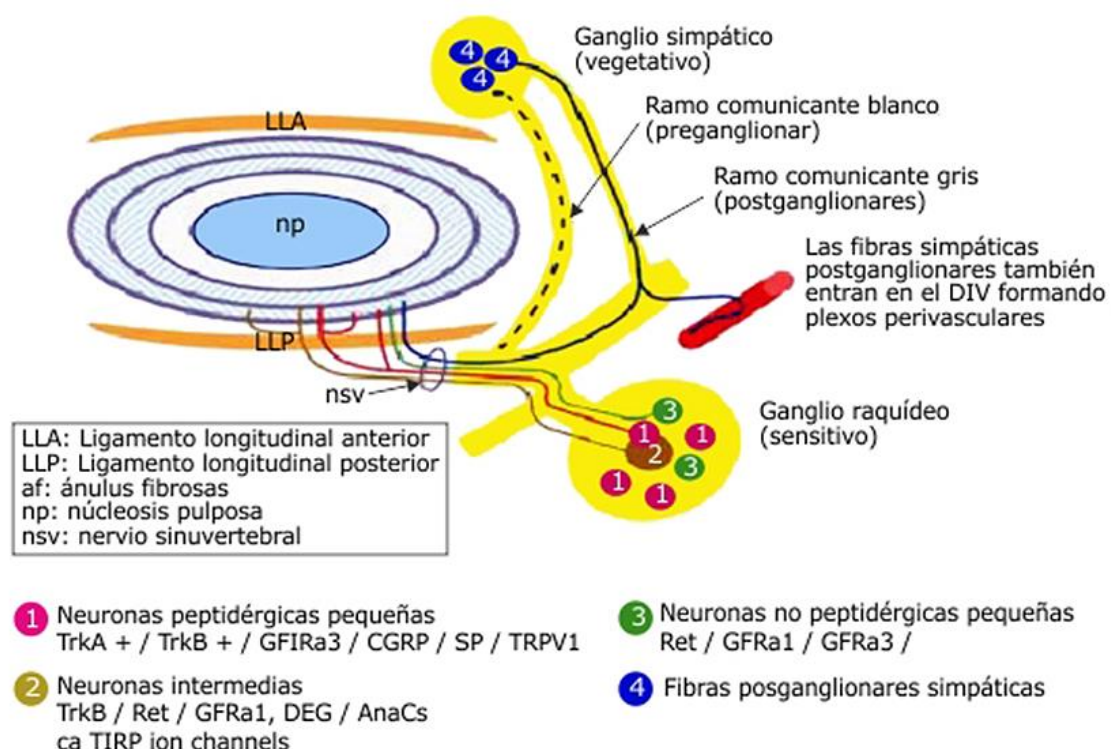


Figura 42. Representación esquemática de la inervación del disco intervertebral (DIV). Las fibras nerviosas nociceptivas (1) y las fibras simpáticas pos-ganglionares (4) entran en la parte más externa del anillo fibroso (AF). Los nervios de DIV proceden del nervio sinuvertebral, de los nervios espinales y de los ramos comunicantes grises. Además fibras nerviosas mecanorreceptoras (2) llegan al ligamento longitudinal posterior e innervan las capas más externas del AF, además de terminar formando diferentes morfotipos de receptores sensitivos¹⁶⁰.

Las neurotrofinas más importantes, que determinan la densidad de la innervación de los tejidos periféricos, son el factor de crecimiento nervioso (NFG), el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 y la neurotrofina¹⁶¹.

Estos factores actúan sobre las células que responden a ellos mediante un receptor común de baja afinidad y receptores específicos de alta afinidad. En los discos intervertebrales patológicos, especialmente en los dolorosos, se ha observado que la innervación es mayor y las fibras nerviosas nociceptivas crecen en zonas normalmente aneurales; esta hiperinnervación por fibras nociceptivas del disco patológico coincide con un aumento de los niveles de las neurotrofinas mencionadas¹⁶⁰.

Muchos autores han reportado la presencia de mecanorreceptores en el disco intervertebral, otros han determinado y comparado los niveles de interleuquinas 1, IL6, IL8 y prostaglandinas E2 en el tejido discal de pacientes con dolor lumbar; y sugieren que la presencia de mediadores de inflamación está involucrada en el crecimiento axonal nuevo^{162,163}.

Por otro lado, los discos degenerados son colonizados por células inflamatorias y el factor de crecimiento nervioso es, normalmente, secretado y liberado por eosinófilos, mastocitos, linfocitos, condrocitos y macrófagos¹⁶⁴.

Los discos herniados y degenerados de pacientes con dolor lumbar crónico muestran elevada expresión de IL-1 β y factor de necrosis tumoral- α ; estos hallazgos sugieren que la inflamación promueve el crecimiento de fibras aferentes en el disco y que ese crecimiento puede ser la causa del dolor lumbar¹⁶¹.

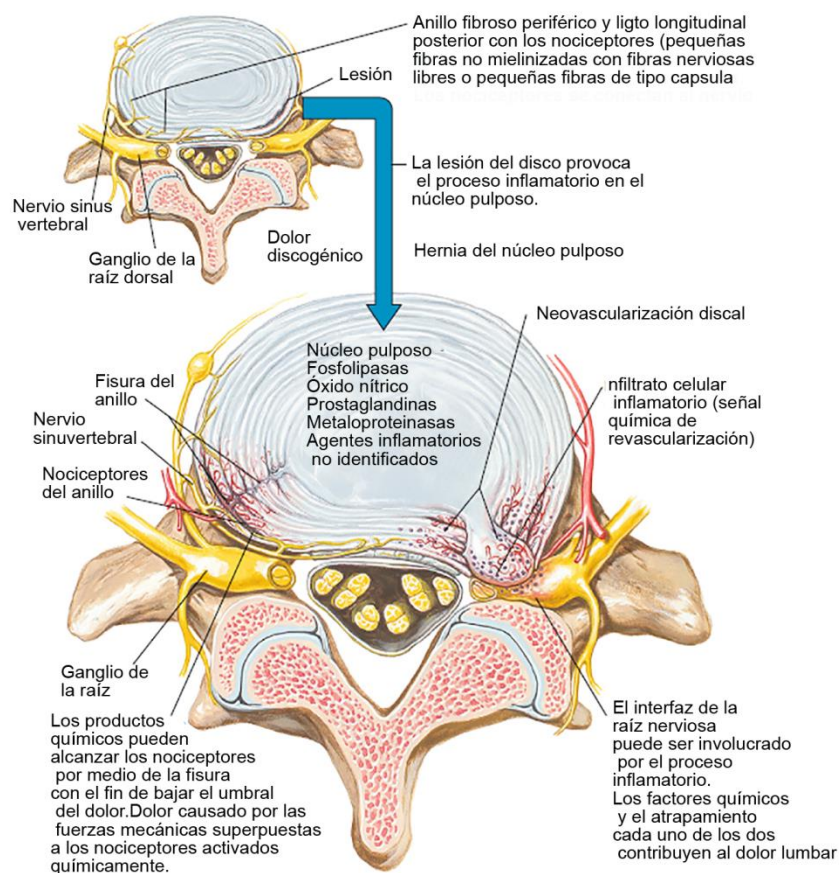


Figura 43. Mecanismo del dolor discogénico.

8. EXAMEN DEL PACIENTE CON DOLOR Y VALORACIÓN DEL DOLOR.

El examen del paciente con dolor es esencial para aclarar las características semiológicas del dolor. La evaluación del dolor es parte de esta revisión. Cualquiera que sea el sitio del dolor, el examen debe especificar al menos 7 elementos:

- El perfil evolutivo: antigüedad del dolor (¿durante más de 3 a 6 meses?), modo de inicio (accidente de trabajo, esfuerzo, comida, etc.).
- Topografía: lugar, asiento de máximo dolor, irradiación.
- El tipo de dolor (descargas eléctricas, quemaduras, ...).
- La intensidad.
- Los factores de alivio y agravación.
- Las manifestaciones asociadas.
- El impacto en la calidad de vida.

Como no existe un paralelismo entre la intensidad del dolor y la gravedad de las lesiones, la evaluación de la intensidad es la única forma de apreciar el efecto del

tratamiento analgésico y, por lo tanto, de adaptar el tratamiento analgésico sintomático. Esquemáticamente, hay dos modos de evaluación, uno basado en la información verbal transmitida por el paciente (auto-evaluación), el otro basado en mediciones realizadas por un tercero (heteroevaluación) o según la medida de los parámetros fisiológicos.

8.1. ESCALAS UNIDIMENSIONALES.

Estas son escalas globales porque miden solo la intensidad del dolor: escala analógica visual (VAS), escala numérica (EN) y escala verbal simple (EVS). Estas escalas se pueden usar en adultos y en niños a partir de los 5 años, principalmente en el dolor postoperatorio agudo o traumático. Son simples, rápidas de llenar, lo que permite mediciones repetidas y cercanas para apreciar la respuesta al tratamiento.

El EVA utiliza un control deslizante con un cursor que se mueve en la cara visible del paciente entre "sin dolor" y "dolor máximo imaginable", correspondiendo a una escala graduada de 0 a 100 mm en su lado oculto. EVA es el estándar de oro para cuantificar la intensidad del dolor y la respuesta terapéutica, ya que es simple, reproducible, sensible y lineal. Se ha demostrado que el umbral mínimo en el que el paciente experimenta alivio temprano después del tratamiento es una caída de 13 mm en EVA.

Sin embargo, casi el 10% de los pacientes tienen dificultades para representar la intensidad de su dolor en una regla, especialmente los ancianos. Además, en el postoperatorio inmediato, su uso no siempre es fácil. Asimismo, la EN y el SVE de 5 niveles son alternativas confiables. La EN le pide al paciente que cuantifique la intensidad de su dolor entre 0 y 100, y el EVS cuantifica el dolor en respuesta a los adjetivos propuestos para el paciente: ausente, débil, moderado, intenso, extremadamente intenso.

Cualquiera que sea el método utilizado, es preferible utilizar siempre el mismo método durante el tratamiento analgésico y evaluar al paciente repetidamente, en reposo y en condiciones dinámicas. Aunque existe una gran variabilidad interindividual en el nivel de dolor que se siente, obtener un EVA (o EN) por debajo de 40 es un objetivo terapéutico razonable.

8.2. ESCALAS MULTIDIMENSIONALES.

Más allá del aspecto cuantitativo, hay un vocabulario completo utilizado por el paciente, que describe el impacto emocional y sensorial del dolor en su vida diaria (por ejemplo, vergonzoso, angustioso, deprimente, ...), su entorno socio-profesional, su vida familiar. Para tener en cuenta estos aspectos cualitativos, se desarrollaron cuestionarios, que incluyen el Cuestionario de Dolor Melzack Mc Gill (MPQ) y la versión en francés, el Cuestionario de Dolor de Saint Antoine (QDSA) (Tabla 2). El cuestionario francés contiene 61 calificativos divididos en 17 subclases, 9 sensoriales, 7 afectivas y 1 evaluativa. Después de haber seleccionado el término más apropiado en una subclase, el paciente pesa su juicio con un eco de 0 a 4, lo que hace posible calcular una puntuación. Estos cuestionarios tardan más en procesarse que un EVA y pueden causar problemas de comprensión. Se utilizan para evaluar el dolor crónico porque aprecian la intensidad dolorosa y la experiencia de este dolor.

1. Latidos Pulsaciones Punzadas En relámpagos Descargas eléctricas Martillazos	7. Frío Hielo	13. Acosante Obsesionante Cruel
2. Radiante Irradiante	8. Picor Hormigueos	14. Torturante Atormentante
3. Picor Corte Penetrante Puñetazo	9. Entumecimiento Pesadez Sorda	15. Molestia Desagradable Penosa Insoportable
4. Pinzamiento Apretamiento Compresión Aplastamiento Trituración	10. Fatigante Agotadora Matadora	16. Irritante Exasperante Horripilante
5. Tirones Estiramientos Distensión Desgarro Torsión Arrancamiento	11. Nauseosa Sofocante Sincopal	17. Deprimente Suicida
6. Calor Quemazón	12. Inquietante Agobiante Angustioso	

Tabla 7. Cuestionario del dolor del hospital Saint-Antoine (Paris).

Lista de palabras utilizada por el paciente para definir su dolor. Para especificar el dolor que siente el paciente, escribir una nota a cada palabra, entre 0 (ausente), 1 (débil), 2 (moderado), 3 (fuerte), 4 (extremadamente alto). Para cada clase de palabras, hacer un círculo alrededor de la palabra exacta para describir su dolor.

8.3. ESCALAS DE COMPORTAMIENTO.

Existen métodos por heteroevaluación cuando el contacto verbal del paciente no es posible, por ejemplo, en el recién nacido y el bebé, el anciano, el sujeto minusválido, el paciente psicótico o comatoso. Estas escalas de dolor de comportamiento, basadas en la expresión corporal en estado de reposo o en respuesta a un estímulo doloroso. Para ser utilizables, estas escalas deben cumplir con criterios de calidad muy precisos:

- Ser sensibles, es decir, dar resultados diferentes de un individuo a otro, y también diferentes en el mismo individuo dependiendo del tratamiento o evolución de la patología.
- Ser fiables, es decir, dar resultados consistentes para el mismo paciente cuando sean evaluados por diferentes observadores
- Ser válidas, es decir, medir el dolor con eficacia y no otro fenómeno como la ansiedad.

Entre las muchas escalas disponibles en pediatría, debemos mencionar la escala COMFORT, especialmente diseñada para niños ingresados en cuidados intensivos. Utilizable para todas las edades, combina criterios de comportamiento y variables fisiológicas. En adultos, recientemente se ha propuesto una escala de dolor para los pacientes de reanimación, basada en la observación del tono de las extremidades superiores, la expresión facial y la adaptación al ventilador artificial.

Criterios	Aspectos	Puntuación
<i>Vigilancia</i>	Profundamente soñoliento Un poco dormido Soñoliento Completamente despierto Muy reactivo	1 2 3 4 5
<i>Grado de agitación</i>	Calma Un poco ansioso Ansioso Muy ansioso Propenso al pánico	1 2 3 4 5
<i>Respuesta respiratoria</i>	Ni tos ni respiración espontánea Poca o ninguna respuesta a la ventilación artificial. Tos ocasional, resistencia a la ventilación artificial Respiración activa contra la ventilación artificial Lucha contra la ventilación artificial, sofocación	1 2 3 4 5
<i>Movimientos físicos</i>	Sin movimientos Movimientos ligeros y ocasionales Movimientos ligeros y frecuentes Movimientos energéticos de las extremidades. Movimientos energéticos de todo el cuerpo.	1 2 3 4 5
<i>Presión arterial</i>	< Al valor inicial Igual al valor inicial Elevaciones raras > 15% del valor inicial Elevaciones frecuentes > 15% del valor inicial Elevaciones prolongadas > 15% del valor inicial	1 2 3 4 5
<i>Frecuencia cardíaca</i>	< Al valor inicial Igual al valor inicial Elevaciones raras > 15% del valor inicial Elevaciones frecuentes > 15% del valor inicial Elevaciones prolongadas > 15% del valor inicial	1 2 3 4 5

<i>Tensión facial</i>	Cara relajada	1
	Tono muscular facial normal	2
	Tensión en ciertos músculos	3
	Tensión a nivel de toda la cara	4
	Mueca permanente	5
<i>Tono muscular</i>	Ninguno	1
	Tono reducido	2
	Tono normal	3
	Flexión de dedos manos y pies.	4
	Rigidez muscular extrema.	5

Tabla 8. Escala COMFORT.

8.4. PARÁMETROS FISIOLÓGICOS.

La variación de los datos fisiológicos simples (frecuencia cardíaca, presión arterial, presión intracraneal) puede reflejar indirectamente la respuesta del cuerpo a la agresión dolorosa. Sin embargo, estos parámetros están influenciados por muchos factores de confusión (agentes vasoactivos, fiebre, estado hemodinámico inestable), lo que hace que estas mediciones no sean muy específicas. Se están estudiando otras técnicas: variabilidad de la frecuencia cardíaca, análisis cuantitativo del EEG (espectro de potencia), potenciales evocados auditivos, índice biespectral (BIS). Sin embargo, en la actualidad, no existe ningún método para medir la intensidad del dolor en estos pacientes que no se comunican.

9. TRATAMIENTO DEL DOLOR.

9.1. IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO.

Dolor y nocicepción no son sinónimos. Las vías nociceptivas constituyen una señal de alarma sofisticada cuya integridad es necesaria para la supervivencia del individuo. No son fijas y toda solicitud excesiva, en caso de daño tisular, o toda disfunción, en caso de lesión/irritación de uno de sus elementos, consiguen adaptaciones llamadas plasticidad que se traducen por una hiperalgesia y rastros mnésicos.

El dolor, por su parte, es una experiencia subjetiva e individual sin correlación con la extensión de los daños tisulares o neurológicos supuestamente justificados.

El dolor agudo responde a un modelo biomédico. Pero mismo si el dolor supuesto se reduce con la curación de la lesión causal, requiere un tratamiento por razones a la vez éticas, humanitarias, y de prevención de las complicaciones.

Este tratamiento recurrirá a antiálgica y/o bloqueos analgésicos según el lugar y la intensidad del dolor.

Será lo más precoz posible y tan duradero como será necesario.

El dolor crónico responde a un modelo biopsicosocial. Es decir, que además del tratamiento etiológico hace falta un tratamiento pluridisciplinar y multimodal.

El objetivo aquí no es tanto la desaparición completa del dolor, sino una atenuación del mismo, compatible con una calidad de vida aceptable.

En los dos casos, no se trata solamente de proponer un tratamiento adaptado a la situación del paciente, sino también asegurarse, por un seguimiento de los resultados efectivos, de este tratamiento.

9.3. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.

En el actual abordaje del dolor y de la calidad de vida del paciente con dolor, entran en juego tanto los tratamientos farmacológicos como los no farmacológicos, que han demostrado su importancia en el aprendizaje del paciente crónico a gestionar su dolor.

Los tratamientos farmacológicos son fundamentales en todos los tipos de dolor, siempre que el paciente se comprometa con su cumplimiento.

Para instaurar tratamientos farmacológicos, especialmente en los casos de dolor oncológico, muchos médicos se rigen por la escala terapéutica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), basando sus decisiones principalmente en la intensidad del dolor:



Figura 44. Tratamientos farmacológicos, escala analgésica de la OMS.

9.3.1. ANALGÉSICOS Y ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES).

Los analgésicos antitérmicos como paracetamol y metamizol tienen escasa o nula acción antiinflamatoria, mientras que en el grupo de los AINES existe graduación en cuanto a su actividad antiinflamatoria. Los AINES y analgésicos antitérmicos son usados como terapia inicial en dolor leve porque son efectivos, usualmente son de venta libre y pueden ser usados en combinación con opioides y analgésicos adyuvantes si la intensidad del dolor aumenta.

- Paracetamol: incluido en este grupo, a pesar que su efecto antiinflamatorio es escaso, tiene una potencia analgésica y características farmacológicas similares a los AINES. Una ventaja importante en comparación con los otros AINES es que no afecta la función plaquetaria y puede ser de elección en pacientes trombocitopénicos. También es relativamente económico.
- Metamizol: efectos adversos: agranulocitosis (riesgo relativo a tener en cuenta: 1.1 casos por millón); a dosis altas (2g) llega a producir lesiones gástricas; a dosis más altas, decaimiento, hipotensión, aturdimiento. Por vía endovenosa, riesgo de hipotensión y colapso cardiovascular.
- AINES: disminuyen los niveles de mediadores inflamatorios que se generan en el lugar de la lesión tisular al inhibir la ciclooxigenasa, la cual cataliza la conversión de ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienos. Estos mediadores sensibilizan los nervios a los estímulos dolorosos. Aunque los AINES pueden también ejercer acciones en el sistema nervioso central, estos fármacos no activan los receptores opioides y en consecuencia producen analgesia por un mecanismo diferente. Por tanto, la adición de AINES o acetaminofén a los analgésicos opioides puede lograr un “efecto ahorrador”, de forma que una dosis menor de opioides puede aliviar el dolor con menos efectos secundarios. En comparación con los opioides, los AINES tienen un espectro diferente de toxicidad. Usados como agentes únicos los AINES tienen techo en su potencial analgésico, y por lo tanto no se recomienda el uso de dosis más altas que las especificadas. Los salicilatos no acetilados (salsalato, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio colina) no afectan marcadamente la agregación plaquetaria y no alteran el tiempo de sangrado. La aspirina, el prototipo de los salicilatos acetilados, produce inhibición irreversible de la agregación plaquetaria, lo que puede prolongar el tiempo de sangrado varios días después de la ingestión.

9.3.2. CORTICOSTEROIDES.

Los corticoesteroides producen gran variedad de efectos que incluyen mejoramiento del estado de ánimo, actividad antiinflamatoria, actividad antiemética y estimulación del apetito. Estos efectos pueden ser benéficos en el manejo de la caquexia y de la anorexia en enfermedades terminales. Los corticoesteroides también reducen el edema cerebral y espinal y son esenciales en el manejo de urgencias ocasionadas por aumento de la

presión intracraneal y por compresión epidural de la médula espinal. Los esteroides son parte de la terapia estándar para el tratamiento de la compresión de la médula espinal por tumor y también son efectivos para reducir el dolor secundario a edema perineural y compresión de las raíces nerviosas. La dexametasona o la prednisona pueden ser añadidos a los opioides para el manejo del dolor en la plexopatía braquial o lumbosacra. Los efectos indeseables que pueden ocurrir durante la terapia prolongada con esteroides son miopatía, hiperglucemia, aumento de peso y disforia.

9.3.3. FÁRMACOS COADYUVANTES.

Son medicamentos que aumentan o modifican la acción de otro medicamento. Su acción principal no es la analgesia, pero tienen una actividad analgésica en determinadas condiciones o síndromes dolorosos.

- Amitriptilina: indicada en dolor neuropático constante, también en tenesmo rectal, o cuando hay insomnio o depresión asociados.
- Carbamacepina: indicada en dolor neuropático lancinante.
- Gabapentina: indicada en dolor neuropático lancinante.
- Benzodiacepinas: para tratar ansiedad, espasmos e insomnio.
- Neurolépticos: múltiples usos: vómitos y compresión gástrica, tenesmo rectal y dolor neuropático.
- Bifosfonatos: en dolor óseo/metastásico refractario a otros tratamientos.
- Baclofeno: como alternativa en espasmos y dolor neuropático lancinante. Inicio con 5 mg/8h e ir subiendo.

9.3.4. OPIOIDES.

Los opioides son la clase más importante de analgésicos en el manejo del dolor moderado a severo debido a su efectividad, dosificación fácil y relación riesgo/beneficio favorable. Los opioides producen analgesia al unirse a receptores específicos dentro y fuera del SNC. Los analgésicos opioides se clasifican en agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas, dependiendo del receptor específico al cual se unen y a la actividad intrínseca sobre el receptor.

Los agonistas puros comúnmente usados incluyen morfina, tapentadol, hidromorfona, codeína, tramadol, oxicodona, hidrocodona, metadona, levorfanol y fentanilo. Estos opioides se clasifican como agonistas puros porque no tienen tope en su eficacia analgésica y no revierten o antagonizan los efectos de los otros opioides dentro de su clase cuando se administran simultáneamente. Los efectos secundarios incluyen estreñimiento, náuseas, retención urinaria, confusión, sedación y depresión respiratoria. La incidencia y severidad de los efectos secundarios son diferentes para cada producto. La buprenorfina es un agonista parcial. Tiene una eficacia intrínseca relativamente baja en el receptor opioide en comparación con los agonistas puros y tiene un efecto tope para la analgesia.

Los agonistas-antagonistas en uso clínico incluyen pentazocina, butorfanol, dezocina y nalbufina. Estos fármacos tienen techo para la analgesia. En contraste con los agonistas puros, bloquean la analgesia opioide en un tipo de receptor (μ) o son neutrales en este receptor, mientras que simultáneamente activan un receptor opioide diferente (κ). Pacientes que estén recibiendo agonistas puros no deben recibir un opioide agonista-antagonista, pues al hacerlo se puede precipitar un síndrome de abstinencia y aumentar el dolor. La morfina es el opioide más comúnmente usado en el tratamiento del dolor moderado a severo por su disponibilidad en una gama amplia de presentaciones, por su farmacocinética y farmacodinamia bien definidas y por su relativo bajo coste.

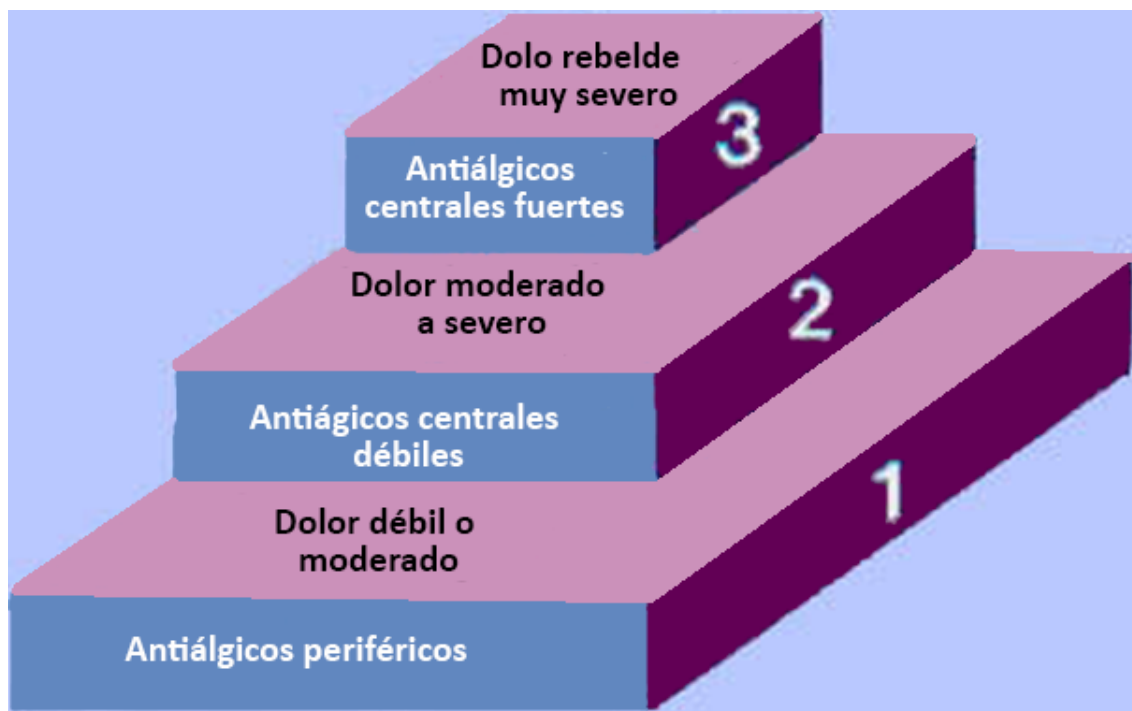


Figura 45. Niveles de la OMS.

La morfina es un analgésico a efecto central. Su efecto está debido a su acción de activación agonista de los receptores opioides, en particular, que se sitúan en la médula espinal y a nivel supramedular. Pero la morfina tiene además de sus efectos analgésicos, propiedades farmacológicas al inicio generalmente de efectos indeseables de tipo de estreñimiento, náuseas, vómitos y por su acción sobre los receptores μ , puede provocar una depresión respiratoria (bronco-constricción) y un efecto sedativo. Otra acción de los receptores opioides sigma explica el efecto psicológico, es decir, una perturbación de la actividad mental, lo que explica el desvío de algunos fármacos por los toxicómanos. La morfina está poco modificada en el organismo, ella es sobretodo excretada en la orina tal cual y bajo forma combinada.

NIVELES	MEDICACIÓN	DOLORES
I. Antalgicos periféricos	Aspirina	Dolores débiles a moderadas
	Paracetamol	
	AINS	
II. Antalgicos centrales débiles	Codeína + antalgico periférico	Dolores moderados a severos
III. Antalgicos centrales fuertes (Morfinicos)	Agonista	Dolores muy severos y rebeldes
	Agonista/antagonista	
	Antagonista	

Tabla 9. Recapitulativo de los antiálgicos.

9.3.5. ACCION DE LA OSTEOPATIA EN EL DOLOR.

Wright¹⁶⁵ plantea que los efectos de las manipulaciones están mediados por los sistemas endógenos de control del dolor y vienen dados por mecanismos descendentes inhibitorios del dolor desde los centros superiores en oposición al mecanismo de inhibición nociceptiva mediante neuronas aferentes a nivel medular. El mecanismo inhibitorio descendente es controlado principalmente por la sustancia gris periacueductal dorsal, es simpatoexcitatorio y no puede ser bloqueado por la administración de naloxona, caracterizándose por lo tanto como una forma no opioide de analgesia. La aplicación de terapia manipulativa tiene efectos hipoalgésicos inmediatos observados en un período de segundos a minutos en los pacientes. Esto se encuentra asociado a un período simpatoexcitatorio inmediato que puede ser demostrado mediante cambios en indicadores centrales y periféricos en la actividad del sistema nervioso simpático.

Los tratamientos osteopáticos, particularmente de HVT, tienen varios efectos reflexógenos que inhiben del dolor.

1) Efecto analgésico inmediato (teoría de las compuertas de Melzack y Wall, más acción liberadora de endorfinas). A partir del nervio sinuvertebral parten de la cápsula articular dos tipos de fibras nerviosas que llegan al cuerno posterior de la médula espinal:

- Fibras de diámetro grueso que vehiculizan las informaciones sobre la posición articular y sobre el movimiento.
- Fibras de pequeño diámetro que vehiculizan informaciones dolorosas. En la manipulación se produce una estimulación masiva de las fibras de grueso diámetro porque se abre la articulación, y de forma refleja se detiene la estimulación de fibras de pequeño diámetro que transmiten el dolor.

El paciente siente entonces menos dolor y más movilidad (es el mismo principio que para los ejercicios que cierran la puerta a los mensajes de las fibras de pequeño diámetro).

2) A nivel supramedular, las informaciones recibidas a través de las fibras de grueso diámetro son responsables de la producción duradera de endorfinas con un importante efecto antiálgico. Estas endorfinas tomarían el relevo del efecto antiálgico inmediato en la hora que sigue a la manipulación, durante varias horas.

El estudio de Vernon¹⁶⁶ et al. muestra un aumento después de la manipulación vertebral de los niveles de beta-endorfina del plasma. Esto está confirmado también por Sanders¹⁶⁷ et al. y McPartland¹⁶⁸ et al.

Según Degenhardt¹⁶⁹ et al., las concentraciones de β -endorfinas a 30 minutos postmanipulación aumentan un 11 %, mientras que las concentraciones de ácido hidroxindole acético 5 (5-HT) proinflamatorios disminuyen un 13 %.

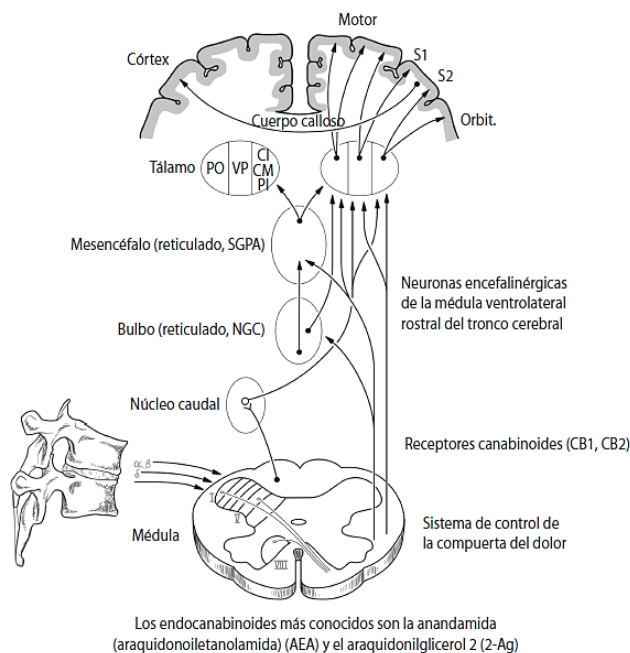


Figura 46. Secreciones y manipulación vertebral.

3) Otros efectos que se han evidenciado:

- Inhibición nerviosa mediante el estiramiento del nervio paravertebral según Maigne¹⁷⁰ et al.
- Cambio de la excitabilidad de las neuronas (reducción del umbral de dolor) según Pickard¹⁷¹ et al.

También existen efectos mecánicos que suprimiendo la causa del dolor tiene un efecto antalgico^{170,171}:

- Disminución la presión intradiscal y reducción de las hernias discales.

- Liberación del menisco sinovial.
- Aumento de vascularización y eliminación de toxinas (efecto anti-inflamatorio).
- Reducción de la presión intraforaminal.

Shekelle¹⁷² identificó 4 efectos:

- Liberación del menisco sinovial atrapado.
- Relajación de los músculos hipertónicos por el estiramiento súbito.
- Ruptura de las adherencias articulares o periarticulares.
- La liberación de los movimientos de los segmentos que han sufrido un desplazamiento desproporcionado.

4) Sensibilización y tratamiento osteopático.

- Las técnicas de terapia manual estimulan a muchos receptores diferentes: es posible que los influjos correspondientes a partir de una manipulación perturben las vías del sistema nervioso involucradas en el desarrollo del dolor crónico.
- La terapia manual inhibe el dolor o impide el desarrollo del dolor crónico a través de la supresión de las sumas temporales (una medición proximal de excitabilidad del cuerno posterior de la médula).

• Según George¹⁷³ et al., se informaron de diferencias estadísticamente significativas en las fibras C-Fibra que transmiten la percepción de dolor (suma temporal) después manipulación: la manipulación suprime la suma temporal.

Esto está confirmado por Coronado¹⁷⁴ et al., Bichop¹⁷⁵ et al. y Bialosky¹⁷⁶ et al.

La terapia manual inhibe el dolor e impide el desarrollo del dolor crónico suprimiendo la suma temporal (una medición proximal de la excitabilidad del cuerno posterior de la médula). La manipulación vertebral suprime la excitabilidad del cuerno posterior de la médula de una forma que puede ser específica contra el desarrollo del dolor crónico.

REFERENCIAS

- 1 . Handwerker HO, Kobal G. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev*. 1993 Jul;73(3):639-71.
- 2 . Kumazawa T. Primitivism and plasticity of pain—implication of polymodal receptors. *Neurosci Res*. 1998 Sep;32(1):9-31.
- 3 . Ringkamp M, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. En: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D, editores. *Wall & Melzack's textbook of pain*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. 1–30.
- 4 . Wooten M, Weng HJ, Hartke TV, Borzan J, Klein AH, Turnquist B, Dong X, Meyer RA, Ringkamp M. Three functionally distinct classes of C-fibre nociceptors in primates. *Nat Commun*. 2014 Jun 20;5:4122.
- 5 . Schaible HG, Richter F, Ebersberger A, Boettger MK, Vanegas H, Natura G, Vazquez E, Segond von Banchet G. Joint pain. *Exp Brain Res*. 2009 Jun;196(1):153-62.
- 6 . Cervero F, Laird JM. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events. *J Neurobiol*. 2004 Oct;61(1):45-54.
- 7 . Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of visceral pain. *Compr Physiol*. 2016 Sep 15;6(4):1609-1633.
- 8 . Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267-84.
- 9 . Le Pichon CE, Chesler AT. The functional and anatomical dissection of somatosensory subpopulations using mouse genetics. *Front Neuroanat*. 2014 Apr 22;8:21.
- 10 . Gold MS, Caterina MJ. Molecular biology of the nociceptor/transduction. En: Basbaum AI, Bushnell MC, editores. *Science of Pain*. San Diego: Academic Press; 2009. 43–74.
- 11 . Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lönnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haeggström J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S, Ernfors P. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci*. 2015 Jan;18(1):145-53.
- 12 . Sexton JE, Vernon J, Wood JN. TRPs and pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;223:873-97.
- 13 . Szolcsányi J. Capsaicin and sensory neurones: a historical perspective. *Prog Drug Res*. 2014;68:1-37.
- 14 . Habib AM, Wood JN, Cox JJ. Sodium channels and pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:39-56.
- 15 . Waxman SG, Zamponi GW. Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci*. 2014 Feb;17(2):153-63.
- 16 . Schaible HG, Del Rosso A, Matucci-Cerinic M. Neurogenic aspects of inflammation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 Feb;31(1):77-101, ix.
- 17 . Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jan;15(1):43-53.
- 18 . Chung G, Jung SJ, Oh SB. Cellular and molecular mechanisms of dental nociception. *J Dent Res*. 2013 Nov;92(11):948-55.
- 19 . Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jan;15(1):43-53.
- 20 . Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, Watkins LR. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol*. 2014 Apr;14(4):217-31.
- 21 . Kronschräger MT, Drdla-Schutting R, Gassner M, Honsek SD, Teuchmann HL, Sandkühler J. Gliogenic LTP spreads widely in nociceptive pathways. *Science*. 2016 Dec 2;354(6316):1144-1148.
- 22 . Coghill RC, Mayer DJ, Price DD. The roles of spatial recruitment and discharge frequency in spinal cord coding of pain: a combined electrophysiological and imaging investigation. *Pain*. 1993 Jun;53(3):295-309.
- 23 . Le Bars D, Chitour D. Do convergent neurons in the spinal cord discriminate nociceptive from non-nociceptive information. *Pain*. 1983 Sep;17(1):1-19.

- 24 . Price DD, Hayes RL, Ruda MA, Dubner R. Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations. *J Neurophysiol.* 1978 Jul;41(4):933-47.
- 25 . Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science.* 1965 Nov 19;150(3699):971-9.
- 26 . Lima D. Ascending pathways: anatomy and physiology. En: Basbaum AI, Bushnell MC, editores. *Science of pain.* San Diego: Academic Press. 2009. 477–526.
- 27 . Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Marshall DM, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, editores. *Proceedings of the IXth World Congress on Pain. Progress in pain research and management (vol 16).* Seattle: IASP Press. 2000. 371–86.
- 28 . Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, Lancellotti P, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol.* 2008 Nov;7(11):1013-20.
- 29 . Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006;26:12165–73.
- 30 . Le Bars D, Willer JC. Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC). En: Basbaum AI, Bushnell MC, editores. *Science of pain.* San Diego: Academic Press. 2009. 763–73.
- 31 . Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002 Oct;40(1-3):29-44.
- 32 . MacDonald Jr A. Acupuncture's non-segmental and segmental analgesic effects: the points of meridians. En: Filshie J, White A, editores. *Medical acupuncture: a western approach.* Edinburgh: Churchill Livingstone. 1998. 83–104.
- 33 . Melzack R. Folk medicine and the sensory modulation of pain. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Text-book of pain.* Edinburgh: Churchill Livingstone. 1989. 897–905.
- 34 . Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.* 1991 Mar;44(3):293-9.
- 35 . Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation.* 1997 May-Jun;4(3):134-53.
- 36 . Williams DA, Clauw DJ. 2009. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain.* 2009 Aug;10(8):777-91.
- 37 . Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature.* 1987 Jan 8-14;325(7000):151-3.
- 38 . Grubb BD, Stiller RU, Schaible HG. Dynamic changes in the receptive field properties of spinal cord neurons with ankle input in rats with chronic unilateral inflammation in the ankle region. *Exp Brain Res.* 1993;92(3):441-52.
- 39 . Hylden JKL, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R.. Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain.* 1989 May;37(2):229-43.
- 40 . Koerber HR, Mimics K. Plasticity of dorsal horn cell receptive fields after peripheral nerve regeneration. *J Neurophysiol.* 1996 Jun;75(6):2255-67.
- 41 . Laird JM, Cervero F. A comparative study of the changes in receptive-field properties of multireceptive and nociceptive rat dorsal horn neurons following noxious mechanical stimulation. *J Neurophysiol.* 1989 Oct;62(4):854-63.
- 42 . Mense S. Nervous outflow from skeletal muscle following chemical noxious stimulation. *J Physiol.* 1977 May;267(1):75-88.
- 43 . Hoheisel U, Mense S, Simons DG, Yu XM. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? *Neurosci Lett.* 1993 Apr 16;153(1):9-12.

- 44 . Mense S, Simons DG. Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, alai treatment. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins. 2001.
- 45 . Watkins LR, Wieseler-Frank J, Hutchinson MR, et al. Neuroimmune interactions and pain: the role of immune and glial cells. In: Ader R, ed. Psychoneuroimmunology. Vol 1, 4th Ed. Amsterdam The Netherlands: Elsevier Academic Press. 2007:393-414.
- 46 . Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological consequences. *Brain Behav Immun*. 2005 Mar;19(2):104-11.
- 47 . Grigg P, Schaible HG, Schmidt RE. Mechanical sensitivity of group III and IV afferents from posterior articular nerve in normal and inflamed cat knee. *J Neurophysiol* 1986;55:635-643.
- 48 . He X, Proske U, Schaible HG, Schmidt RF. Acute inflammation of the knee joint in the cat alters responses of flexor motoneurons to leg movements. *J Neurophysiol*. 1988 Feb;59(2):326-40.
- 49 . Karanth SS, Springall DR, Kuhn DM, Levene MM, Polak JM. An immunocytochemical study of cutaneous innervation and the distribution of neuropeptides and protein gene product 9.5 in man and commonly employed laboratory animals. *Am J Anat*. 1991 Aug;191(4):369-83.
- 50 . Schulze E, Witt M, Fink T, Hofer A, Funk RH. Immunohistochemical detection of human skin nerve fibers. *Acta Histochem*. 1997 Aug;99(3):301-9.
- 51 . Zylka MJ, Rice FL, Anderson DJ. Topographically distinct epidermal nociceptive circuits revealed by axonal tracers targeted to Mrgprd. *Neuron*. 2005 Jan 6;45(1):17-25.
- 52 . Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, Pud D, Finlay DR, Connolly MK, Pare M, Davar G, Rice FL. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome. *Pain*. 2006 Feb;120(3):244-66.
- 53 . Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev*. 2006 Oct;86(4):1309-79.
- 54 . Campero M, Baumann TK, Bostock H, Ochoa JL. Human cutaneous C fibres activated by cooling, heating and menthol. *J Physiol*. 2009 Dec 1;587(Pt 23):5633-52.
- 55 . Kwan KY, Glazer JM, Corey DP, Rice FL, Stucky CL. TRPA1 modulates mechanotransduction in cutaneous sensory neurons. *J Neurosci*. 2009 Apr 15;29(15):4808-19.
- 56 . Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Xu H, Ferng AS, Dussor G, Vanderah TW, Mantyh PW. A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain. *Bone*. 2010 Feb;46(2):306-13.
- 57 . Liu Y, Ma Q. Generation of somatic sensory neuron diversity and implications on sensory coding. *Curr Opin Neurobiol*. 2011 Feb;21(1):52-60.
- 58 . Lopes C, Liu Z, Xu Y, Ma Q. Trx3 and Runx1 act in combination to coordinate the development of a cohort of nociceptors, thermoceptors, and pruriceptors. *J Neurosci*. 2012 Jul 11;32(28):9706-15.
- 59 . Ivanusic JJ, Mahns DA, Sahai V, Rowe MJ. Absence of large-diameter sensory fibres in a nerve to the cat humerus. *J Anat*. 2006 Feb;208(2):251-5.
- 60 . Seike W. Electrophysiological and histological studies on the sensibility of the bone marrow nerve terminal. *Yonago Acta Med*. 1976 Dec;20(3):192-211.
- 61 . Takeuchi Y, Toda K. Subtypes of nociceptive units in the rat temporomandibular joint. *Brain Res Bull*. 2003 Oct 15;61(6):603-8.
- 62 . Kruger L, Silverman JD, Mantyh PW, Sternini C, Brecha NC. Peripheral patterns of calcitonin-gene-related peptide general somatic sensory innervation: cutaneous and deep terminations. *J Comp Neurol*. 1989 Feb 8;280(2):291-302.
- 63 . Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, D beta H-, SP-, and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell Tissue Res*. 1991 Jun;264(3):469-80.
- 64 . Hill EL, Turner R, Elde R. Effects of neonatal sympathectomy and capsaicin treatment on bone remodeling in rats. *Neuroscience*. 1991;44(3):747-55.

- 65 . Silverman JD, Kruger L. Calcitonin-gene-related-peptide-immunoreactive innervation of the rat head with emphasis on specialized sensory structures. *J Comp Neurol.* 1989 Feb 8;280(2):303-30.
- 66 . Aso K, Ikeuchi M, Izumi M, Sugimura N, Kato T, Ushida T, Tani T. Nociceptive phenotype of dorsal root ganglia neurons innervating the subchondral bone in rat knee joints. *Eur J Pain.* 2014 Feb;18(2):174-81.
- 67 . Castañeda-Corral G, Jimenez-Andrade JM, Bloom AP, Taylor RN, Mantyh WG, Kaczmarek MJ, Ghilardi JR, Mantyh PW. The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A. *Neuroscience.* 2011 Mar 31;178:196-207.
- 68 . Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, Luger NM, Schwei MJ, Pomonis JD, Keyser CP, Clohisy DR, O'Leary P, Mantyh PW. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience.* 2002;113(1):155-66.
- 69 . Bielby R, Jones E, McGonagle D. The role of mesenchymal stem cells in maintenance and repair of bone. *Injury.* 2007 Mar;38 Suppl 1:S26-32.
- 70 . Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease--a global perspective. *Clin Rheumatol.* 2006 Nov;25(6):778-81.
- 71 . Hutmacher DW, Sittertinger M. Periosteal cells in bone tissue engineering. *Tissue Eng.* 2003;9 Suppl 1:S45-64.
- 72 . Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J.* 2005 Dec 21;24(24):4211-23.
- 73 . Martin CD, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Mantyh PW. Organization of a unique net-like meshwork of CGRP+ sensory fibers in the mouse periosteum: Implications for the generation and maintenance of bone fracture pain. *Neurosci Lett.* 2007 Nov 12;427(3):148-52.
- 74 . Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nature reviews. Nat Rev Neurosci.* 2011 Mar;12(3):139-53.
- 75 . Archer CW, Williams R, Nelson L, Khan IM. Articular Cartilage-Derived Stem Cells: Identification, Characterisation and their Role in Spontaneous Repair. *Rheumatology: Current Research.* 2012, S3. In:<http://dx.doi.org/10.4172/2161-1149.S3-005>
- 76 . Donaldson LF. Neurogenic Mechanisms in Arthritis. *Neurogenic Inflammation in Health and Disease.* 2009; 8:211–241.
- 77 . Kelly S, Dunham JP, Murray F, Read S, Donaldson LF, Lawson SN. Spontaneous firing in C-fibers and increased mechanical sensitivity in A-fibers of knee joint-associated mechanoreceptive primary afferent neurones during MIA-induced osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Apr;20(4):305-13.
- 78 . Asmus SE, Parsons S, Landis SC. Developmental changes in the transmitter properties of sympathetic neurons that innervate the periosteum. *J Neurosci.* 2000 Feb 15;20(4):1495-504.
- 79 . Bataille C, Mauprivez C, Hay E, Baroukh B, Brun A, Chaussain C, Marie PJ, Saffar JL, Cherruau M. Different sympathetic pathways control the metabolism of distinct bone envelopes. *Bone.* 2012 May;50(5):1162-72.
- 80 . Eimar H, Tamimi I, Murshed M, Tamimi F. Cholinergic regulation of bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013 Jun;13(2):124-32.
- 81 . Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000 Dec;52(4):595-638.
- 82 . Pepper A, Li W, Kingery WS, Angst MS, Curtin CM, Clark JD. Changes resembling complex regional pain syndrome following surgery and immobilization. *J Pain.* 2013 May;14(5):516-24.
- 83 . Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Bouhana KS, Trollinger D, Winkler J, Lee P, Andrews SW, Kuskowski MA, Mantyh PW. Sustained blockade of neurotrophin receptors TrkA, TrkB and TrkC reduces non-malignant skeletal pain but not the maintenance of sensory and sympathetic nerve fibers. *Bone.* 2011 Feb;48(2):389-98.

- 84 . Longo G, Osikowicz M, Ribeiro-da-Silva A. Sympathetic fiber sprouting in inflamed joints and adjacent skin contributes to pain-related behavior in arthritis. *J Neurosci*. 2013 Jun 12;33(24):10066-74.
- 85 . Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol*. 2013 Sep 15;716(1-3):2-7.
- 86 . Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R807-16.
- 87 . Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1248-57.
- 88 . Schweizerhof M, Stosser S, Kurejova M, Njoo C, Gangadharan V, Agarwal N, Schmelz M, Bali KK, Michalski CW, Brugger S, Dickenson A, Simone DA, Kuner R. Hematopoietic colony-stimulating factors mediate tumor-nerve interactions and bone cancer pain. *Nat Med*. 2009 Jul;15(7):802-7.
- 89 . Ye Y, Dang D, Zhang J, Viet CT, Lam DK, Dolan JC, Gibbs JL, Schmidt BL. Nerve growth factor links oral cancer progression, pain, and cachexia. *Mol Cancer Ther*. 2011 Sep;10(9):1667-76.
- 90 . Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):6-9.
- 91 . Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Med Clin North Am*. 2009 Jan;93(1):83-100, xi.
- 92 . Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Sep 2;9:116.
- 93 . Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1513-7.
- 94 . Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987 Aug;30(8):914-8.
- 95 . Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*. 1987 Sep 4;237(4819):1154-62.
- 96 . Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci*. 1993 Sep;16(9):353-9. Review.
- 97 . Petruska JC, Mendell LM. The many functions of nerve growth factor: multiple actions on nociceptors. *Neurosci Lett*. 2004 May 6;361(1-3):168-71.
- 98 . Mendell LM, Albers KM, Davis BM. Neurotrophins, nociceptors, and pain. *Microsc Res Tech*. 1999 May 15-Jun 1;45(4-5):252-61.
- 99 . Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13;413(6852):203-10. Review.
- 100 . Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Jun;11(3):272-80.
- 101 . Zahn PK, Subieta A, Park SS, Brennan TJ. Effect of blockade of nerve growth factor and tumor necrosis factor on pain behaviors after plantar incision. *J Pain*. 2004 Apr;5(3):157-63.
- 102 . Banik RK, Subieta AR, Wu C, Brennan TJ. Increased nerve growth factor after rat plantar incision contributes to guarding behavior and heat hyperalgesia. *Pain*. 2005 Sep;117(1-2):68-76.
- 103 . Albrecht PJ, Rice FL. Role of small-fiber afferents in pain mechanisms with implications on diagnosis and treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Jun;14(3):179-88.
- 104 . Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1710-8.
- 105 . Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Bouhana KS, Trollinger D, Winkler J, Lee P, Andrews SW, Kuskowski MA, Mantyh PW. Sustained blockade of neurotrophin receptors TrkA, TrkB and TrkC reduces non-malignant skeletal pain but not the maintenance of sensory and sympathetic nerve fibers. *Bone*. 2011 Feb;48(2):389-98.

106. Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, Coughlin KA, Kaczmarska MJ, Castaneda-Corral G, Bloom AP, Kuskowski MA, Mantyh PW. Neuroplasticity of sensory and sympathetic nerve fibers in a mouse model of a painful arthritic joint. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2223-32.
- 107 . Nickel JC, Atkinson G, Krieger JN, Mills IW, Pontari M, Shoskes DA, Crook TJ. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 2012 Nov;80(5):1105-10.
- 108 . Bielefeldt K, Gebhart Ge Pan. Visceral: mecanismos básicos. En: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Muro y libro de texto de Melzack del dolor*. 5ª Ed. Edinburg: Elsevier Churchill Livingstone. 2006: 721-736.
- 109 . Cervero g, Janig W. Visceral nociceptors: ¿un nuevo orden mundial? *Trends Neurosci*. 1992 Oct;15(10):374-8.
- 110 . Cervero F. Mecanismos del dolor agudo visceral. *Br Med Bull*. 1991 Jul;47(3):549-60. Review.
- 111 . Winnard KP, Dmitrieva N, Berkley KJ. Cross organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: Modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Dec;291(6):R1592-601.
- 112 . Gebhart GF. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. IV. Visceral afferent contributions to the pathobiology of visceral pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 Jun;278(6): G834-8. Review.
- 113 . Malykhina AP, Qin C, Greenwood-van Meerveld B, Foreman RD, Lupu F, Akbarali HI. Hyperexcitability of convergent colon and bladder dorsal root ganglion neurons after colonic inflammation: mechanism for pelvic organ crosstalk. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Oct;18(10):936-48.
- 114 . Dawson NJ, Schmid H, Pierau FK. Pre-spinal convergence between thoracic and visceral nerves of the rat. *Neurosci Lett*. 1992 Apr 13;138(1):149-52.
- 115 . Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, Yamagata M, Sameda H, Moriya H. Calcitonin gene-related peptide immunoreactive neurons with dichotomizing axons projecting to the lumbar muscle and knee in rats. *Eur Spine J*. 2003 Dec;12(6):576-80.
- 116 . Sameda H, Takahashi Y, Takahashi K, Chiba T, Ohtori S, Moriya H. Primary sensory neurons with dichotomizing axons projecting to the facet joint and the sciatic nerve in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 May 15;26(10):1105-9.
- 117 . Yoshimura N, White G, Weight FF, de Groat WC. Patch-clamp recordings from subpopulations of autonomic and afferent neurons identified by axonal tracing techniques. *J Auton Nerv Syst*. 1994 Sep;49(1):85-92.
- 118 . Malykhina AP, Qin C, Greenwood-van Meerveld B, Foreman RD, Lupu F, Akbarali HI. Hyperexcitability of convergent colon and bladder dorsal root ganglion neurons after colonic inflammation: mechanism for pelvic organ crosstalk. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Oct;18(10):936-48.
- 119 . Christianson JA, Liang R, Ustinova EE, Davis BM, Fraser MO, Pezzone MA. Convergence of bladder and colon sensory innervation occurs at the primary afferent level. *Pain*. 2007 Apr;128(3):235-43. Christianson JA, Liang R, Ustinova EE, Davis BM, Fraser MO, Pezzone MA. Convergence of bladder and colon sensory innervation occurs at the primary afferent level. *Pain*. 2007 Apr;128(3):235-43.
- 120 . Qin C, Foreman RD. Viscerovisceral convergence of urinary bladder and colorectal inputs to lumbosacral spinal neurons in rats. *Neuroreport*. 2004 Mar 1;15(3):467-71.
- 121 . McMahon SB, Morrison JF. Two group of spinal interneurons that respond to stimulation of the abdominal viscera of the cat. *J Physiol*. 1982 Jan;322:21-34.
- 122 . Mayer EA. Spinal and supraspinal modulation of visceral sensation. *Gut*. 2000 Dec;47 Suppl 4:iv69-72; discussion iv76. Review.
- 123 . Berkley KJ, Hubscher CH, Wall PD. Responses to stimulation of the cervix, uterus, colon, and skin in the rat spinal cord. *J Neurophysiol*. 1993 Feb;69(2):545-56.

- 124 . Hubscher CH, Berkley KJ. Responses of neurons in caudal solitary nucleus of female rats to stimulation of vagina, cervix, uterine horn and colon. *Brain Res.* 1994 Nov 21;664(1-2):1-8.
- 125 . Robbins MT, Uzzell TW, Aly S, Ness TJ. Visceral nociceptive input to the area of the medullary lateral reticular nucleus ascends in the lateral spinal cord. *Neurosci Lett.* 2005 Jun 24;381(3):329-33.
- 126 . Rouzade-Dominguez ML, Miselis R, Valentino RJ. Central representation of bladder and colon revealed by dual transsynaptic tracing in the rat: substrates for pelvic visceral coordination. *Eur J Neurosci.* 2003 Dec;18(12):3311-24.
- 127 . Brüggemann J, Shi T, Apkarian AV. Squirrel monkey lateral thalamus. II. Viscerosomatic convergent representation of urinary bladder, colon, and esophagus. *J Neurosci.* 1994 Nov;14(11 Pt 2):6796-814.
- 128 . Hubscher CH, Johnson RD. Responses of thalamic neurons to input from the male genitalia. *J Neurophysiol.* 2003 Jan;89(1):2-11.
- 129 . Qin C, Greenwood-Van Meerveld B, Foreman RD. Spinal neuronal responses to urinary bladder stimulation in rats with corticosterone or aldosterone onto the amygdala. *J Neurophysiol.* 2003 Oct;90(4):2180-9
- 130 . Schütze I, Knuepfer MM, Eismann A, Stumpf H, Stock G. Sensory input to single neurons in the amygdala of the cat. *Exp Neurol.* 1987 Sep;97(3):499-515.
- 131 . Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2002 Dec;16(6):622-53. Review
- 132 . Dmitrieva N, Johnson OL, Berkley KJ. Bladder inflammation and hypogastric neurectomy influence uterine motility in the rat. *Neurosci Lett.* 2001 Nov 2;313(1-2):49-52.
- 133 . Giamberardino MA, Berkley KJ, Affaitati G, Lerza R, Centurione L, Lapenna D, Vecchiet L. Influence of endometriosis on pain behaviors and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculus in female rats. *Pain.* 2002 Feb;95(3):247-57.
- 134 . Bayliss WM. On the origin from the spinal cord of the vasodilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres. *J Physiol.* 1901 Feb 28;26(3-4):173-209.
- 135 . Jasmin L, Janni G, Ohara PT, Rabkin SD. CNS induced neurogenic cystitis is associated with bladder mast cell degranulation in the rat. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):852-5.
- 136 . Andrews PV, Helme RD, Thomas KL. NK-1 receptor mediation of neurogenic plasma extravasation in rat skin. *Br J Pharmacol.* 1989 Aug;97(4):1232-8.
- 137 . Pang X, Boucher W, Triadafilopoulos G, Sant GR, Theoharides TC. Mast cell and substance P-positive nerve involvement in a patient with both irritable bowel syndrome and interstitial cystitis. *Urology.* 1996 Mar;47(3):436-8.
- 138 . Ustinova EE, Gutkin DW, Pezzone MA. Sensitization of pelvic nerve afferents and mast cell infiltration in the urinary bladder following chronic colonic irritation is mediated by neuropeptides. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007 Jan;292(1):F123-30
- 139 . Louis SM, Jamieson A, Russell NJ, Dockray GJ. The role of substance P and calcitonin gene-related peptide in neurogenic plasma extravasation and vasodilatation in the rat. *Neuroscience.* 1989;32(3):581-6.
- 140 . Keast JR, De Groat WC. Segmental distribution and peptide content of primary afferent neurons innervating the urogenital organs and colon of male rats. *J Comp Neurol.* 1992 May 22;319(4):615-23.
- 141 . Reinshagen M, Adler G, Eysselein VE. Substance P gene expression in acute experimental colitis. *Regul Pept.* 1995 Sep 22;59(1):53-8.
- 142 . Qiao LY, Grider JR. Up-regulation of calcitonin generelated peptide and receptor tyrosine kinase TrkB in rat bladder afferent neurons following TNBS colitis. *Exp Neurol.* 2007 Apr;204(2):667-79.
- 143 . Cruz F, Guimarães M, Silva C, Rio ME, Coimbra A, Reis M. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol.* 1997 Feb;157(2):585-9.
- 144 . Dinis P, Charrua A, Avelino A, Yaqoob M, Bevan S, Nagy I, Cruz F. Anandamide-evoked activation of vanilloid receptor 1 contributes to the development of bladder hyperreflexia and

- nociceptive transmission to spinal dorsal horn neurons in cystitis. *J Neurosci*. 2004 Dec 15;24(50):11253-63.
- 145 . Malykhina AP, Qin C, Foreman RD, Akbarali HI. Colonic inflammation increases Na⁺ currents in bladder sensory neurons. *Neuroreport*. 2004 Dec 3;15(17):2601-5.
- 146 . Dmitrieva N, Shelton D, Rice AS, McMahon SB. The role of nerve growth factor in a model of visceral inflammation. *Neuroscience*. 1997 May;78(2):449-59.
- 147 . Lowe EM, Anand P, Terenghi G, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV, Osborne JL. Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. *Br J Urol*. 1997 Apr;79(4):572-7.
- 148 . Stones RW, Thomas DC, Beard RW. Suprasensitivity to calcitonin gene-related peptide but not vasoactive intestinal peptide in women with chronic pelvic pain. *Clin Auton Res*. 1992 Oct;2(5):343-8.
- 149 . Moshiree B, Zhou Q, Price DD, Verne GN. Central sensitisation in visceral pain disorders. *Gut*. 2006 Jul;55(7):905-8.
- 150 . Buéno L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: Molecular mechanisms and therapeutic implications. III Visceral afferent path-ways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 May;278(5):G670-6.
- 151 . Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983 Dec 15-21;306(5944):686-8.
- 152 . Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1765-9.
- 153 . Melzack R,Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar;933:157-74. Review.
- 154 . Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003 Dec;26(12):696-705.
- 155 . Ren K, Dubner R. Central nervous system plasticity and persistent pain. *J Orofac Pain*. 1999 Summer;13(3):155-63; discussion 164-71.
- 156 . Weiler C, Nerlich AG, Bachmeier BE, Boos N. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Jan 1;30(1):44-53; discussion 54
- 157 . Dimitroulias A, Tsonidis C, Natsis K, Venizelos I, Djau SN, Tsitsopoulos P, Tsitsopoulos P. An immunohistochemical study of mechanoreceptors in lumbar spine intervertebral discs. *J Clin Neurosci*. 2010 Jun;17(6):742-5.
- 158 . Fagan AB, Sarvestani G, Moore RJ, Fraser RD, Vernon-Roberts B, Blumbergs PC. Innervation of annulus tears: an experimental animal study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 May 20;35(12):1200-5.
- 159 . Fagan A, Moore R, Vernon Roberts B, Blumbergs P, Fraser R. ISSLS prize winner: the innervation of the intervertebral disc: a quantitative analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Dec 1;28(23):2570-6.
- 160 . García-Cosamalón J, Fernández-Fernández J, González-Martínez E, Ibáñez-Plágaro J, Robla Costales J, Martínez-Madrigal M, López Muñiz A, del Valle ME, Vega JA. Innervation of the intervertebral disc. *Neurocirugia (Astur)*. 2013 May-Jun;24(3):121-9.
- 161 . Hiyama A, Sakai D, Mochida J. Cell Signaling Pathways Related to Pain Receptors in the Degenerated Disk. *Global Spine J*. 2013 Jun;3(3):165-74.
- 162 . Burke JG, Watson RW, McCormack D, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 Mar;84(2):196-201.
- 163 . Le Maitre CL, Hoyland JA, Freemont AJ. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R77.
- 164 . Kokubo Y, Uchida K, Kobayashi S, Yayama T, Sato R, Nakajima H, Takamura T, Mwaka E, Orwotho N, Bangirana A, Baba H. Herniated and spondylotic intervertebral disc of the

-
- human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 bloc surgical samples. Laboratory investigation. *J Neurosurg Spine*. 2008 Sep;9(3):285-95.
- 165 . Wright A. Hypoalgesia post-manipulative therapy: a review of a potential neurophysiological mechanism. *Man Ther*. 1995 Nov;1(1):11-6.
- 166 . Vernon HT, Dhimi MS, Howley TP, Annett R. Spinal manipulation and beta-endorphin: a controlled study of the effect of a spinal manipulation on plasma beta-endorphin levels in normal males. *J Manipulative Physiol Ther*. 1986 Jun; 9(2):115-23.
- 167 . Sanders GE, Reinert O, Tepe R, Maloney P. Chiropractic adjustive manipulation on subjects with acute low back pain: visual analog pain scores and plasma beta-endorphin levels. *J Manipulative Physiol Ther*. 1990 Sep;13(7):391-5.
- 168 . McPartland J, Giuffrida A, King J, Skinner E, Scotter J, Musty R. Cannabimimetic effects of osteopathic manipulative treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Jun;105(6):283-91..
- 169 . Degenhardt B, Darmani N, Johnson J, Towns L, Rhodes D, Trinh C, McClanahan B, DiMarzo V. Role of Osteopathic Manipulative Treatment in Altering Pain Biomarkers: A Pilot Study. *J Am Osteopath Assoc*. 2007 Sep;107(9):387-400..
- 170 . Maigne J, Vautravers P. Mechanism of action of manipulative therapy spinal. *Joint Bone Spine*. 2003 Sep;70(5):336-41.
- 171 . Pickar J. Neurophysiological effects of manipulation spinal. *Spine J*. 2002 Sep-Oct;2(5):357-71. Review.
- 172 . Shekelle PG. Spinal manipulation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994 Apr 1;19(7):858-61.
- 173 . George SZ, Bishop MD, Bialosky JE, Zeppieri G Jr, Robinson ME. Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006 Aug 15;7:68.
- 174 . Coronado RA, Gay CW, Bialosky JE, Carnaby GD, Bishop MD, George SZ. Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta- analysis. *J Electromyogr Kinesiol*. 2012 Oct;22(5):752-67.
- 175 . Bishop MD, Beneciuk JM, George SZ. Immediate reduction in temporal sensory summation after thoracic spinal manipulation. *Spine J*. 2011 May;11(5):440-6.
- 176 . Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, Barabas JA, George SZ. The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Feb 11; 9:19.