

E. Velasco Serna



## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Repasar y ampliar la anatomía del sistema somatosensorial y humano.
- Recordar los principales componentes moleculares de la transducción sensorial.
- Identificar los sistemas neuronales involucrados en el origen de la percepción del dolor, así como sus alteraciones en situaciones patológicas.
- Comprender las diferencias entre sensación y percepción y cómo se origina esta última a raíz de la primera.

## ¿EN QUÉ SE PARECEN UN ORDENADOR Y UN CEREBRO?

«As followers of natural science, we know nothing of any relation between thoughts and the brain, except as a gross correlation in time and space.» –Sir Charles Scott Sherrington  
(*Man on his nature*, 1942)

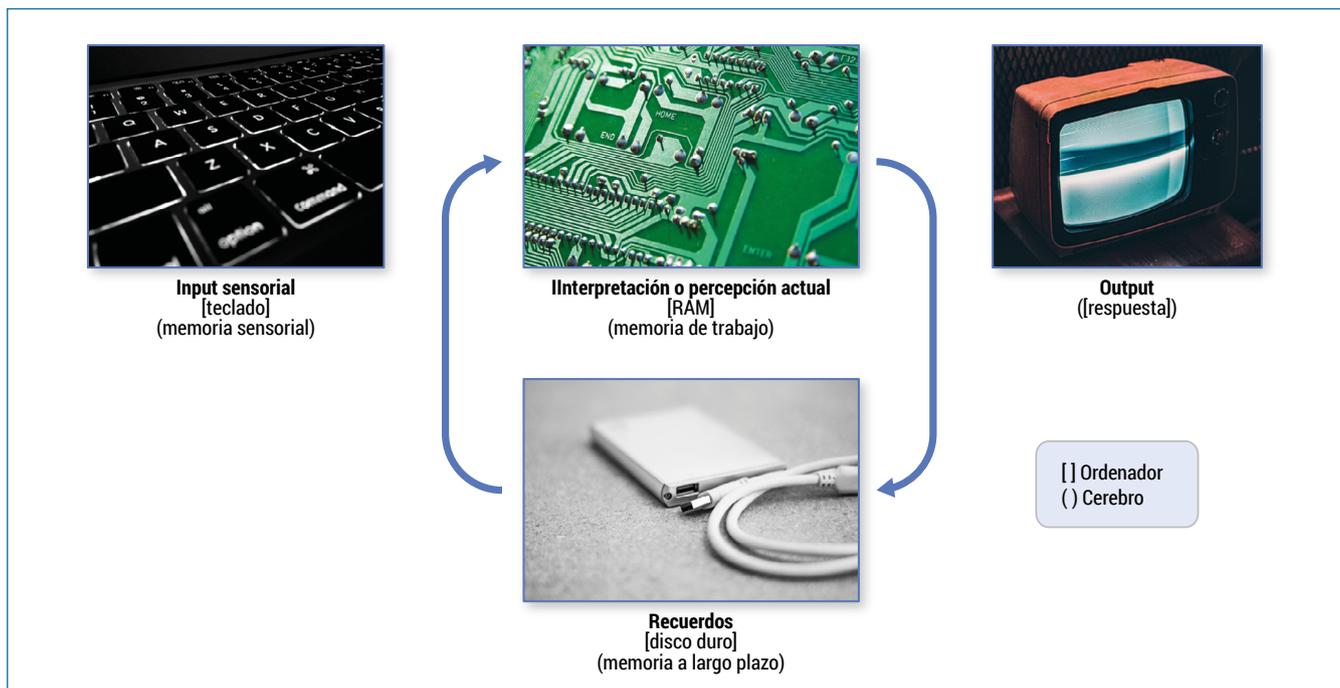
¿Qué tienen en común la computadora en la que está leyendo esto (¡hay que proteger el medio ambiente y no usar papel!) y el cerebro con el que está entendiendo estas palabras? *A priori* podría parecer que no mucho. Uno es duro y está compuesto por química inorgánica y otro tiene la consistencia de un pudín y es orgánico. También se diferencian en que el ser humano comprende perfectamente cómo funciona un ordenador y no está ni cerca de poder afirmar con orgullo que sabe cómo funciona un cerebro. Sin embargo, se parecen en aquello que para un fisioterapeuta es más importante: su función.

¿Y cuál es esta función? En el caso del ordenador, este «lee» las teclas que se pulsan o los clics del ratón, procesa esa información y emite una respuesta, normalmente en formato visual o auditivo. Se detalla paso a paso este proceso con la letra w, por ejemplo.

Primero, el ordenador necesita algo que pueda «sentir», un *estímulo* o *input*: la presión del dedo. Tendrá además que «convertirla» en una señal eléctrica, que es la que usa el ordenador para comunicar sus componentes. Esto lo hace mediante un botón, que cumple ambas funciones: «sentir» y «convertir/transformar» la presión en electricidad. En un circuito electrónico, la función del botón es la de un *sensor* y la de un *transductor*. Más adelante se verá que esta misma función es la que tienen las terminales receptoras sensoriales que inervan los tejidos humanos, como la piel, los músculos, los ojos, etc. Son sensores y transductores que introducen un estímulo o *input* al sistema.

Segundo, la señal eléctrica creada por el botón llega a los componentes del ordenador, que la dotan de significado, es decir, la *interpretan*. Esto, que suena muy complicado, se hace analizando primero de dónde viene la señal («esta información viene del botón w»), que es equivalente a las vías anatómicas del sistema somatosensorial («esta información viene de un nociceptor» en la médula o «esta información viene del tracto espinotalámico lateral» en el tálamo). Después, se interpreta con base en un contexto, que se crea mediante la integración de otros estímulos para analizar la situación actual: si se ha pulsado la tecla «w» en Word, el ordenador interpreta que hay que escribir la letra w; pero si se pulsa en un videojuego, suele querer decir que el personaje debe moverse hacia delante. Así pues, el mismo estímulo puede tener significados diferentes en función del contexto en el que se produce. De la misma manera, una palmada cariñosa en la espalda dada por un amigo puede ser dolorosa, pero no será percibida como una agresión; mientras que sí lo será si procede de un desconocido. Además, este contexto no es sólo presente: en él influyen también las memorias almacenadas en relación con el estímulo. Se ahondará en ello a lo largo de esta unidad.

Por último, y tras la interpretación, el ordenador producirá una *respuesta* o *output*. Esta, en el caso del ordenador, será mostrar la letra w en pantalla o mover el personaje adelante. Es importante señalar, como ya dijo Sherrington, que toda expresión o comunicación humana se realiza a través de la contracción de un músculo, por lo que la respuesta del sistema llamado cuerpo humano es generalmente una contracción muscular. Esto es de crucial relevancia para esta profesión y el contenido de este máster, por lo que se tratará con mayor profundidad la relación entre el dolor y el movimiento en la siguiente unidad. Como curiosidad, algunas nuevas tecnologías están desarrollando excepciones a esta afirmación, como los cascos que leen el electroencefalograma y se comunican con robots para moverlos (*brain-machine interfaces* o interfaces cerebro-máquina).



**Figura 5.2-1.** Similitudes entre un sistema informático y un sistema neuronal en el procesamiento de información.

En resumen, este ciclo de estímulo-procesamiento-respuesta se conoce como *procesamiento de la información* y esa es la función común del cerebro y el ordenador: captar información del exterior, interpretarla y producir una respuesta. Este esquema, aparentemente simple (representado en la **Fig. 5.2-1**) se puede complicar hasta llegar a ser incomprensible para el entendimiento.

## SENSACIÓN Y PERCEPCIÓN

Esta unidad didáctica versará sobre el dolor y la nocicepción. Para definirlos, conviene aclarar un par de conceptos sobre el funcionamiento de los sistemas sensoriales: sensación y percepción. Aunque con frecuencia se usan de forma intercambiable, no lo son, y esta distinción es básica para entender el funcionamiento, no sólo del sistema nociceptivo, sino del cerebro en general.

Al hablar de *sensación* se hace referencia exclusivamente a la activación de los receptores sensoriales y las neuronas a las que dichos receptores dan sinapsis, es decir, a las que transfieren la información «sensada» (de ahí «sensación», de «sensar» o «detectar»). Por tanto, la sensación *puede medirse y es objetiva*, por ejemplo, al medir cuántos potenciales de acción produce una neurona en respuesta a un estímulo externo determinado. En resumen, la sensación es un *input o estímulo* que entra al cerebro antes de ser interpretado. Este estímulo puede ser doloroso, táctil, visual, auditivo, olfativo, gustativo o interoceptivo (este último incluye la propiocepción). Además, *pueden darse múltiples sensaciones en un mismo momento*, como al oír buena música, degustar buena cerveza y mirar a los ojos a otra persona (auditivo, gustativo/olfativo, visual).

La *percepción* es, por el contrario, la interpretación consciente que el cerebro hace de estos estímulos. Es, por tanto, la respuesta del cerebro, sólo que en lugar de la contracción

de un músculo, es una consciencia. La percepción, además, es única por definición según autores como Tononi; es decir, que no es posible tener varias percepciones a la vez, sino que la percepción que se está teniendo en un momento dado combina todas las sensaciones aferentes y la interpretación que de ellas se hace, interpretación que integra también los recuerdos previos. Por tanto, las percepciones se consideran subjetivas, ya que dependen de las cualidades físicas del estímulo sólo parcialmente. Por tanto, cabe afirmar que las percepciones son interpretaciones subjetivas de una realidad objetiva. Todos los pensamientos, sentimientos y emociones conscientes son percepciones y, por tanto, al ser humano se le niega la objetividad. Ahora bien, esto no implica que las percepciones sean imposibles de medir, como muchos defienden. Igual que las sensaciones, son evaluables o medibles porque los individuos son capaces de estimar dimensiones o partes de su percepción y ubicarlas dentro de escalas hipotéticas, como una escala visual analógica para el dolor o una cata de olores y matices de un vino por un catador experto o un sujeto diciendo que «la rodilla le duele más que ayer», todo ello son evaluaciones de una percepción subjetiva.



Aplicado a este campo, el dolor, la *sensación es la nocicepción*. Por tanto, cualquier activación neuronal, de periférica a central, producida por un estímulo potencialmente nocivo se considera nocicepción y es un estímulo para el cerebro. El *dolor es una percepción* y, por tanto, comprende información no sólo del sistema nociceptivo, sino de todos los sistemas sensoriales: olfato, gusto, tacto, vista, oído, interocepción, e integra además los recuerdos e interpretaciones. Por eso, se dice como un cliché que el dolor es *multifactorial*. En este tema se establecerán la base neurofisiológica de esta integración y los circuitos específicos que la hacen posible.

Existen algunos ejemplos que demuestran que las percepciones no se corresponden de forma perfecta con las sensaciones. Uno de ellos: si alguien echa un cubo de agua muy caliente se activarán los nociceptores y el sujeto percibirá dolor. Sin embargo, si el sujeto se mete en una bañera con esa misma agua a esa misma temperatura, al entrar se activarán los mismos nociceptores pero no percibirá dolor. ¿Cuál es la diferencia? Que en el segundo caso el estímulo es esperado y la *expectativa* (qué espera sentir) es una de tantas cosas que pueden modular la percepción de dolor. Otro ejemplo clásico es el dolor del miembro fantasma en amputados: sin nocicepción específica de la mano (ya que no hay mano) los sujetos que sufren de esta patología tienen la percepción de dolor en la mano, por lo que ésta es claramente generada y mantenida a nivel central. Otro ejemplo, esta vez en el campo visual, son las ilusiones ópticas que simulan movimiento: es obvio que las imágenes no se mueven, pero el cerebro interpreta que sí lo hacen.

## ¿CÓMO VIAJA LA INFORMACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO?

Se ha visto ya que procesar la información es la función principal del sistema nervioso. La información debe viajar, de forma física, a través de un medio material. En el caso del sistema nervioso, la información se transporta en forma de cambios de potencial o de voltaje en la membrana de las neuronas, producidos por corrientes de iones con carga eléctrica que la cruzan gracias a proteínas transmembrana, principalmente los *canales iónicos* y las *bombas de iones*. De neurona a neurona, la información se transmite a través de la *sinapsis*. Más adelante se detallará cómo viaja la información mediante la sinapsis, pero por ahora basta esta definición de «conexión entre neuronas». También se verá cómo se generan los potenciales de acción en los receptores sensoriales ante un estímulo externo.

## ANATOMÍA DE LA NOCICEPCIÓN 1: LO BÁSICO

Este tema pretende servir de introducción a la anatomía básica de las vías somatosensoriales en el sistema nervioso.

Aunque la vía clásica anatómica de la nocicepción es conocida, se repasará aquí. En los tejidos somáticos que componen nuestro cuerpo, diminutas terminaciones nerviosas inervan cada tejido sensible. Esto son los *receptores periféricos*, que son la puerta de entrada al sistema somatosensorial. Los hay de tipos variados y se pueden clasificar de muchas maneras, que se verán más adelante, en el apartado «Subsistemas de la nocicepción y su modulación 1: receptores periféricos». En general, cuando se clasifican, se etiqueta no sólo al receptor (que es la terminación nerviosa *per se*) sino toda la célula. Dicha célula tiene su  *cuerpo celular* o *soma* ubicado en el llamado *ganglio de la raíz dorsal* para aquellas neuronas que inervan el cuerpo. En cada nivel medular y a cada lado hay uno de estos ganglios, que recoge la inervación de esa metámera o nivel medular. El homólogo en la cara es un ganglio gigantesco: el V par craneal o *ganglio trigémino*. Se explican a continuación la anatomía de la vía somática del cuerpo y de la cara.

## Anatomía de la vía somatosensorial del cuerpo

Las neuronas del ganglio de la raíz dorsal tienen forma *pseudounipolar*: de su soma sale una sola prolongación, no axones y dendritas, como en la célula clásica. Después, esta prolongación se divide en dos: una división va hacia la periferia y formará el receptor y la otra va hacia el sistema nervioso central (SNC). Así, cuando el receptor detecta un estímulo, este viajará a lo largo del axón hasta la bifurcación e invadirá el soma celular y la terminación en el SNC. Esta última formará una sinapsis en el asta dorsal de la médula, que es donde se encuentran las neuronas sensoriales de segundo orden.

Según el tipo de receptor, dará sinapsis a un área u otra del asta dorsal y, dependiendo de esto, la información ascenderá por un *tracto* diferente. Un tracto es un grupo de axones que van juntos. Se llama tracto dentro del SNC y nervio dentro del sistema nervioso periférico. Esto ya condicionará la anatomía de la vía. Los *nociceptores* y  *fibras del tacto grueso* forman su sinapsis en el asta dorsal homolateral, los primeros en las capas más superficiales o dorsales del asta y las segundas en las más profundas. La médula se puede dividir en láminas, llamadas de Rexed: la lámina I es la más dorsal, la IX es la más anterior o ventral y la X es la que rodea al canal medular o epidídimo. Los nociceptores sinaptan mayoritariamente en las láminas I y II, y algo en la lámina III. Las fibras del tacto grueso sinaptan en capas más profundas, de la III a la V. Tras sinaptar, los axones de las neuronas de segundo orden cruzan al lado contralateral y suben por el tracto espinotalámico lateral, que lleva información de tacto grueso, temperatura y nocicepción. El tacto fino y la propiocepción no hacen sinapsis en el nivel medular de forma directa y suben por el lado ipsilateral formando los cordones posteriores o fascículos de Goll y Burdach, también llamados *gracilis* y *cuneatus*, que harán sinapsis en los núcleos homónimos del troncoencéfalo, decusándose en ese momento hacia el lado contralateral (decusar significa cruzar al otro lado). Más adelante se profundiza en el circuito de la médula, en el apartado «Subsistemas de la nocicepción y su modulación 2: asta dorsal de la médula espinal».

La siguiente estación de la vía somática clásica se encuentra en el *tálamo*. El tálamo es un núcleo o distribuidor en el SNC: casi todas las vías de procesamiento del cerebro pasan al menos una vez por él, por lo que tiene un carácter altamente multimodal. Se encuentra bajo la corteza cerebral, en el centro del encéfalo y es bilateral (es decir, hay un tálamo a cada lado aunque están casi pegados, sólo separados por el tercer ventrículo del sistema de circulación del líquido cefalorraquídeo). En concreto, las aferencias sensoriales del *cuerpo* llegan al núcleo *ventroposterolateral*, sobre todo aquéllas que viajan por los cordones posteriores (tacto fino y propiocepción). Este es el núcleo clásico al que se referencia cuando se habla de la vía. Sin embargo, varios autores han demostrado que la mayoría de las aferencias nociceptivas no llegan a este núcleo desde la periferia, sino que el tracto espinotalámico lateral (temperatura, tacto grueso y nocicepción) sinapta principalmente en el núcleo posteromedial (POm) del tálamo, un núcleo algo más complejo. Se detallarán las propiedades de cada uno en el apartado «Convertir la nocicepción en dolor: vía directa y circuitos talamocorticales».

Por último, en la descripción clásica de la vía somatosensorial la siguiente parada es la *corteza cerebral*. En concreto,

el área *somatosensorial primaria*, posterior al surco central o de Rolando. El núcleo ventroposterolateral da proyecciones directas a esta corteza (tacto fino y propiocepción). Sin embargo, las proyecciones principales de POm (tacto grueso, temperatura y nocicepción) son al *área somatosensorial secundaria*, que se encuentra posterior a la primaria. Estas dos áreas funcionales suelen mencionarse con las siglas S1 y S2, respectivamente. Según los libros, es aquí, en la corteza, donde se crean las percepciones conscientes (también se dedicará un apartado a estos circuitos, «Convertir la nocicepción en dolor: vía directa y circuitos talamocorticales»). Ambas cortezas, S1 y S2, están organizadas de forma somatotópica, es decir, moverse por distintos puntos del espacio de la corteza equivale a moverse por la zona del cuerpo que está representada en ella, como si la corteza fuese un mapa o dibujo del cuerpo, en el que las zonas más sensibles tienen mayor representación en términos de espacio. Este concepto se denomina *homúnculo* y fue enunciado por Penfield.

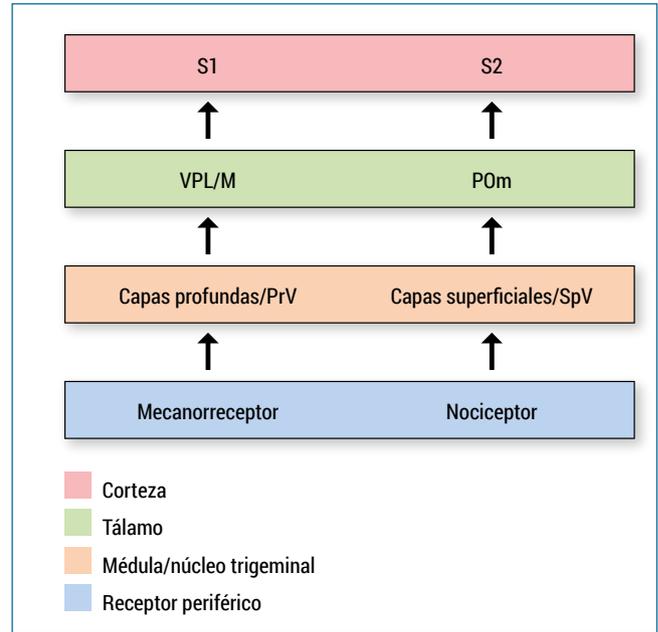
### Anatomía de la vía somatosensorial de la cara

La vía somatosensorial de la cara está organizada de forma similar, pero anatómicamente separada. Sus neuronas periféricas sensoriales están en el *ganglio trigémino*, un ganglio con tres ramas, V1 (oftálmica, que inerva la superficie ocular y la frente), V2 (maxilar, que inerva la cara por debajo del ojo hasta mitad de la boca) y V3 (mandibular, inerva la mandíbula y tiene también un componente motor para los músculos de la masticación, como el masetero). El ganglio trigémino da sinapsis al troncoencéfalo, a dos núcleos: *núcleo principal del trigémino* y *núcleo espinal del trigémino*. La información que va a estos núcleos es, más o menos, equivalente a la que va a las columnas dorsales y al espinotalámico lateral, respectivamente. El núcleo espinal se divide en tres partes, de la más craneal a caudal: *oralis*, *interpolaris* y *caudalis*. Por debajo de la pars caudalis está la médula espinal de nivel C1. El núcleo principal del trigémino proyecta al núcleo ventroposteromedial, homólogo del ventroposterolateral, pero para la cara, de hecho, están pegados uno al otro. El núcleo espinal del trigémino proyecta a POm, al igual que lo hace el tracto espinotalámico. De ahí, la vía es igual que en el cuerpo: el ventroposteromedial proyecta a S1 y POm a S2. La vía trigeminal es de gran importancia en el humano, pues la cara y las manos son las dos áreas más representadas del sistema sensorial y del motor (Fig. 5.2-2).

### SUBSISTEMAS DE LA NOCICEPCIÓN Y SU MODULACIÓN 1: RECEPTORES PERIFÉRICOS

Ya se ha dicho que los *receptores sensoriales* son los encargados de detectar los estímulos producidos sobre los diferentes tejidos del cuerpo. Un receptor sensorial es una terminación especializada de la proyección periférica de una neurona sensorial primaria, cuyo cuerpo se aloja en un ganglio de la raíz dorsal o en el ganglio trigémino.

Al igual que los estímulos que deben detectar, los receptores son también muy diversos. Sin entrar en detalle para todos ellos, si se dirá que se dividen en receptores encapsulados y no encapsulados.



**Figura 5.2-2.** Esquema conceptual de las vías de procesamiento clásico del tacto y la nocicepción en el ser humano. POm: núcleo postero-medial; PrV: núcleo principal del trigémino; S1: área somatosensorial primaria; S2: área somatosensorial secundaria; SpV: núcleo espinal del trigémino; VPL/M: ventroposterolateral/medial.

Los *receptores encapsulados* son terminaciones asociadas a células no neuronales (células de Schwann o epiteliales) que forman estructuras especialmente preparadas para detectar estímulos mecánicos (*mecanorreceptores de bajo umbral*). Esto son los receptores de: Merkel, Meissner, Paccini y Ruffini. Además, este tipo de célula suele tener un axón grande y altamente mielinizado, con una velocidad de conducción rápida que cae dentro del rango del grupo Aβ según la clasificación clásica.

Otro tipo de receptor especializado son los *propiorreceptores*, que también detectan estímulos mecánicos, pero producidos sobre el músculo o tendón (principalmente, detectan tensión o estiramiento). En el músculo se encuentra el *huso neuromuscular (spindle)*. Es una asociación de unas fibras musculares, llamadas intrafusales, que pueden ser de tipo b1, b2 y c. Estos tipos funcionales se llaman según su forma: *bag 1*, *bag 2* y *chain* (bolsa y cadena, respectivamente). Las fibras musculares de tipo bolsa se asocian a fibras nerviosas muy rápidas (Aα) y las cadena a unas un poco más lentas (Aβ). El otro tipo clásico de propioceptor es el *órgano tendinoso de Golgi*, que se encuentra en la unión neuromuscular y detecta el estiramiento del tendón. Estos receptores están acoplados a fibras Aβ. Se hablará más de ellos y de su función en el control motor y alteraciones en condiciones de dolor en el apartado «La sensibilización periférica: modificación de los receptores sensoriales en situaciones de dolor».

El más interesante en este caso es el *receptor no encapsulado o terminación nerviosa libre*. Son terminaciones nerviosas puras que se ramifican y terminan en el tejido que van a inervar (por ejemplo, la dermis cutánea) a diferentes profundidades. Funcionalmente, estos receptores detectan el tacto grueso (*mecanorreceptores*), los aumentos de temperatura (*termorreceptores*), descensos de temperatura (*receptores de frío*) y estí-

mulos de varias modalidades físicas de alta intensidad que son potencialmente nocivos (*nociceptores*). Estos últimos, que son la puerta de entrada a la vía nociceptiva, pueden ser específicos de una sola modalidad, como *mecanonociceptores* o *termonociceptores* o, más frecuentemente, **nociceptores polimodales**. Los polimodales responden a multitud de estímulos, como los térmicos, mecánicos y químicos (acidez o citocinas, por ejemplo), siempre en el rango cuasinocivo para el tejido.

### Bases moleculares de la transducción del dolor: canales iónicos

Ya se ha visto que la misión de los receptores sensoriales es sensar y transducir estímulos. Esto lo hacen principalmente gracias a la expresión de unas proteínas en su membrana llamadas canales iónicos. Los *canales iónicos* son uno de los determinantes principales de la función y excitabilidad de las neuronas y otras células, y tienen miles de funciones. En general, un estímulo al que el canal es sensible provoca un cambio en su conformación molecular y hace que el canal se abra. Esto permite que los iones que están a ambos lados de la membrana pasen por él y produzcan una *corriente iónica*, que modificará el voltaje de la célula. Los canales pueden ser selectivos para uno u otro ion (o varios) y abrirse por estímulos diversos (el voltaje, un ligando bioquímico extracelular o intracelular o estímulos de temperatura).

! Para sensar, los receptores periféricos expresan un tipo de canal llamados *canales transductores*. Existen muchas familias de canales transductores, pero la más conocida es la de los *receptores de potencial transitorios* (TRP). Estos canales reaccionan ante estímulos externos y se abren, despolarizando localmente el receptor sensorial. Esta despolarización no se propaga bien en el espacio y no llega al SNC. A este fenómeno se le denomina potencial receptor. De esta forma, un estímulo externo ya se ha convertido en un cambio de voltaje y ha producido el fenómeno denominado transducción sensorial.

Si el potencial receptor despolariza lo suficiente el receptor, es decir, sobrepasa cierto umbral, activará otro tipo de canales: los canales *dependientes de voltaje*. Estos, principalmente los NaV y los Kv (canales de sodio y potasio, respectivamente), producirán un potencial de acción. El potencial de acción sí se propaga en el espacio y, por tanto, llega al SNC, transportando información útil para su interpretación. Este proceso, en que el potencial receptor se convierte en potencial de acción, se denomina *transformación*.

Dos ejemplos clásicos muy estudiados de TRP son el canal TRPV1 y el TRPM8. El V1 es un canal sensible a calor casi nocivo, que se expresa muy habitualmente en nociceptores. Además de por calor se activa por el ligando químico llamado capsaicina, que es lo que hace que los chiles o las guindillas sean picantes. Por eso, al comer picante, el cuerpo reacciona igual que ante el calor: sudoración, enrojecimiento... El M8 responde a frío suave y suele expresarse en receptores de frío. Su ligando químico predilecto es el mentol, que produce sensación de frescor. Esto revela una propiedad fundamental de los sistemas sensoriales: *da igual qué active una vía sen-*

*sorial, la respuesta que se produce viene determinada por qué vías se activen y no por el estímulo que las haya activado*. De esta forma, da igual sentir calor real que capsaicina, o que estimular eléctricamente las neuronas sensibles al calor: la información que llega al SNC será la misma y, por tanto, la percepción consciente y las respuestas vegetativas y reflejas serán las mismas. Esto se aprovecha en terapia, por ejemplo, con las cremas de calor y frío que llevan ligandos activadores de estos canales TRP como el alcanfor (calor) o el mentol (frío), y producen, por tanto, respuestas autonómicas y percepciones similares a un cambio de temperatura, sin que la temperatura cambie en realidad.

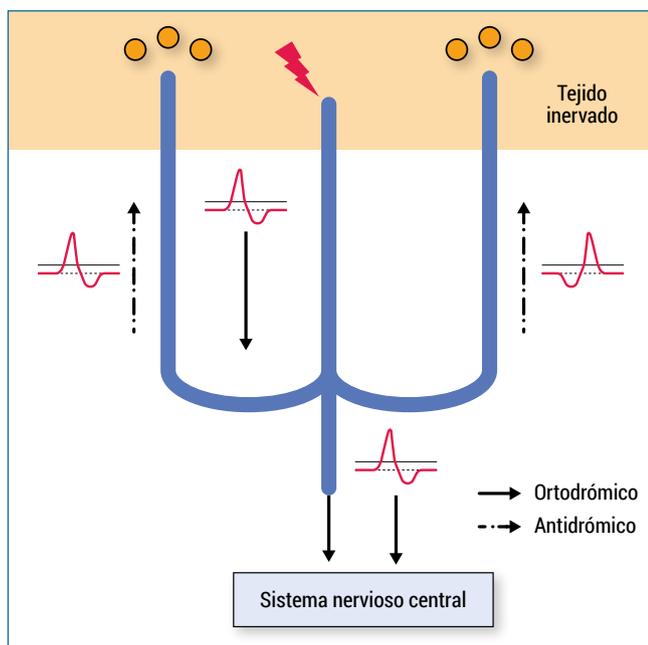
### La sensibilización periférica: modificación de los receptores sensoriales en situaciones de dolor

Cuando se produce daño en el tejido que rodea a un nociceptor, este tejido se lo comunica mediante señales químicas en el medio extracelular. Algunas de ellas son directamente liberadas al destruirse una célula cercana (como el ATP, los protones que acidifican el medio o la bradiquinina). Otras son liberadas tras la activación del sistema inmunitario debido al daño celular. Las entidades bioquímicas y la señalización que intervienen en dicho proceso, conocido como *inflamación*, son muy variadas y objeto frecuente de estudio.

Tras detectar estas señales, el nociceptor responde de maneras variadas y en diferente escala temporal. *A corto plazo* estos mensajeros extracelulares abren canales de la membrana del nociceptor directamente (quimiosensibles) y producen la generación espontánea de potenciales de acción que llevan a dolor espontáneo y mantenido sin estímulo. *A medio plazo*, algunos canales y proteínas son sensibilizados mediante señalización intracelular, como la fosforilación del canal TRPV1 que se produce durante una quemadura solar: esto que hace que se abran con estímulos más leves que antes no los activaban, produciendo hipersensibilidad al dolor (hiperalgesia). La piel se sensibiliza sobre todo a estímulos térmicos, mientras que el tejido musculoesquelético, ligamentoso, etc., se caracteriza por sensibilizarse a estímulos mecánicos. *A largo plazo*, muchos de estos factores de señalización activan factores de transcripción que son moléculas con la capacidad de introducirse en el núcleo celular y modificar su expresión genética, modificando así la función del nociceptor.

Un ejemplo: tras la sensibilización, el canal de sodio dependiente de voltaje 1.3, que normalmente sólo se expresa durante el desarrollo embrionario, vuelve a expresarse. Como es un canal que se abre a potenciales de reposo, eso hace que la célula se dispare sin necesidad de estímulo, contribuyendo aún más al dolor espontáneo. Esto además hace que nociceptores que antes no eran sensibles a estímulos mecánicos, de repente empiecen a serlo.

Además de ocurrir en varias dimensiones temporales, la *sensibilización periférica* (producida por inflamación o por cualquier otra cosa) tiene también un dominio espacial. A primera vista podría parecer obvio que la zona sensibilizada se va a corresponder con la zona lesionada por el estímulo agresor, pero esto no suele ser cierto. La zona que rodea a la lesión, en principio intacta, también se sensibiliza. Esto se denomina *hiperalgesia secundaria*, frente a la *hiperalgesia primaria*, que es la que se produce en la zona de lesión. Aunque a este fenómeno hay



**Figura 5.2-3.** La propagación antidrómica del potencial de acción en los nociceptores bifurcados ante un estímulo nocivo lleva a la liberación de mediadores neurogénicos de la inflamación en terminaciones nerviosas no estimuladas, expandiendo el área afectada (sensibilización secundaria).

contribuyentes tanto periféricos como centrales, se explican ahora los periféricos. En primer lugar, los mensajeros extracelulares liberados por la lesión se difunden en el tejido en el que se liberan y por el torrente sanguíneo, activando nociceptores que no están en territorios dañados. Estos nociceptores, al ser activados, liberan a su vez sustancias proinflamatorias al medio, un proceso que se denomina inflamación neurogénica. En segundo lugar, al activarse una de las ramificaciones de un nociceptor que tiene varias terminaciones, el potencial de acción invade por conducción eléctrica todas las otras ramas en un proceso llamado conducción antidrómica (Fig. 5.2-3), que también produce inflamación neurogénica.

Un caso particular de lesión es cuando esta ocurre sobre el propio nervio: entonces al dolor y a la lesión se les llama *neuropatía* (algo paradójico, pues el dolor siempre es producto del sistema nervioso). Obviamente, en estos casos al cerebro llegará una nocicepción que interpretará como dolor proveniente de cualquier zona inervada por dicho nervio sin que ese tejido tenga por qué estar afectado. Además, la modalidad del dolor no suele estar definida: no es claramente mecánico, térmico o eléctrico, sino que variará entre pacientes y momentos. Por último, puede conllevar cambios tróficos y motores generalizados debido a la afectación de axones motores y vegetativos y también al estímulo anormal del sistema sensorial. En este sentido, se ha demostrado, por ejemplo, que un tendón denervado comienza a degenerar de forma muy similar al patrón que exhiben las tendinopatías por sobreuso, o que un ojo denervado acaba por ulcerarse. Esto se produce debido a que la homeostasis de los tejidos depende de poder «sentir cómo están» y compararlo con «cómo deben estar» para decidir que «respuesta o acciones» llevar a cabo para igualar estas dos situaciones, como un termostato. Este concepto

se conoce como *percepción en bucle cerrado*. Por último, cabe señalar que los potenciales de acción se generarán de forma ectópica (que significa «donde no deben»). Es decir, los potenciales se generarán en el punto de lesión, a mitad de axón, y no en la terminal periférica. Esto dificultará o bloqueará por completo la sensibilidad normal, aunque la lesión no sea completa. Además, si estos «lugares ectópicos» se mantienen en el tiempo, se forma lo que se conoce como *neuroma*, una condición difícilmente tratable en la que una zona del axón genera potenciales de acción de forma errática y espontánea, produciendo sensaciones anormales y dolor.

## SUBSISTEMAS DE LA NOCICEPCIÓN Y SU MODULACIÓN 2: ASTA DORSAL DE LA MÉDULA ESPINAL

Aunque clásicamente se habla de que el asta dorsal de la médula es sólo la primera sinapsis de la vía nociceptiva, en realidad es un núcleo de procesamiento de la información del SNC por derecho propio, con alta complejidad de circuito. De los numerosos circuitos que hay descritos en la médula, se nombran los relacionados con la *puerta de control* de Melzack y Wall, la *inhibición del dolor por frío* y la *sensibilización central clásica* de Woolf, por considerarlos de especial relevancia. Todos estos circuitos son exclusivamente sensoriales y están localizados en el asta dorsal. En el tema Alteraciones motoras del dolor se estudiarán los circuitos somatomotores que implican el asta dorsal y la anterior.



Respecto a la puerta de control, como ya se ha dicho, las fibras del tacto y del dolor dan aferencia a láminas diferentes en el asta dorsal. Pero esta información no está totalmente separada: la activación de la vía mecánica indolora tiene la capacidad de inhibir la vía nociceptiva, pues activa interneuronas inhibitorias en el asta dorsal de la médula. Dicha inhibición depende principalmente de los neurotransmisores GABA y glicina (en capas superficiales sólo GABA) y es tanto pre-sináptica como postsináptica. Esta inhibición, que en realidad no afecta a todas las neuronas nociceptivas de segundo orden, es una de las puertas de control de la nocicepción descritas por Melzack y Wall en su artículo en *Science* de 1965 y, probablemente, es la más famosa. Esta inhibición permite que estímulos mecánicos sostenidos en el tiempo inhiban el dolor, como un vendaje compresivo, el tacto manual, el vendaje neuromuscular o la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) de alta frecuencia y baja intensidad. Además, algunos autores, como Sdrulla, han propuesto inducir plasticidad mediante estimulación eléctrica para potenciar la sinapsis entre el receptor primario mecánico y la interneurona inhibitoria, lo que resulta en inhibición duradera de la vía nociceptiva incluso sin mantener un estímulo mecánico.

Esta puerta de control es sólo un ejemplo de un fenómeno más general que ocurre constantemente en el SNC. La información sensorial entra en él separada en diversas sensaciones, como la nocicepción, pero para producir una percepción única y un correcto procesamiento, estas vías separadas deben mezclarse y compararse. Esto da lugar a numerosos *entrecruzamientos* (*cross talks*), como el ya descrito. Otro ejemplo es el de la vía

del frío sobre la nocicepción, en el que la activación de las fibras de frío inhibe la nocicepción (la base analgésica de la aplicación de frío) y, curiosamente, también al revés, pues se ha evidenciado que eliminar los nociceptores peptidérgicos resulta en sintomatología de hipotermia. Otro ejemplo de entrecruzamiento es el de la nocicepción y el tacto sobre el picor. Eliminar las neuronas táctiles resulta en picor espontáneo continuo, pues una parte del circuito mecánico suele estar inhibiendo constantemente las neuronas que generan la aferencia de picor en la médula. Cuando se produce picor, rascar genera una percepción placentera, aunque hacerlo sin picor es doloroso. La realidad es que el rascado siempre activa nociceptores: si inhibe el picor, es percibido en el cerebro como un estímulo positivo y genera una percepción agradable. Si no ocurre, se percibe como dolor.

### Sensibilización central clásica: plasticidad pronociceptiva en el asta dorsal

Uno de los mecanismos más citados en la fisioterapia reciente para hablar de dolor, sobre todo de dolor crónico, es la sensibilización central, que es un tema complejo. En 1983, **Woolf** publicó un artículo en el que explicaba un curioso resultado: la nocicepción ocasionaba cambios plásticos duraderos en el procesamiento espinal, aumentaba la sensibilidad a estímulos nociceptivos y convertía estímulos inocuos en nociceptivos. Denominó a este fenómeno *sensibilización central* y, de forma clásica, este término hace referencia exclusiva a dicho proceso, aunque hoy en día el término se ha ampliado de tal forma que resulta difícil seguirle la pista. Antes de abordar su definición moderna, se estudiará el circuito que da soporte a esta definición clásica (que fue probado también por Woolf con potentes evidencias experimentales).

Las *neuronas de amplio rango dinámico* se encuentran en capas profundas del asta dorsal y reciben información tanto de la vía nociceptiva como de la vía mecánica. Son la base neurobiológica del *dolor referido*, ya que su activación nociceptiva puede dar como resultados percepciones táctiles en la piel (como en un infarto de miocardio en el brazo, o en un cólico nefrítico en la espalda). Toda la información nociceptiva visceral pasa por estas neuronas (de ahí que casi todas las vísceras puedan producir dolor referido). Pues bien, normalmente un estímulo táctil es insuficiente para activar estas neuronas, de tal forma que, al sentir tacto se activará sólo la vía del tacto (que producirá percepción de tacto, normalmente) y al detectar un estímulo nocivo se activará la vía nociceptiva, que producirá dolor (si corresponde). Pero tras un proceso de sensibilización central, inducido por un estímulo nociceptivo periférico sostenido (por ejemplo, una inflamación posquirúrgica), se produce *plasticidad* (sobre todo sináptica, pero también de otros tipos) en el sentido de la potenciación de la vía nociceptiva y depresora sobre la inhibición de la nocicepción. Esto da como resultado que estímulos que antes ya eran nociceptivos ahora lo sean más, lo que produce percepciones aumentadas del dolor (*hiperalgesia*). Además, estímulos que antes no eran dolorosos, como los táctiles, ahora pueden activar las neuronas de amplio rango dinámico y producir percepciones dolorosas de localización difusa (alodinia). Esto, como es de imaginar,

complica enormemente el tratamiento fisioterápico, en el que la mayoría de los estímulos terapéuticos son de carácter mecánico o susceptibles de activar estas células. Otro aspecto de la sensibilización central es que neuronas que no tienen su campo receptor en la zona lesionada, también se sensibilizan, lo que da como resultado sintomatología en áreas que rodean a la zona afectada (hiperalgesia secundaria) e incluso contralaterales (hiperalgesia terciaria). Por ejemplo, al tomar capsicina diluida en una bebida, esta activa en el esófago nociceptores, que se sensibilizan, pero se ha demostrado que nada más ingerirla se sensibiliza también la piel del pecho (que está sobre el esófago, pero que no ha tocado la capsicina en ningún momento) y el ano.

Pues bien, esa es la definición clásica de la sensibilización central. Sobre el papel parece que eso no dista mucho de la definición actual de la sensibilización central que ofrece la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP): respuestas incrementadas de las neuronas centrales de la vía nociceptiva ante un estímulo externo. Es cierto que esta definición engloba la sensibilización central clásica, pero se verá más adelante que también abarca otros fenómenos que pueden tener resultados muy diferentes sobre la percepción del dolor.

### SUBSISTEMAS DE LA NOCICEPCIÓN Y SU MODULACIÓN 3: TRONCO DEL ENCÉFALO

El tronco del encéfalo es la primera área no descrita en la vía clásica que se va a discutir. Esta estructura, en realidad, es el inicio del cerebro y su parte más antigua (ontogénicamente hablando). En él hay muchas funciones, como el control de la respiración. La vía de los cordones posteriores tiene aquí su segunda sinapsis, en los núcleos *gracilis* y *cuneatus*. Además, la vía de la nocicepción deja proyecciones colaterales es decir, información en forma de sinapsis. Son varios los núcleos y subsistemas en el troncoencéfalo relevantes para la nocicepción, como el inicio de la vía parabraquial en el núcleo del mismo nombre, que es la puerta de entrada al circuito afectivo del dolor a través de la amígdala, al que se dedicará un apartado, «Convertir la nocicepción en dolor: circuito afectivo. influencias de la cognición y estado emocional en el dolor». Aquí se tratará de otro subsistema, relacionado, pero anatómicamente diferenciado: *el circuito modulador descendente*.



La función de dicho sistema es integrar señales ascendentes [que vienen de la médula/núcleo del trigémino] y descendentes [que vienen del cerebro, como de la corteza prefrontal medial, circuito mesolímbico o corteza cingulada anterior]. Dichas *señales ascendentes y descendentes son sus estímulos, y tras procesarlos, su respuesta es modular la nocicepción* y su procesamiento en la médula a través de conexiones basadas en serotonina y noradrenalina, sobre todo, que activan interneuronas inhibitorias locales en la médula, normalmente opioidérgicas. En resumen, permite que tanto las percepciones complejas, como las expectativas, los recuerdos (estímulos descendentes), etc. modulen la nocicepción, pero también que esta se module a sí misma (estímulos ascendentes).

La modulación descendente tiene varias características clave:

- Depende de la noradrenalina y la serotonina.
- Involucra la información medular ascendente, el gris periacueductal y la médula rostromedial ventral.
- La médula rostromedial ventral también recibe proyecciones de tálamo, núcleo parabraquial y del locus cerúleo. Proyecta tanto al asta dorsal de la médula espinal como al núcleo *caudalis* del trigémino.
- Tiene una parte tónica y otra evocada: es decir, no se activa sólo al sentir dolor, sino que está activa de forma continua a un nivel determinado dependiendo del individuo y de sus circunstancias, y se va adaptando a medida que estas cambian. Por ejemplo, alguien puede tener una lesión (hernia discal) y tenerla activa de continuo y no notar el dolor, hasta que llega a la cama y le duele o lo echan del trabajo.
- Es inespecífica (*widespread*): esto significa que afecta a la nocicepción de forma bastante inespecífica: al activarla produciendo dolor en un tobillo, se reducirá también la nocicepción percibida por la mano de ese paciente. Esta característica se explota mucho tanto en clínica como en investigación.
- Los mismos circuitos posibilitan tanto la facilitación como la inhibición de la nocicepción: es decir, puede incrementar la nocicepción sentida o disminuirla. Esto es relevante a la hora de saber cómo una patología determinada opera.
- Consecuentemente, en la médula rostromedial ventral se encuentran células llamadas ON (que al activarse facilitan la nocicepción) y OFF (que, intuitivamente, funcionan al revés). Los circuitos que forman son complejos y muy interesantes, aunque se presentarán de forma simplificada.
- También tiene plasticidad. Por supuesto, estos circuitos son susceptibles de sufrir cambios plásticos, y esto da lugar a situaciones muy curiosas. Por ejemplo, una célula OFF se activa ante un estímulo nocivo, inhibiendo la nocicepción subsiguiente. Por tanto, puede considerarse una neurona nociceptiva (que responde ante nocicepción). Si una neurona sufre una potenciación a largo plazo (LTP) y se potencia, se incrementará la inhibición sobre la nocicepción, que disminuirá. Pero, a la vez, cumple con la definición de sensibilización central. Por lo que puede existir una *sensibilización central que disminuya el dolor*. El caso del paciente de hernia ya citado es justo esta situación. Por lo que *es incorrecto asociar sensibilización central a un estado pronociceptivo* que siempre incrementa el dolor. La sensibilización central es lo que es: un aumento mantenido a nivel central de la respuesta a estímulos dolorosos. En todas sus vertientes.

El funcionamiento de la modulación descendente es crucial para entender numerosos estados patológicos, como el dolor crónico. Además, permite entender que la información de los centros superiores influye en la nocicepción aferente. Por último, muchas técnicas de fisioterapia basan sus efectos analgésicos en sus efectos sobre este circuito. Entre ellas, todas las que se basan en «producir dolor para disminuir el dolor», como la electrólisis, la estimulación eléctrica transcutánea de baja frecuencia y alta intensidad, la presión inhibitoria, la punción seca, etc. También el ejercicio recluta esta inhibición descendente. El ejercicio habitual, de hecho, la potencia, incrementando el

efecto potencial de estas terapias que influyen sobre ella. Así mismo, el sedentarismo disminuye la eficiencia de este sistema, por lo que reeducar en la actividad física es una buena estrategia para poder volver a utilizar este recurso terapéutico.

Finalmente, cabe señalar que en casos de dolor crónico este sistema se ve gravemente alterado: incluso pierde su eficacia debido a la tolerancia a opioides endógenos que se desarrolla en la médula, ya que en estos pacientes la modulación está permanentemente activada y eso reduce su efectividad, como la habituación a las drogas. Dicha respuesta es muy variable entre individuos, tanto en humanos como en animales, y la cruda realidad hoy por hoy es que la fuente de esta variabilidad es desconocida.

### CONVERTIR LA NOCICEPCIÓN EN DOLOR: VÍA DIRECTA Y CIRCUITOS TALAMOCORTICALES

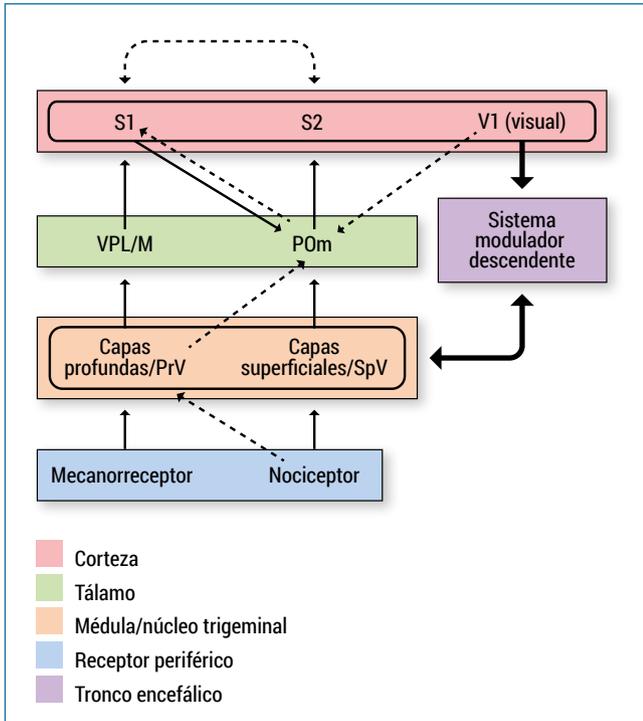
Llegados a este punto, se ha entrado de lleno en el cerebro siguiendo el viaje de la nocicepción. El cerebro es un órgano complicado y la totalidad de neuronas que conforman la activación relativa al dolor se denominan a nivel funcional *neuromatriz del dolor*, un término descrito por Melzack.

Mientras tanto, se explican sus constituyentes estructurales, que son básicamente dos: el *circuito evaluativo* y el *circuito afectivo*.



El circuito evaluativo hace precisamente eso, procesar la intensidad, localización y modalidad para desarrollar una respuesta frente él. Para ello, necesita dos cosas: procesar la nocicepción de forma nítida y vincularla a otras modalidades sensoriales. Procesar la información: el tálamo sensorial recibe un estímulo que viene de un punto localizado y lo proyecta a la corteza somatosensorial primaria (S1) para informar de dónde viene. Pero evaluar el dolor es más complejo y requiere de integración, como utilizar el sentido del tacto para delimitar el área del dolor y evaluarla también visualmente (ya que la nocicepción es más bien difusa en términos de localización espacial).

Respecto al circuito, se cree que esto funciona de la siguiente manera: la nocicepción llega a los núcleos ventroposterolateral y ventroposteromedial del tálamo (VPL y VPM) y, sobre todo, a POM en el tálamo. Dichos núcleos proyectan a las cortezas S1, S2 e ínsula. Allí, se procesan diferentes cualidades del dolor: por ejemplo, S1 es una máquina increíble localizando estímulos de forma somatotópica, con alta resolución temporal y espacial. S2 e ínsula están más dedicadas al procesamiento de la modalidad y su intensidad, o eso se cree. Pero dicho procesamiento de diferentes cualidades se entrelaza: S1 proyecta a POM desde su capa V, mezclando el resultado de su procesamiento con la nocicepción ascendente, que luego va a S2 entrando por su capa IV o Va. A su vez, POM proyecta de nuevo a S1 conexiones de tipo modulador, que entran principalmente a capa II/III y I y modulan el procesamiento somatotópico del tacto y la nocicepción. Además, el sistema visual proyecta también a POM, mezclando su información visual con la nociceptiva. Dicha interacción visual-sensorial es quizá el sustrato neural de la eficacia de muchas terapias multimodales que se basan en las ilusiones ópticas, como las



**Figura 5.2-4.** Esquema conceptual de las vías de procesamiento que dan lugar a la percepción somática consciente, según la concepción actual del circuito. El sistema visual se añade como ejemplo de multimodalidad, pero otros sistemas como el oído o la memoria son altamente relevantes también. P0m: núcleo posteromedial; PrV: núcleo principal del trigémino; S1: área somatosensorial primaria; S2: área somatosensorial secundaria; SpV: núcleo espinal del trigémino; VPL/M: ventroposterolateral/medial.

gafas de aumento o la realidad aumentada/virtual. Este bucle se repite de núcleo talámico a núcleo talámico y de corteza a corteza, juntando información procesada y reprocesada de distintas vías marcadas. Se cree que esto es lo que permite integrar varias sensaciones que viajan por vías marcadas diferentes en una percepción consciente única. Este circuito se representa en la **figura 5.2-4**.

El tálamo hace de repetidor y tanto los núcleos del tálamo como las cortezas sensoriales se pueden clasificar en función de su posición en la vía. Los núcleos cuya aferencia directriz principal es información que viene «directa» del exterior se denominan **primarios o de primer orden**. Ejemplos de ello en la vía somatosensorial son VPL/M y la corteza S1, que reciben directamente de la médula o del núcleo del trigémino. En la vía visual se da la misma estructura con el núcleo geniculado lateral del tálamo (LGN) y la corteza visual primaria (V1). Curiosamente, cabe señalar que incluso estos núcleos que son los principales «receptores de información exterior» reciben un número muy bajo de sinapsis que provienen de estas estructuras exteriores. Sólo un 5 % de las sinapsis del núcleo ventroposteromedial o de geniculado lateral del tálamo vienen del núcleo principal del trigémino y de la retina, respectivamente. A su vez, sólo un 5 % de las sinapsis de S1 y V1 tienen esa misma fuente. Por lo que a las cortezas primarias llega un  $0,05 \times 0,05$  % de información exterior. Esto equivale a un 0,25 %. ¡Y son las que más reciben! Esto da una idea de hasta qué punto la información del mundo externo y la

nocicepción son sólo una pieza del puzzle, pero no el puzzle completo del dolor. Por otro lado, los núcleos del tálamo cuya aferencia principal es una corteza (es decir, reciben estímulos *descendentes*) se denominan de segundo o alto orden, y suelen contener información ya de varias modalidades sensoriales o aferencias motoras, además de sensoriales. Un ejemplo de este tipo de núcleo es P0m. A su vez, las cortezas cuyo estímulo principal viene de estos núcleos talámicos de segundo orden se denominan cortezas secundarias. Un ejemplo de corteza secundaria es la corteza somatosensorial secundaria, conocida como S2, o la corteza visual secundaria, V2.

Se han reportado numerosas alteraciones en la vía evaluativa en situaciones de dolor crónico, como expansiones de la representación cortical del área afectada, incrementos en algunas bandas de oscilación del electroencefalograma o pérdidas de coherencia («sincronización») entre el tálamo sensorial y la corteza. Estos cambios podrían indicar una nocicepción mantenida a nivel central que es menos dependiente del mundo externo.

### CONVERTIR LA NOCICEPCIÓN EN DOLOR: CIRCUITO AFECTIVO. INFLUENCIAS DE LA COGNICIÓN Y ESTADO EMOCIONAL EN EL DOLOR

Ya se ha visto que una división en el tronco del encéfalo en la vía nociceptiva produce un estímulo en el núcleo parabraquial y, este, a su vez, en la amígdala. La *amígdala es parte del circuito mesolímbico o circuito de recompensa*, junto a los ganglios de la base, hipocampo y núcleo *accumbens*. La función de la amígdala es valorar el estímulo y otorgarle una característica llamada valencia positiva (si el estímulo es «bueno») o negativa (si es «malo»). Dicha valoración inducirá en el núcleo *accumbens* una respuesta de placer o de miedo y aversión que enviará a los ganglios de la base y a la corteza prefrontal medial. Los ganglios de la base prepararán la respuesta motora ante esa respuesta de placer o miedo/aversión y participan en ella, y la corteza prefrontal medial, clásicamente encargada de las decisiones conscientes, decidirá con esta información qué hacer. Además, el hipocampo se dedica a crear recuerdos y reactivarlos, comparando así la respuesta emocional ante un dolor y su contexto con memorias previas y almacenando también el suceso presente y sus respectivas asociaciones anímico-conductuales para el futuro. Cuando esta memoria se estabiliza a largo plazo, pasará a la corteza frontal (incluyendo la prefrontal medial) y se almacenará.



El fin de este circuito es dotar de significado emocional a la experiencia dolorosa. No a la nocicepción por sí sola, sino a la percepción completa en ese momento. Para que una percepción encaje con la definición de dolor no sólo debe incluir nocicepción, sino también una fuerte valencia negativa. Por ejemplo: entrar a una bañera caliente activa nociceptores, pero no es una experiencia negativa ya que existe un fuerte control sobre ella. Otro es el ejemplo del picor ya expuesto.. Estos son ejemplos de nocicepción sin dolor, pues el componente afectivo negativo está ausente.

La fuerte valencia negativa del dolor hace que este deje una profunda huella en la memoria, algo que se utiliza con frecuencia para estudiar el aprendizaje y que los maestros ya

detectaron hace tiempo («la letra con sangre entra»). Esto hace que la evitación del dolor se perciba como una recompensa «positiva» y que se busque, desarrollando cambios cerebrales similares a los producidos por la adicción a las drogas en el circuito mesolímbico y nigroestriatal. La experiencia nociceptiva al completo se evalúa de forma afectiva para dar lugar a un comportamiento y originar un recuerdo que predeterminará la conducta futura del individuo.

¿Qué repercusiones tiene esto en la clínica? La más interesante es conseguir que el paciente no conciba la nocicepción como una amenaza a su integridad o un peligro, porque así, ésta pierde gran parte de su componente afectivo negativo y, por tanto, es, literalmente, menos dolorosa. Esta afirmación la corroboran los resultados positivos de la neuroeducación en el dolor, una técnica de la que se hablará más adelante. Por otro lado, cuando un gesto o acción motora están asociados fuertemente a dolor (estar sentado, tender la ropa), descontextualizarlos puede ser de gran ayuda para trabajarlos de forma activa y demostrar al paciente de dolor crónico (¿o a su cerebro?) que, en realidad, no está en peligro y que puede afrontar con seguridad esa tarea. Luego se irá progresando poco a poco hacia el contexto real asociado al dolor mientras se extingue esta «memoria de dolor». Esta técnica se conoce como **exposición gradual** y vale tanto para entrenar músculos como cerebros.

## DOLOR COMO ESTADO DINÁMICO DEL CEREBRO

El hecho de que las cualidades que componen la experiencia dolorosa estén tan dispersas en diferentes subsistemas del cerebro ha llevado a denominar el sistema del dolor como «difuso». En realidad, esto no se aplica sólo al dolor, sino a cualquier percepción. Además, el hecho de que cómo se interprete un estímulo concreto (nociceptivo, por ejemplo) dependa del estado en el que está el cerebro en el momento en que es percibido y que, a su vez, un estímulo concreto cambie el estado en el que se encontrará el cerebro ante el siguiente estímulo, han llevado a clasificar la percepción como un estado dinámico del cerebro. Es decir, el dolor no se encuentra en un núcleo cerebral concreto que funciona como una oficina donde se tramita todo lo relacionado con el dolor y se decide qué, cuándo, cómo y dónde duele. El dolor se entiende hoy en día como un estado de actividad concreto, o estados de actividad, del cerebro completo. Es decir, como una sinfonía. La música no depende de un músico ni dos en concreto, sino que es el producto de todos sus programas (partituras) ejecutados a la vez con una determinada sincronía. Y esto no es fijo en el tiempo, sino una evolución de notas organizada en el tiempo. Así es como se entiende el dolor hoy por hoy: una conjunción de actividad de muchísimas partes del cerebro que evolucionan de forma sincronizada a distintos ritmos. Como en cualquier sinfonía, unos instrumentos se oyen más fuerte que otros y estos son los que los estudios identifican más fácilmente.

Sin embargo, a medida que avanza la investigación aparecen más complicaciones y dependencia entre núcleos. Ejemplo de ello son algunas cosas ya expuestas en esta unidad, como la influencia de los sistemas no-nociceptivos (anímico, visual, memoria, etc.) en el procesamiento del dolor. Además,

dicha sinfonía presenta variabilidad: nunca se toca igual dos veces la misma pieza, pues existe la plasticidad, y el aprendizaje de la vez anterior influye en la siguiente vez, aunque el nombre de la pieza (estímulo sensorial recibido) sea el mismo. Siguiendo con esta metáfora, el público podrá recordar y tararear la melodía sólo viendo de lejos el teatro, sin entrar en él ni oír la orquesta (dolor sin estímulo sensorial).

Por tanto, todos los intentos por clasificar un núcleo o centro neuronal concreto como el centro maestro de regulación del dolor y diana terapéutica predilecta han fallado. Cualquier afirmación de ese estilo debe activar las alarmas: lo que viene después es dudoso, cuanto menos.

## CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL DOLOR CRÓNICO

En ocasiones se oye hablar a los expertos «de dolor sin afectación estructural». Esta afirmación debe contextualizarse y debería decirse: «dolor sin daño estructural macroscópico que afecte a la integridad de la parte anatómica afectada». Para comprender esto es necesario primero tener clara una cosa: el cerebro es un órgano físico y, cómo tal, procesa y percibe gracias a mensajes codificados en sustratos físicos. Es decir, los sentimientos, el dolor, los recuerdos tienen un soporte físico en forma de potenciales de acción y adaptaciones en los circuitos, en las células que los componen o en las moléculas que permiten a éstas hacer su función. Cada recuerdo es un cambio estructural entre sinapsis de neuronas. Por tanto, *el cambio estructural es parte integral del dolor*, más si cabe del dolor crónico, pero entendido *como adaptaciones estructurales del sistema nervioso*. Por ello, «dolor crónico sin afectación estructural» es imposible, pero es bien posible que duela la zona lumbar de la espalda y no haya nada mal en el tejido musculoesquelético que la compone: los cambios que mantienen el dolor están en el sistema nervioso, tanto central como periférico.

La evidencia en este sentido es muy extensa y se han documentado cambios en numerosísimos núcleos:

- Cambios en la densidad de materia gris de algunas cortezas y núcleos subcorticales.
- Reducción de la neurogénesis en el hipocampo.
- Alteración de la plasticidad sináptica.
- Inflamación crónica de algunos núcleos cerebrales por activación del sistema inmunitario del SNC, la microglía.
- Cambios en la organización axonal de la materia blanca.
- Alteraciones de la excitabilidad global del cerebro y los patrones electroencefalográficos.
- Cambios en la excitabilidad concreta de algunos tipos celulares.
- Expansión de la representación somatomotora de las áreas afectadas por el dolor.
- Reexpresión de algunas moléculas relacionadas con el desarrollo embrionario en el sistema nervioso periférico.
- Alteraciones duraderas de la excitabilidad de los receptores periféricos, debidas a la alteración de la expresión de canales transductores o relacionados con el voltaje.

Así pues, en casos de dolor crónico, hay que tener en cuenta que se trata de una estructura diferente, un sistema nervioso alterado. Estos cambios estructurales son difíciles de restablecer, si es que eso es posible. En cualquier caso, se trate

de cerebros o de fémures, la función de un fisioterapeuta no es restablecer la «normalidad» estructural. El objetivo es rehabilitar, es decir, restablecer la función. Y la grandísima capacidad plástica del sistema nervioso dota al fisioterapeuta de infinitas herramientas para recuperar la función ante un cambio estructural, reajustando la distribución de tareas. En ello hay que centrarse.



«Normalidad», entre comillas, porque no es un término aplicable al sistema nervioso de un ser humano: un cerebro está en cambio continuo. Nunca es dos veces igual, como un río que pasa. Y, además, nunca hay dos cerebros iguales, como dos ríos distintos. Es un mundo apasionante del que aún se sabe poco.

## ★ CONCLUSIONES

- La función del sistema nervioso es captar información, procesarla, almacenarla y producir respuestas adaptativas. Lo hace mediante el intercambio de señales eléctricas.
- El dolor es una percepción y la nocicepción es una de las sensaciones que contribuye a dicha percepción.
- La anatomía del dolor es compleja y engloba estructuras periféricas, espinales, troncoencefálicas, subcorticales y corticales. Al conjunto de núcleos implicados en el procesamiento del dolor se lo denomina «neuromatriz del dolor».
- La función del sistema nervioso periférico es detectar, transducir, codificar y transmitir los estímulos externos. Esto se realiza gracias a las moléculas expresadas en estas neuronas, donde destacan los canales iónicos.
- La sensibilización periférica es el estado alterado del sistema nervioso periférico que potencia sus respuestas a estímulos nociceptivos. La sensibilización central cumple una definición similar, pero en el sistema nervioso central.
- La nocicepción empieza a procesarse desde la médula. Además, los centros superiores tienen la capacidad de alterar este procesamiento gracias a la modulación descendente, una función que depende principalmente de núcleos en el troncoencefalo.
- El circuito de procesamiento del dolor se divide clásicamente en dos: la parte evaluativa, que codifica las características físicas del dolor y la parte afectiva, que genera las respuestas emocionales ante el dolor.
- Algunos autores proponen el dolor crónico como un recuerdo en forma de asociación afectiva no extinguible entre el dolor y el contexto o actividades que lo inducen.
- Es difícil decir exactamente en qué parte del cerebro se genera una percepción específica. En su lugar, la creencia generalizada es que una percepción concreta es un estado de activación determinado de todo el cerebro a la vez, lo que se conoce como un estado o representación dinámica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*. 2015;87(3):474-91. doi:10.1016/j.neuron.2015.06.005
- Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1079-151. doi:10.1152/physrev.00052.2017
- El-Habta R, Chen J, Pingel J, Backman LJ. Tendinosis-like changes in denervated rat Achilles tendon. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):426. doi:10.1186/s12891-018-2353-7
- Heinricher MM. Pain modulation and the transition from acute to chronic pain. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:105-15. doi:10.1007/978-94-017-7537-3\_8
- Katz J, Rosenbloom BN. The golden anniversary of Melzack and Wall's gate control theory of pain: Celebrating 50 years of pain research and management. *Pain Res Manag*. 2015;20(6):285-6. doi:10.1155/2015/865487
- Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain [published correction appears in *Nat Rev Neurosci*. 2017 Feb;18(2):158] [published correction appears in *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jan 20;18(2):113]. *Nat Rev Neurosci*. 2016;18(1):20-30. doi:10.1038/nrn.2016.162
- Louw A, Zimney K, Puentedura EJ, Diener I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(5):332-55. doi:10.1080/09593985.2016.1194646
- Mansour AR, Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV. Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci*. 2014;32(1):129-39. doi:10.3233/RNN-139003
- Mo C, Petrof I, Viaene AN, Sherman SM. Synaptic properties of the lemniscal and paralemniscal pathways to the mouse somatosensory thalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(30):E6212-21. doi:10.1073/pnas.1703222114
- Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143-51. doi:10.1097/SPC.0000000000000055
- Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol*. 1952;96(3):414-95. doi:10.1002/cne.900960303
- Roux FE, Djidjeli I, Durand JB. Functional architecture of the somatosensory homunculus detected by electrostimulation. *J Physiol*. 2018;596(5):941-56. doi:10.1113/JP275243
- Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(177):3-28. doi:10.1007/978-3-540-33823-9\_1
- Sdrulla AD, Xu Q, He SQ, Yang F, Zhang C, Shu B et al. Electrical stimulation of low-threshold afferent fibers induces a prolonged synaptic depression in lamina II dorsal horn neurons to high-threshold afferent inputs in mice. *Pain*. 2015;156(6):1008-17. doi:10.1097/01.j.pain.0000460353.15460.a3
- Sherman SM. Functioning of circuits connecting thalamus and cortex. *Compr Physiol*. 2017;7(2):713-39. doi:10.1002/cphy.c160032
- Sluka KA, Frey-Law L, Hoeger Bement M. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain*. 2018;159 Suppl 1(Suppl 1):S91-7. doi:10.1097/j.pain.0000000000001235
- Treede RD. Gain control mechanisms in the nociceptive system. *Pain*. 2016;157(6):1199-204. doi:10.1097/j.pain.0000000000000499
- Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lönnnerberg P, Lou D et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci*. 2015 Jan;18(1):145-53.
- Viaene AN, Petrof I, Sherman SM. Properties of the thalamic projection from the posterior medial nucleus to primary and secondary somatosensory cortices in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(44):18156-61. doi:10.1073/pnas.1114828108
- Whitwam JG. Classification of peripheral nerve fibres. An historical perspective. *Anaesthesia*. 1976;31(4):494-503. doi:10.1111/j.1365-2044.1976.tb12354.x
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030