

Dolor y Nocicepción

José Ignacio Egaña T.
Anestesiología & Medicina Perioperatoria
Facultad de Medicina
Universidad de Chile

Objetivos

- Conocer aspectos básicos de la neurobiología de la percepción del dolor
- Comprender características generales de los sistemas analgésicos endógenos y mecanismos de acción a nivel celular y sinóptico
- Conocer el efecto placebo y qué fenómenos dan cuenta de su existencia

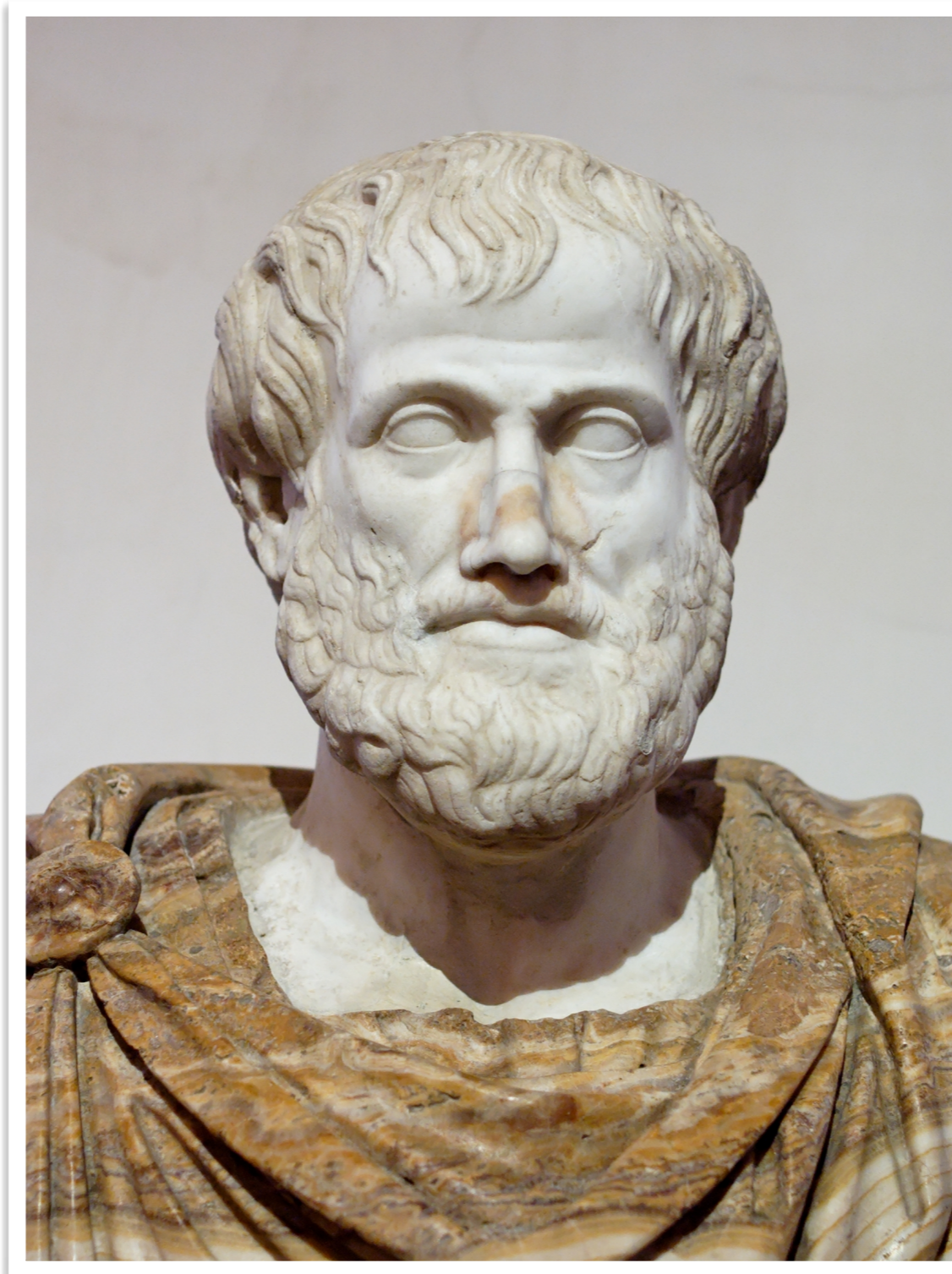
¿Qué es el dolor?



¿Qué es el dolor?

- ¿Es “exceso de estímulo”?
- ¿Puede doler un estímulo luminoso o gustativo?
- ¿Forma parte del sistema Somatosensorial?
- ¿Es una modalidad propia?

¿Qué es el dolor?



¿Qué es el dolor?



- Dolor/Placer en la esfera de las emociones (“Pasiones del Alma”)
- Constructo Metafísico
- No hay órgano específico
- Da pie a la teoría de la intensidad/patrones
- **No existe un sistema dedicado al procesamiento del dolor.**
- **La percepción es el resultado de la interacción de impulsos en una red no específica**

¿Qué es el dolor?

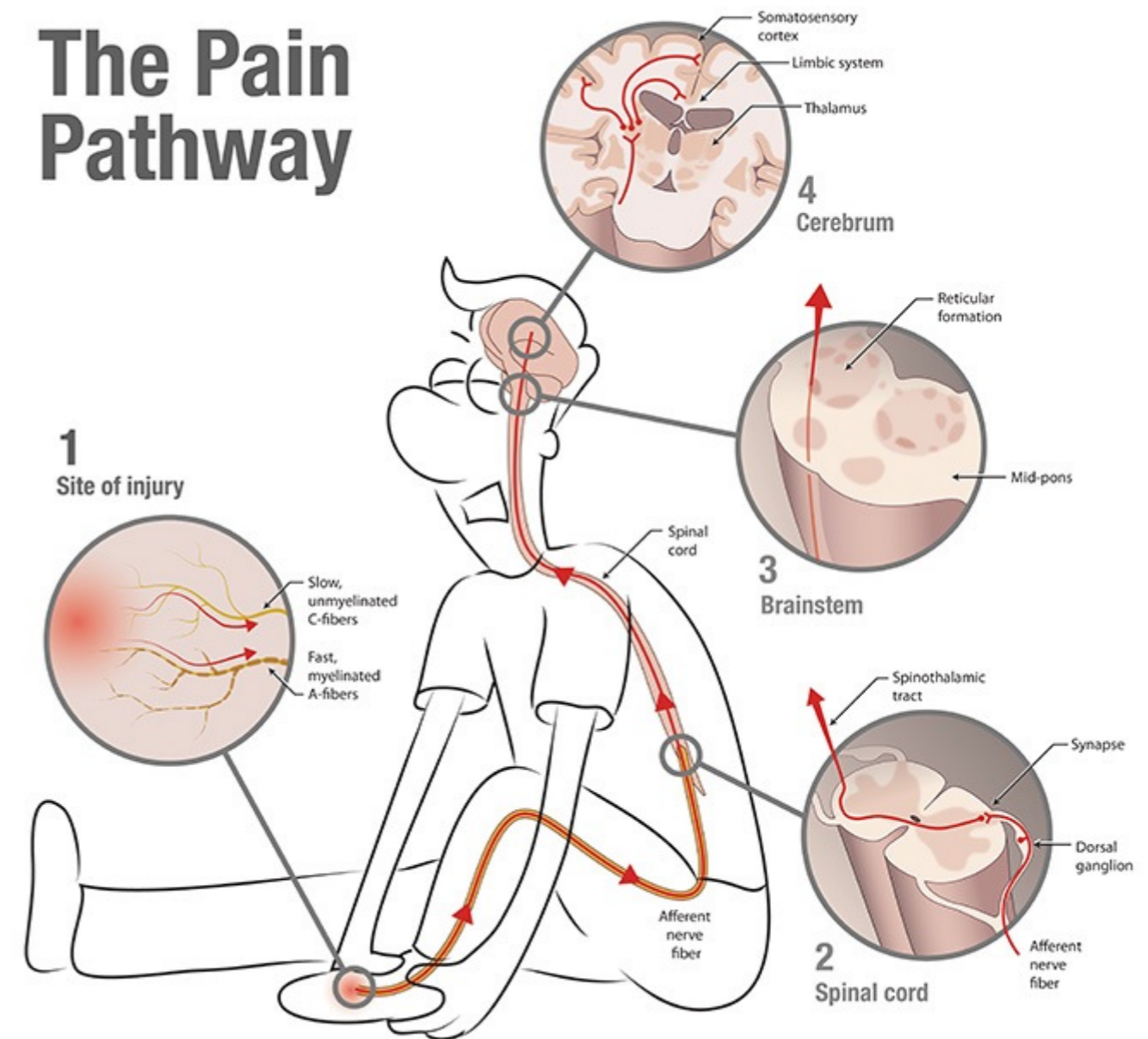
- Rene Descartes publica en 1664[†] el “*Tratado del Hombre*”
- Asimila el hombre a una máquina
- El dolor se transmite por los nervios al Cerebro (no al Corazón)
- Da pie a la Teoría de la Especificidad
- **Supone que cada modalidad sensorial es el resultado de la activación de un sistema específico en el cerebro**



¿Qué es el dolor (en el siglo XXI)?

¿Qué es dolor?

- Es una modalidad sensorial por derecho propio
- Tiene una anatomía y fisiología propias (no compartida)
- Es generada a partir de procesos que ocurren en el Sistema Nervioso (no en el corazón)



¿Qué es dolor?

- Es una modalidad sensorial por derecho propio
- Tiene una anatomía y fisiología propias (no compartida)
- Es generada a partir de procesos que ocurren en el Sistema Nervioso (no en el corazón)



¿Qué es el dolor?

¿Qué es dolor?

- DOLOR: “Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial”
- NOCICEPCIÓN: “El proceso neural que codifica los estímulos nocivos (noxa).”

International Association for the Study of Pain (IASP)

¿Qué es dolor?

El dolor es siempre una experiencia personal que está influenciada en diversos grados por factores biológicos, psicológicos y sociales.

El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no se puede inferir únicamente de la actividad de las neuronas sensoriales.

A través de sus experiencias de vida, los individuos aprenden el concepto de dolor.

Se debe respetar el relato de una persona sobre una experiencia como dolor.

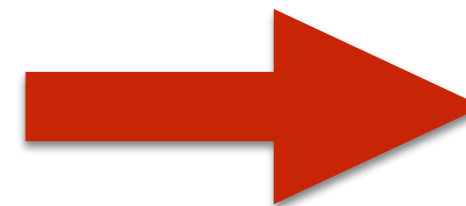
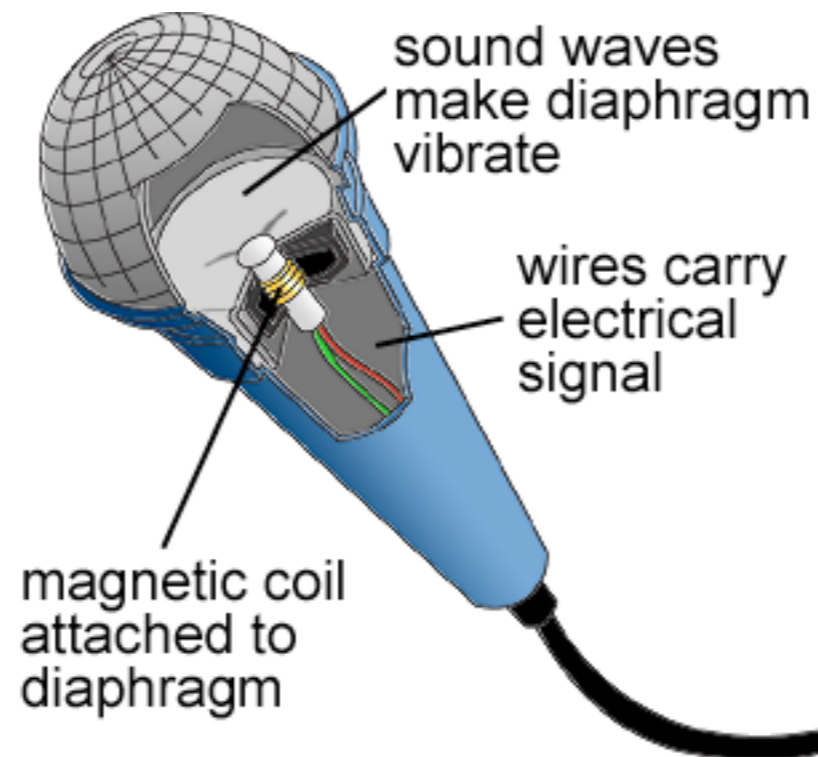
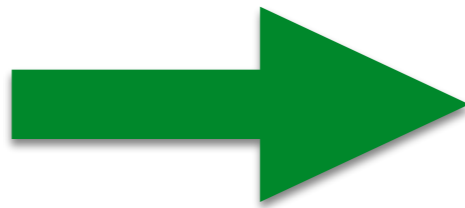
Aunque el dolor suele cumplir una función adaptativa, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar social y psicológico.

La descripción verbal es sólo una de varias conductas para expresar dolor; La incapacidad de comunicarse no niega la posibilidad de que un ser humano o un animal no humano experimente dolor.

Transducción nociceptiva

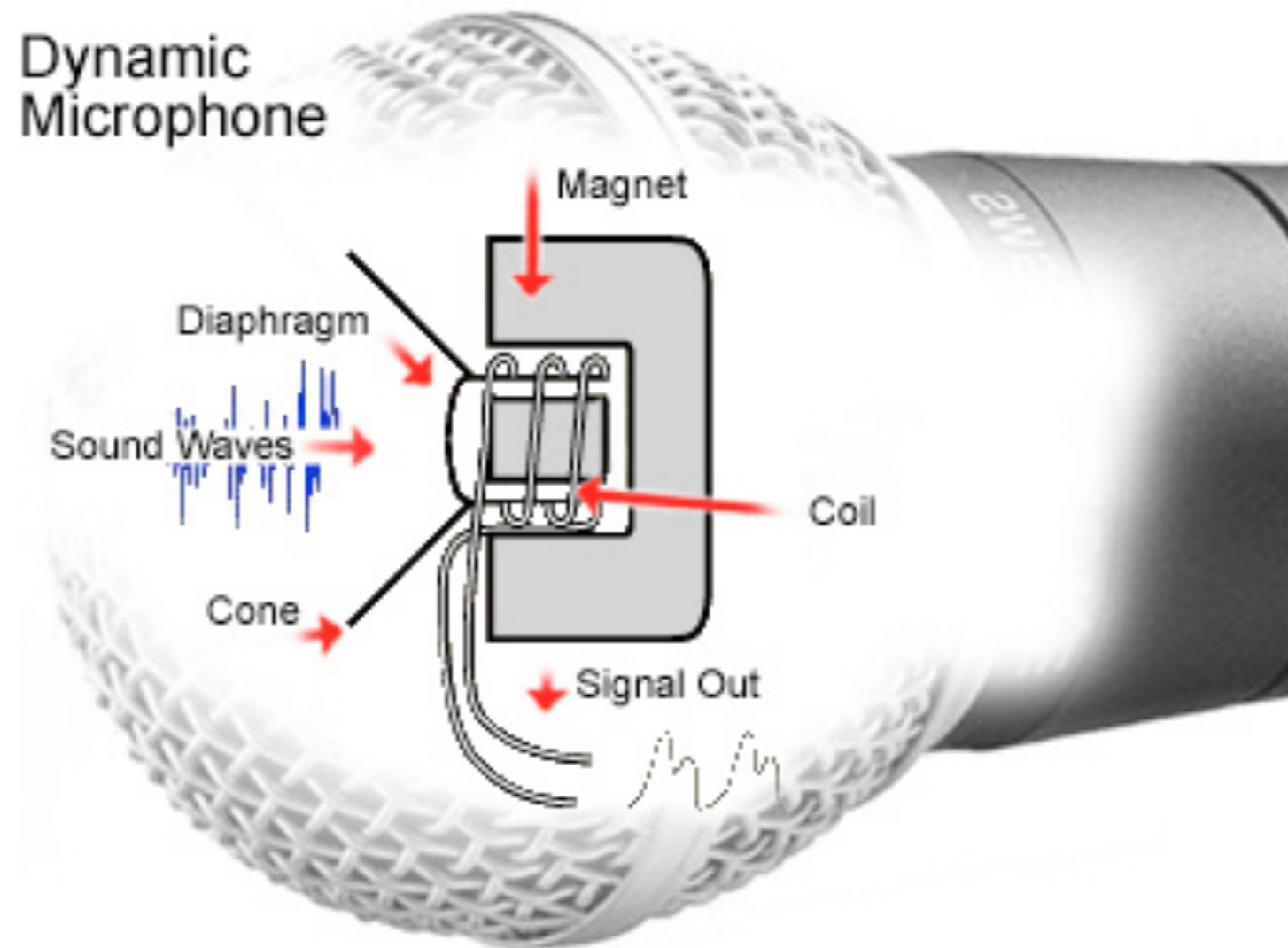
Transducción

Sonido
(presión de aire)



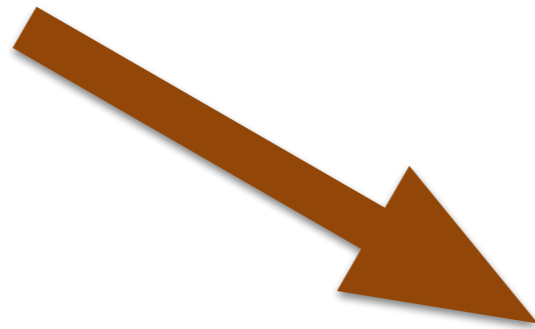
Voltaje

Transducción



Transducción

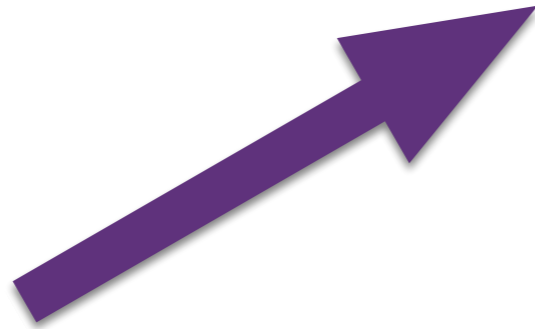
Mecánicos



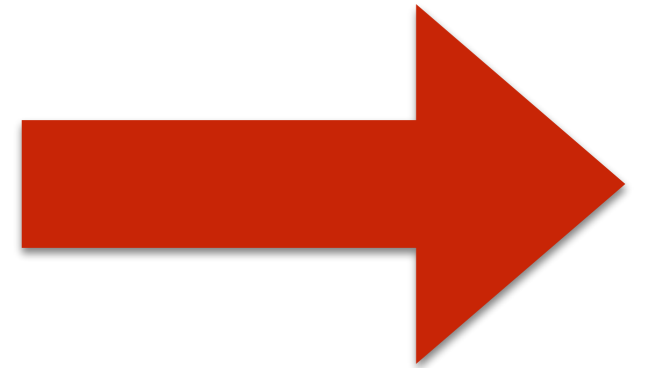
Térmicos



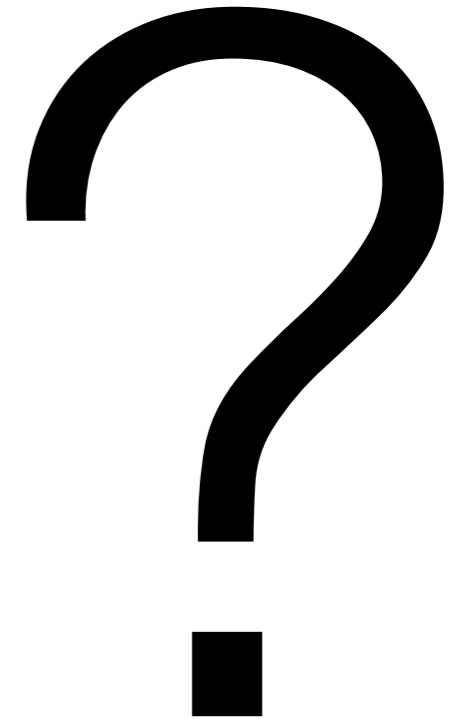
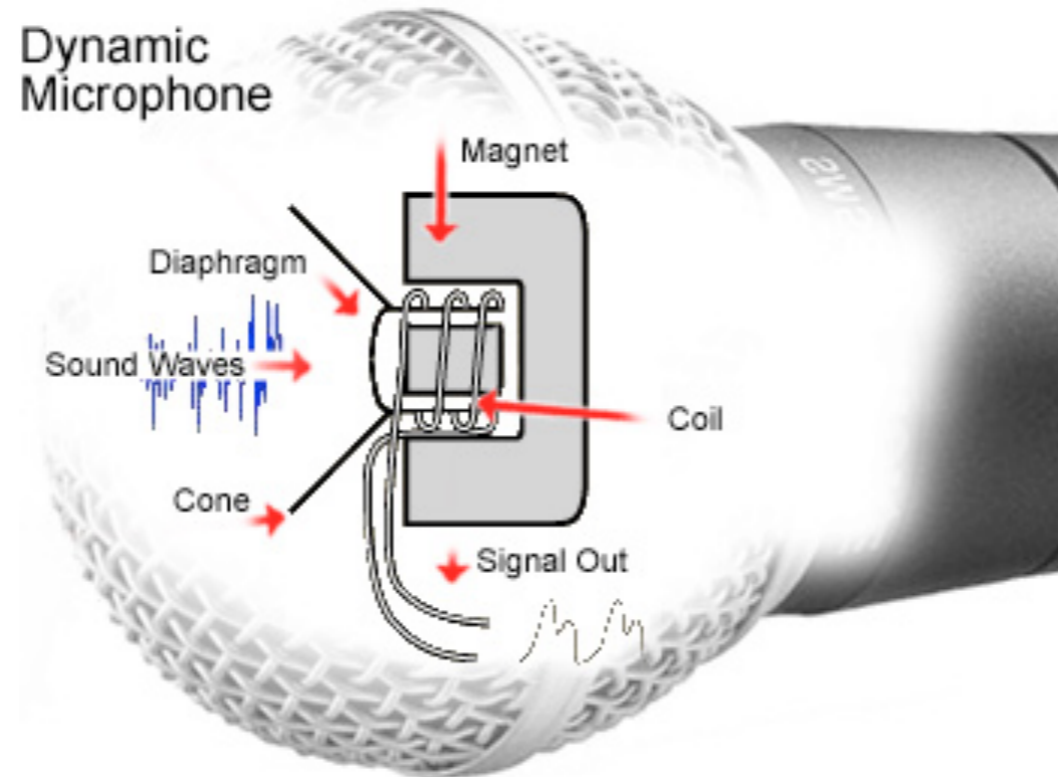
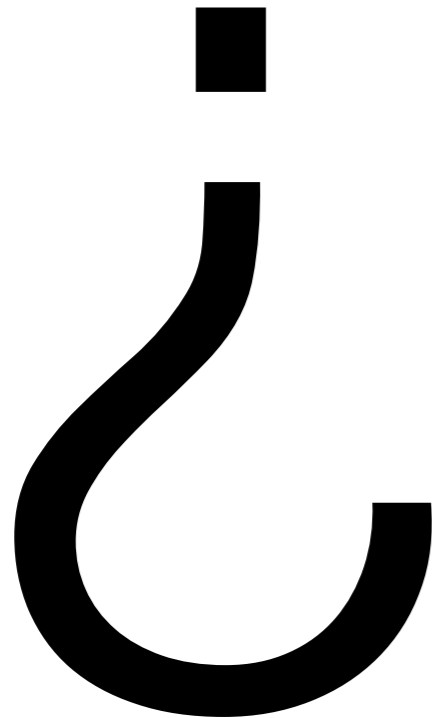
Químicos



**Potenciales
de
Acción**

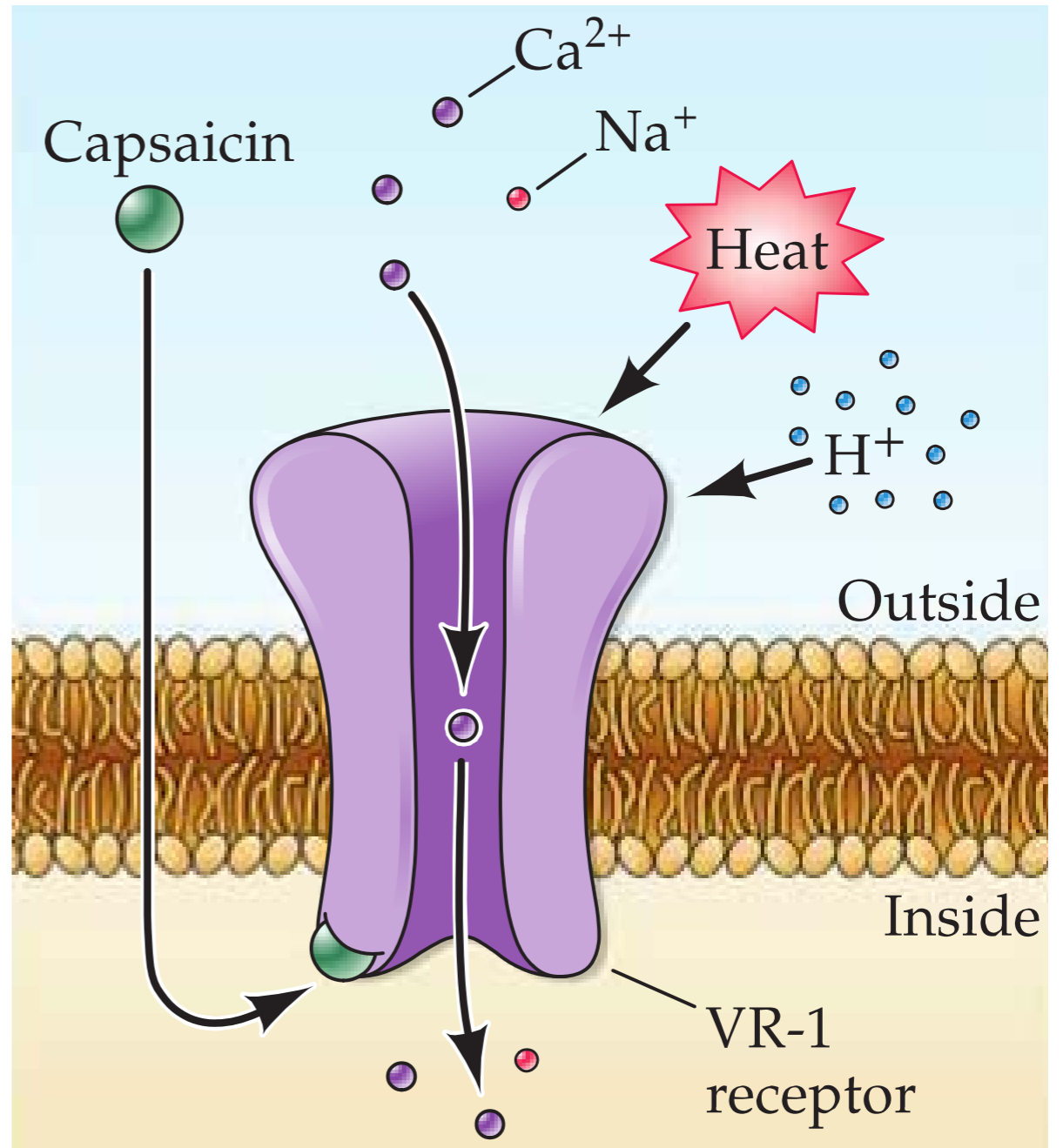


Transducción



Transducción

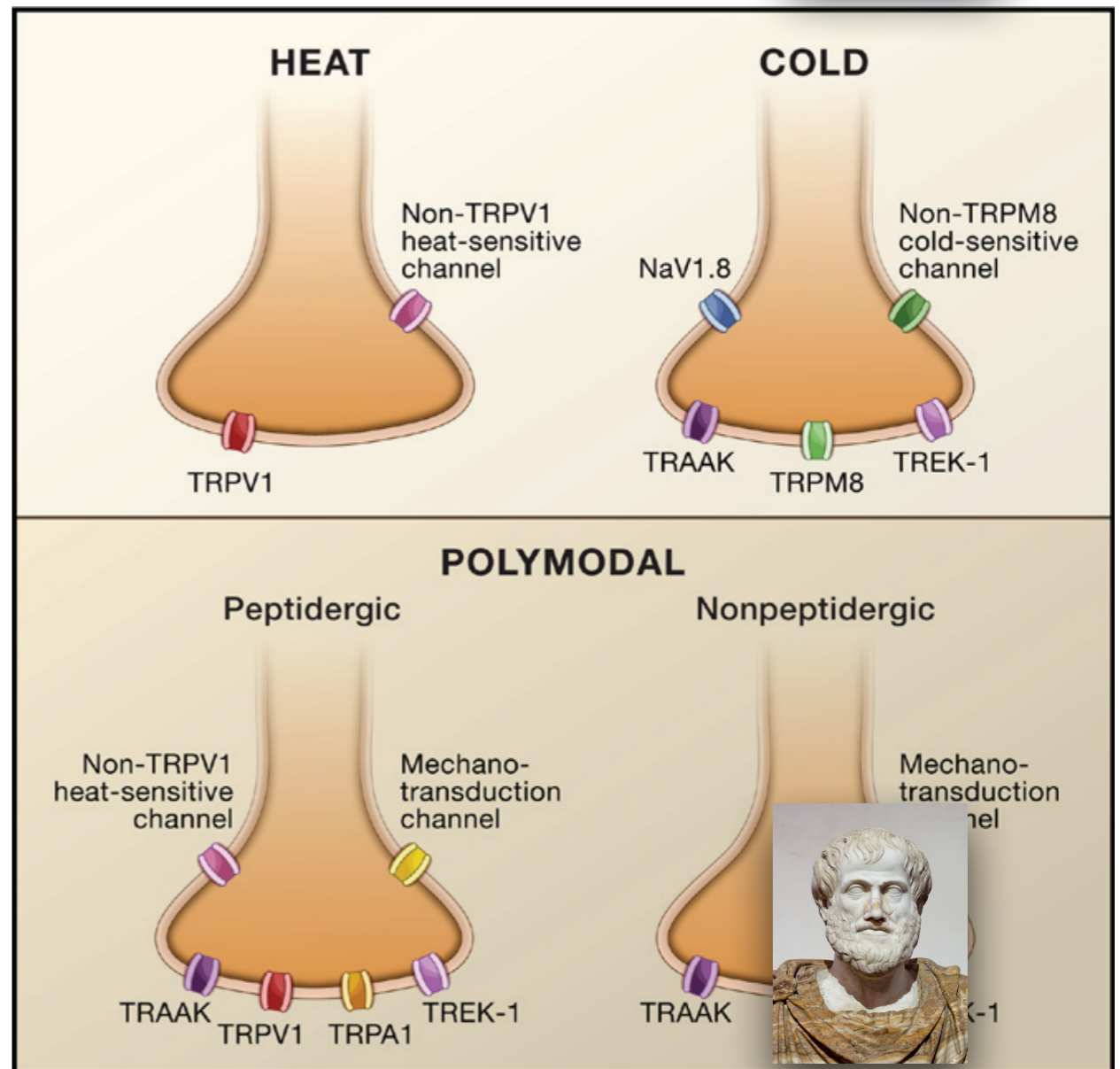
- **Las moléculas transductoras son canales iónicos**
- La familia más grande pertenece a los Transient Receptor Potential (TRP)
- El primero conocido y más estudiado es el TRPV1 o receptor de Capsaicina



Transducción

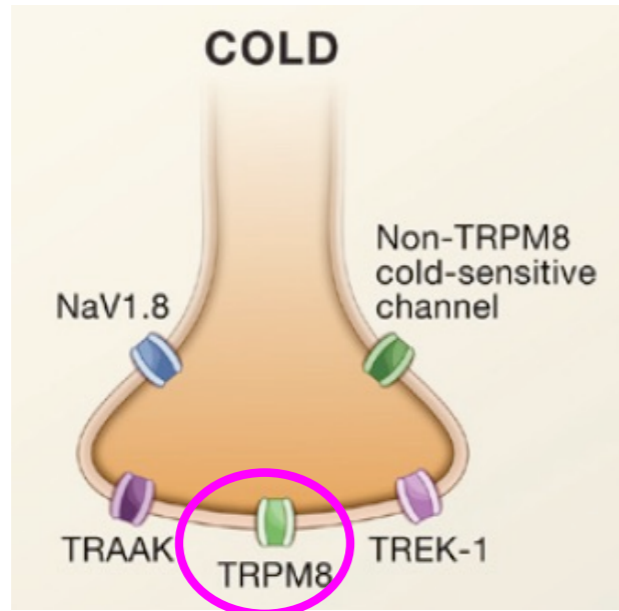


- Las proteínas transductoras no se distribuyen homogéneamente entre los nociceptores
- Existen sub-familias de nociceptores
- Esta agrupación genera **líneas marcadas**

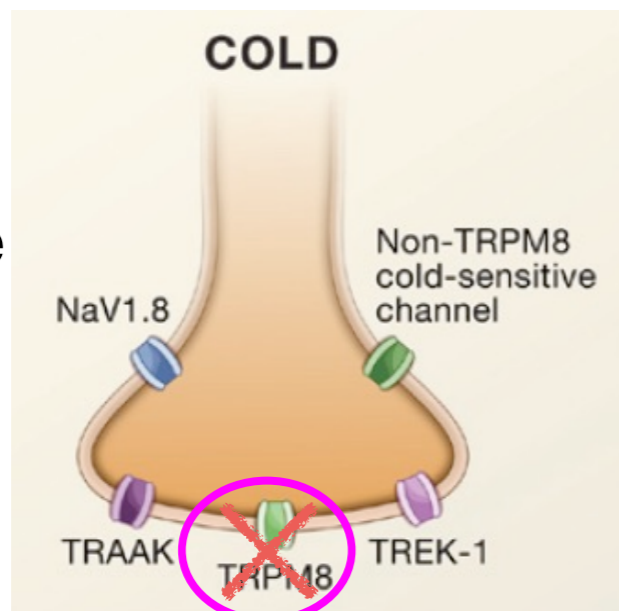


Transducción

Ratón Normal
(*wild-type*)



Ratón Mutante
(*knock-out*
TRPM8^{-/-})



C Fibers

TRPM8^{+/+}



32°C

2°C



TRPM8^{-/-}



32°C

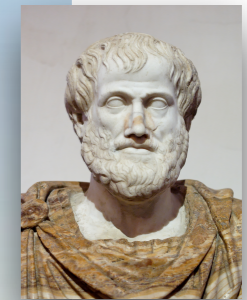
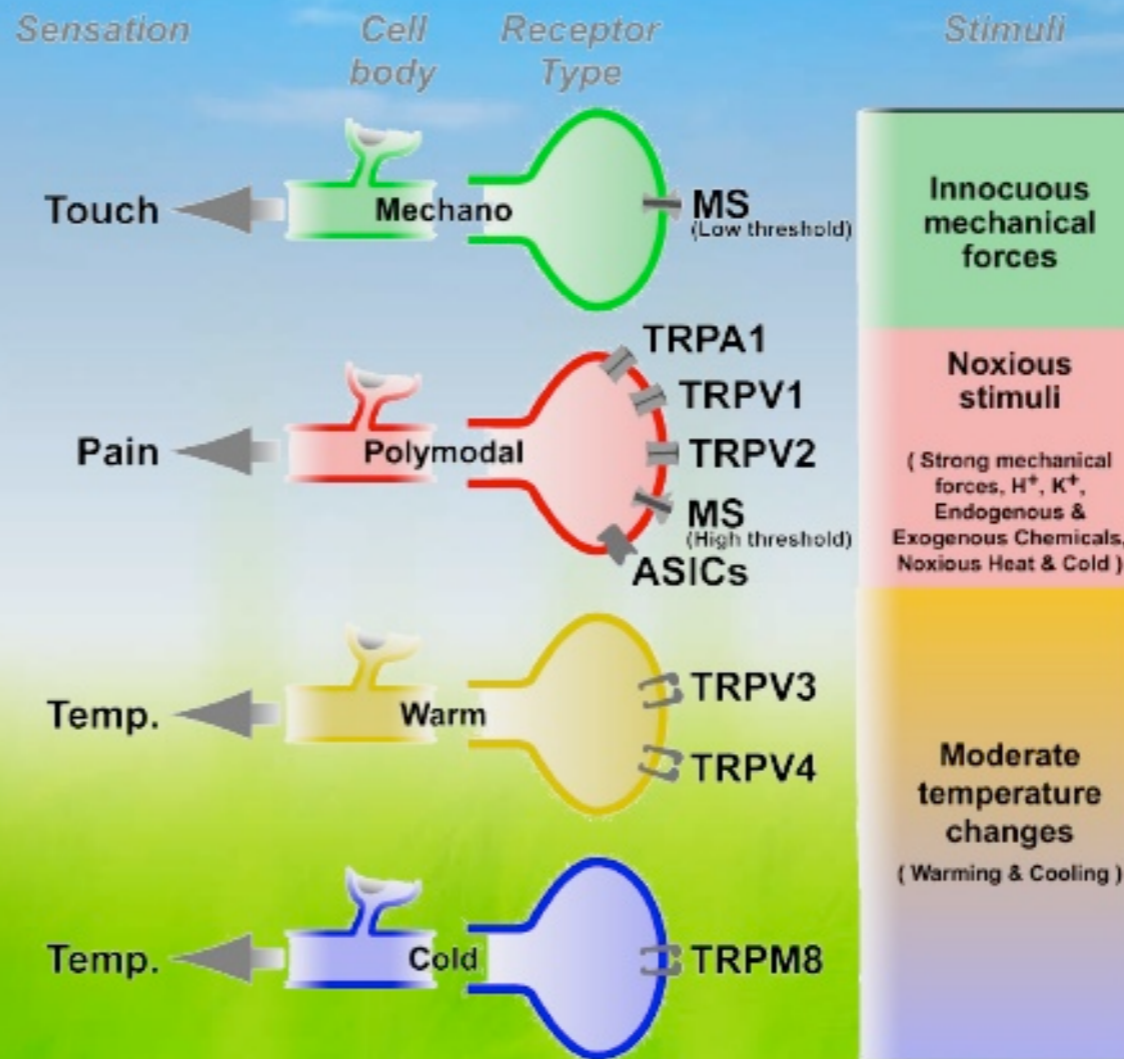
2°C



Transducción

Modality Is Encoded by a Labeled Line Code –

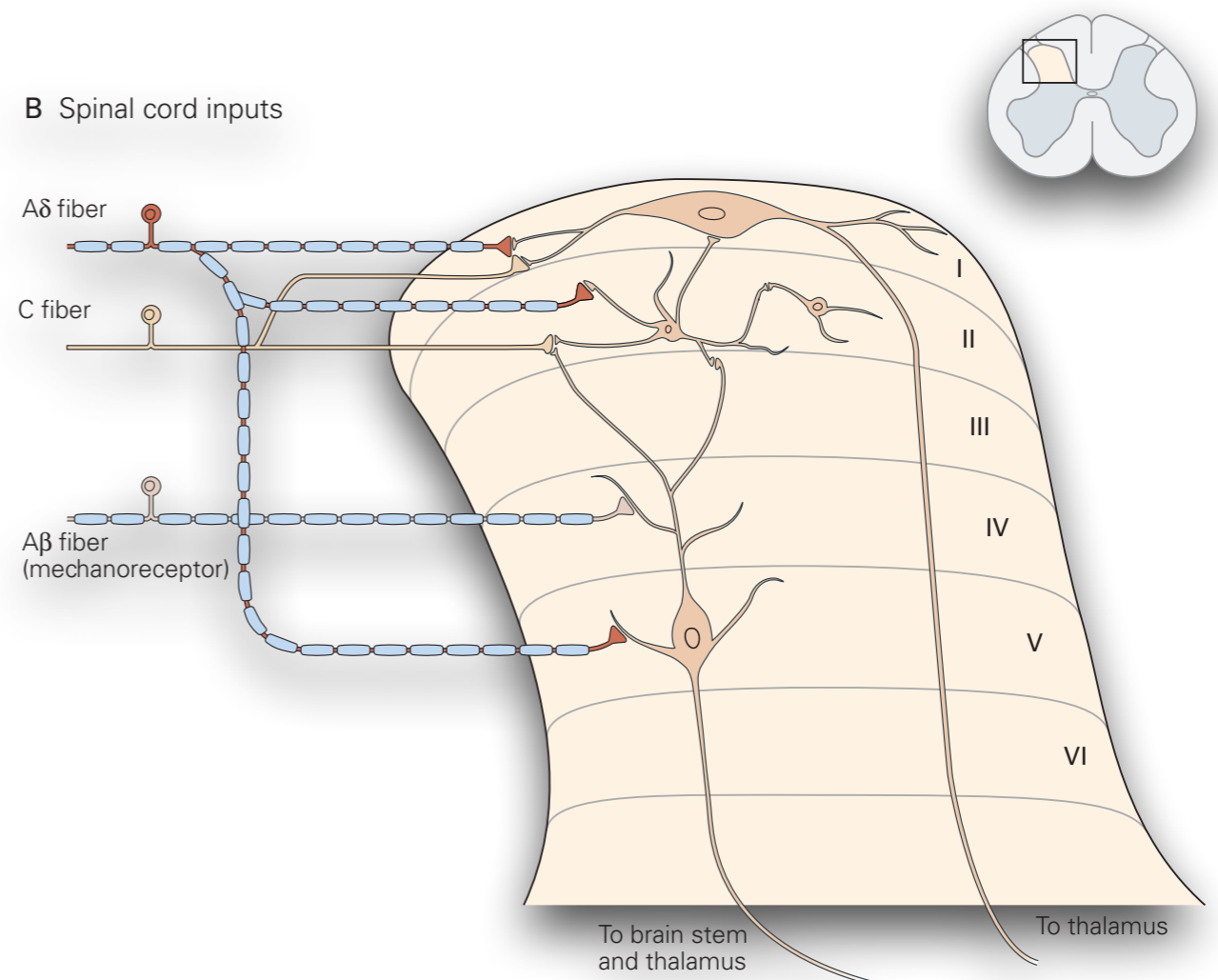
- Stimulus transduction
- Receptor specificity
- Stimulus threshold



Vías nociceptivas

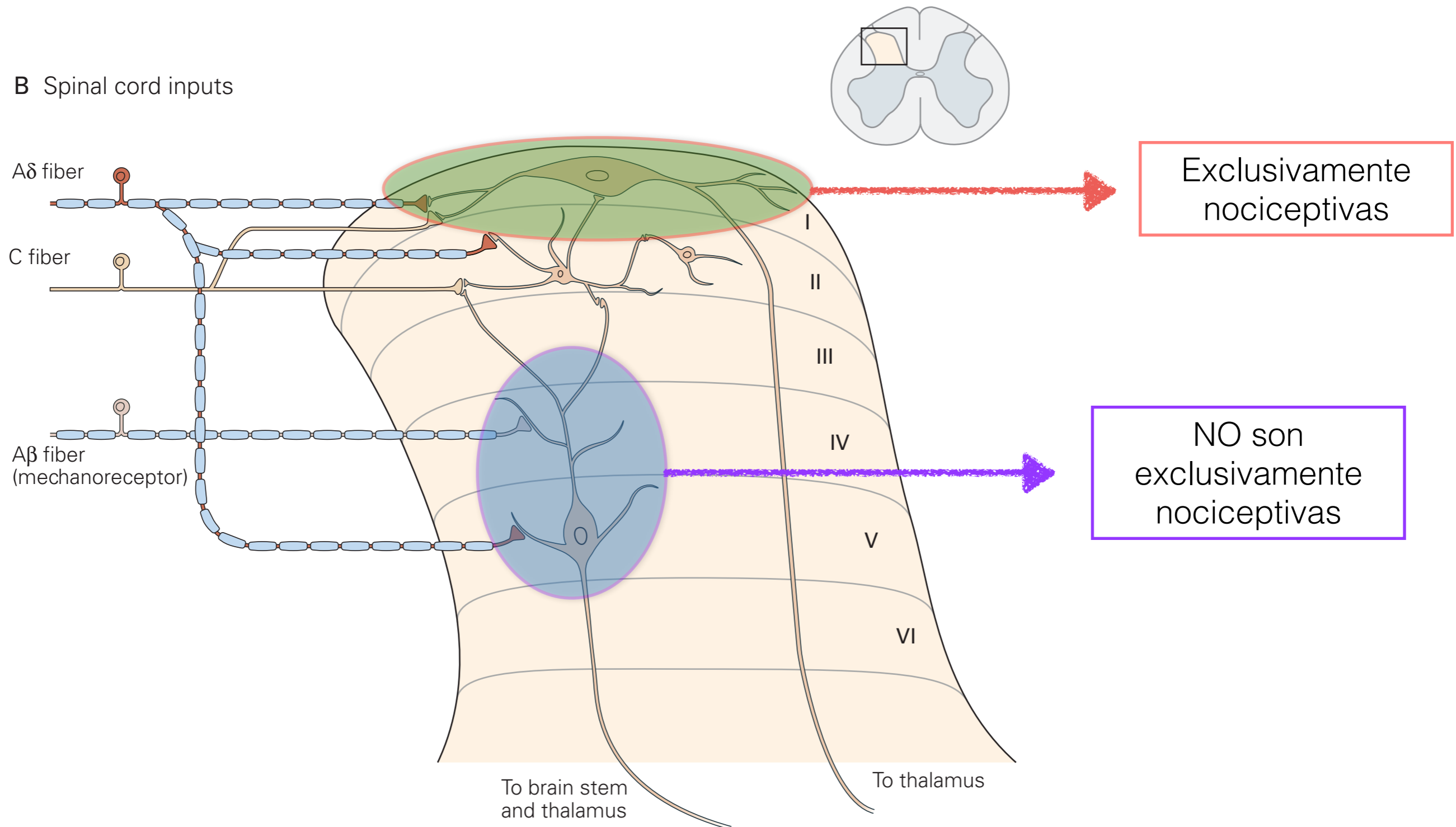
Vías nociceptivas

- Las fibras $A\delta$ y C sinaptan neuronas en capa I, II y V
- $A\beta$ sinaptan neuronas de capa V a través de sus dendritas ubicadas en capa IV
- Capa I y V son neuronas de proyección
- Capa II son interneuronas
- ¿Qué nos dice esto?

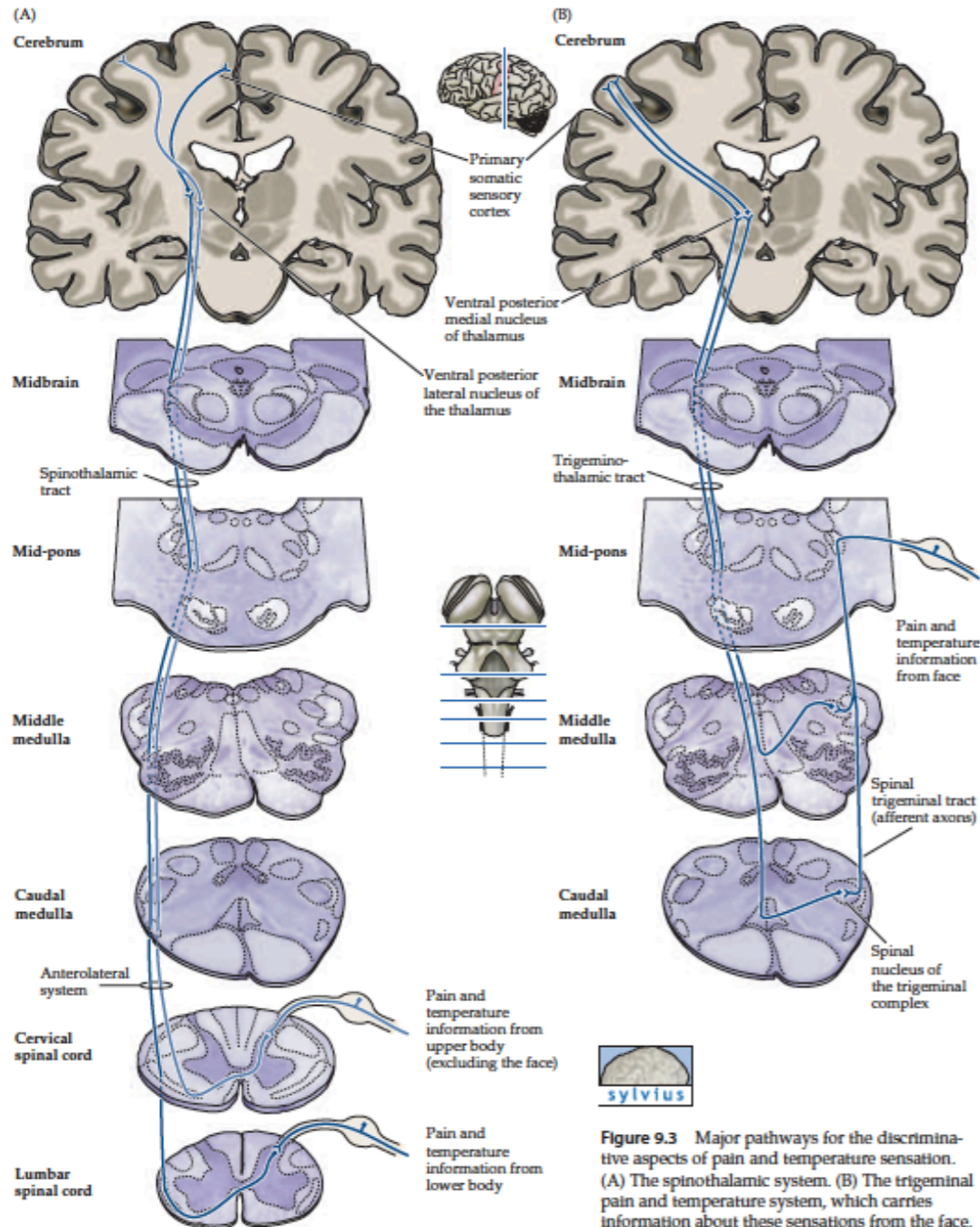


Vías nociceptivas

B Spinal cord inputs



Vías nociceptivas



- Al igual que en la vía SS (cordones posteriores) la segunda neurona **decusa** hacia el contralateral
- Ascende por numerosos tractos hacia diversas regiones
- Los principales tienen sus axones en el **sistema anterolateral** de la médula

Vías nociceptivas

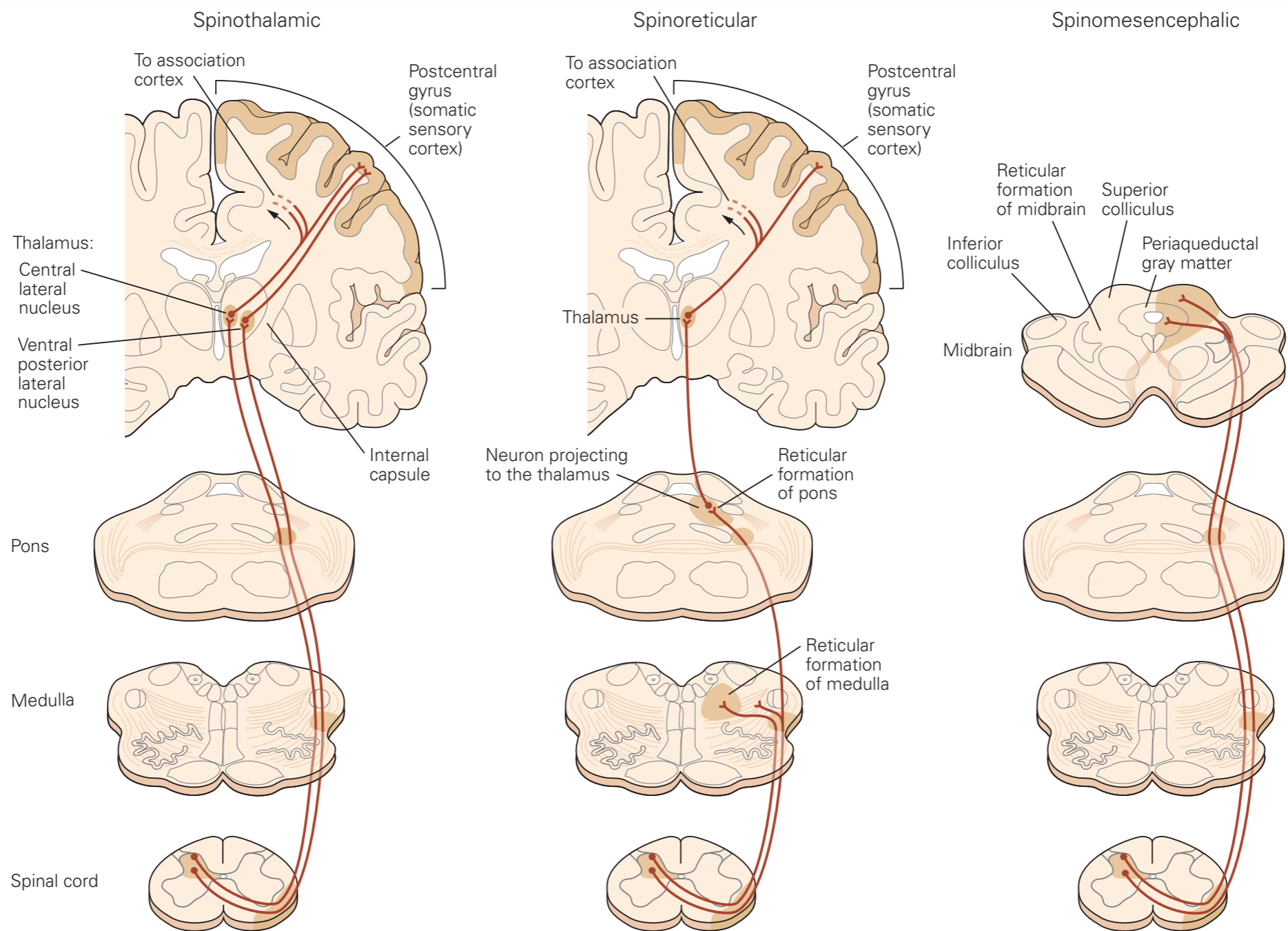
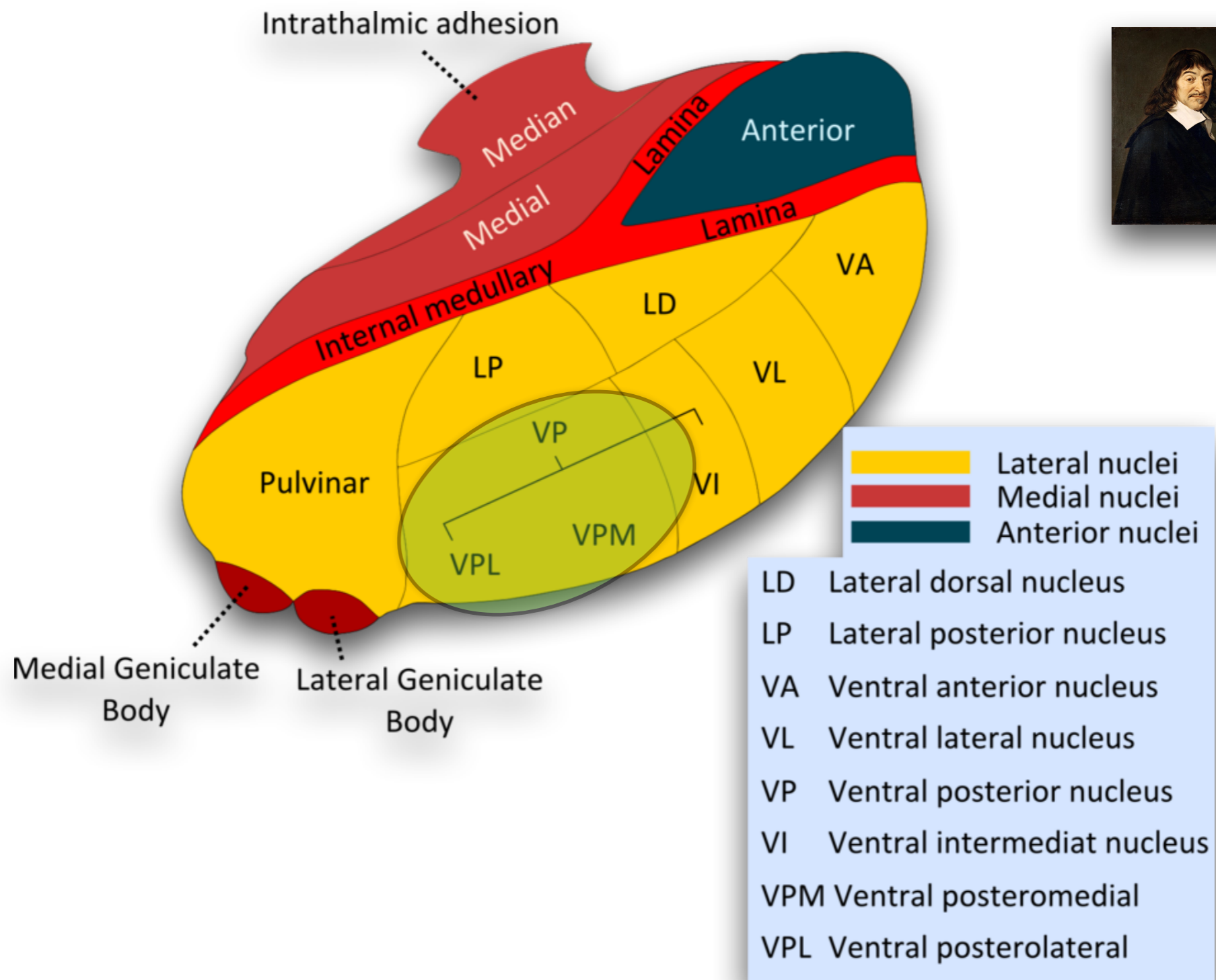


Figure 24-12 Three of the five ascending pathways that transmit nociceptive information from the spinal cord

to higher centers. (Adapted, with permission, from Willis 1985.)

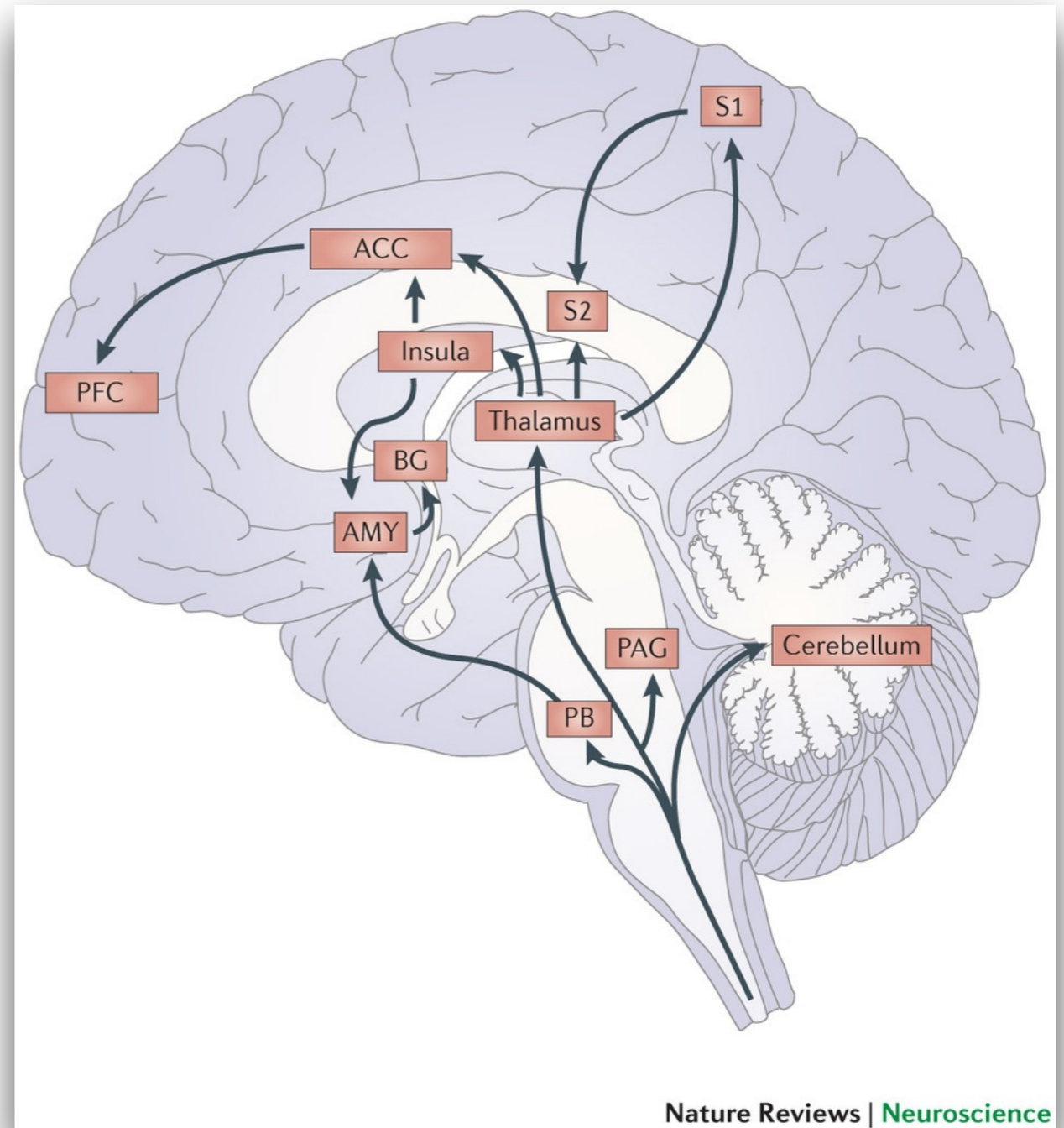
Vías nociceptivas



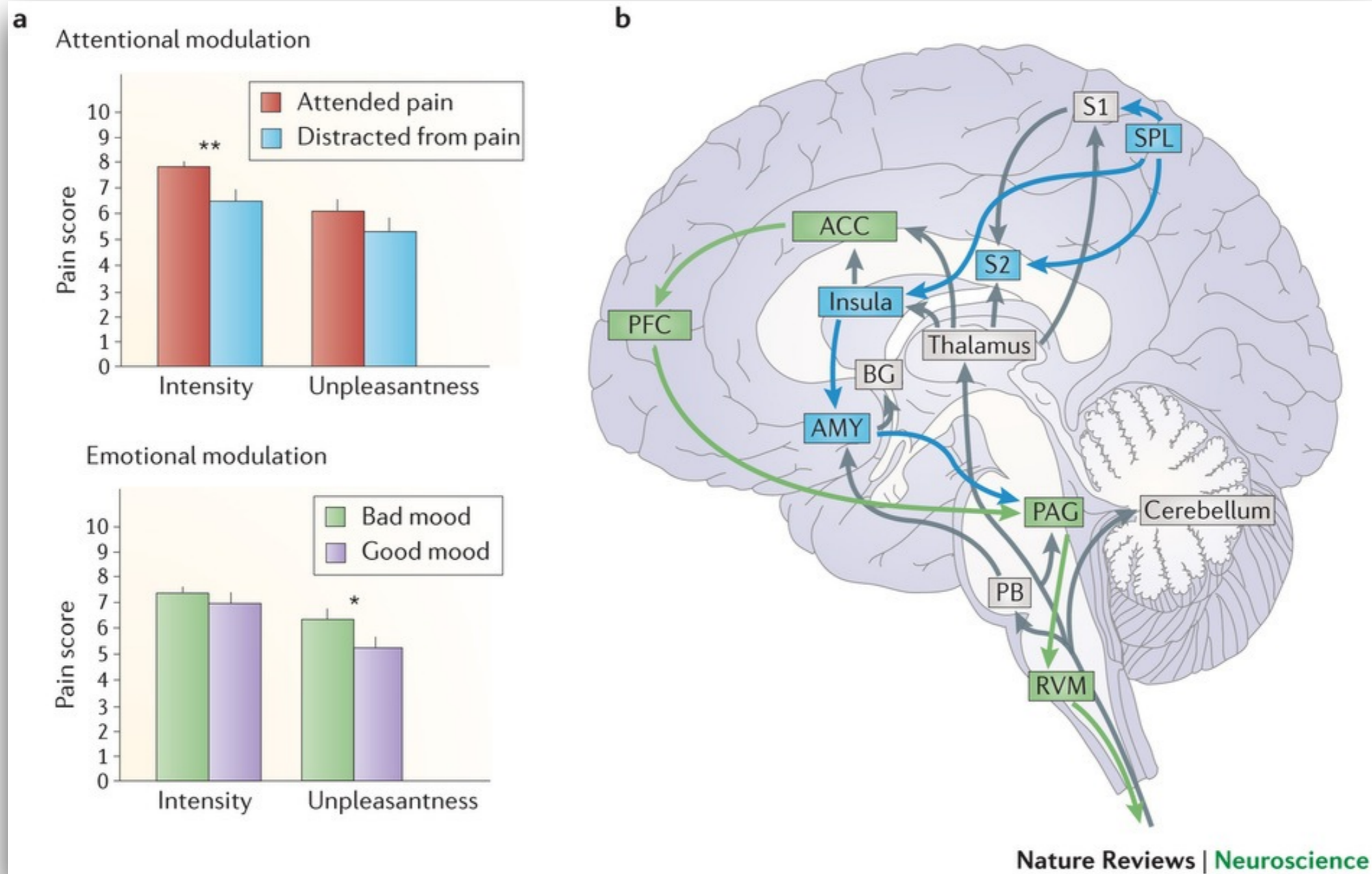
Regiones corticales
involucradas en la
percepción del dolor

Corteza y dolor

- A diferencia de otras modalidades, NO existe la corteza “nociceptiva primaria”
- La percepción del dolor se asocia con la actividad de muchas áreas corticales
- Esta diversidad es la base de la multidimensionalidad del dolor:
 - Perceptual
 - Emocional
 - Cognitiva



Corteza y dolor



Corteza y dolor

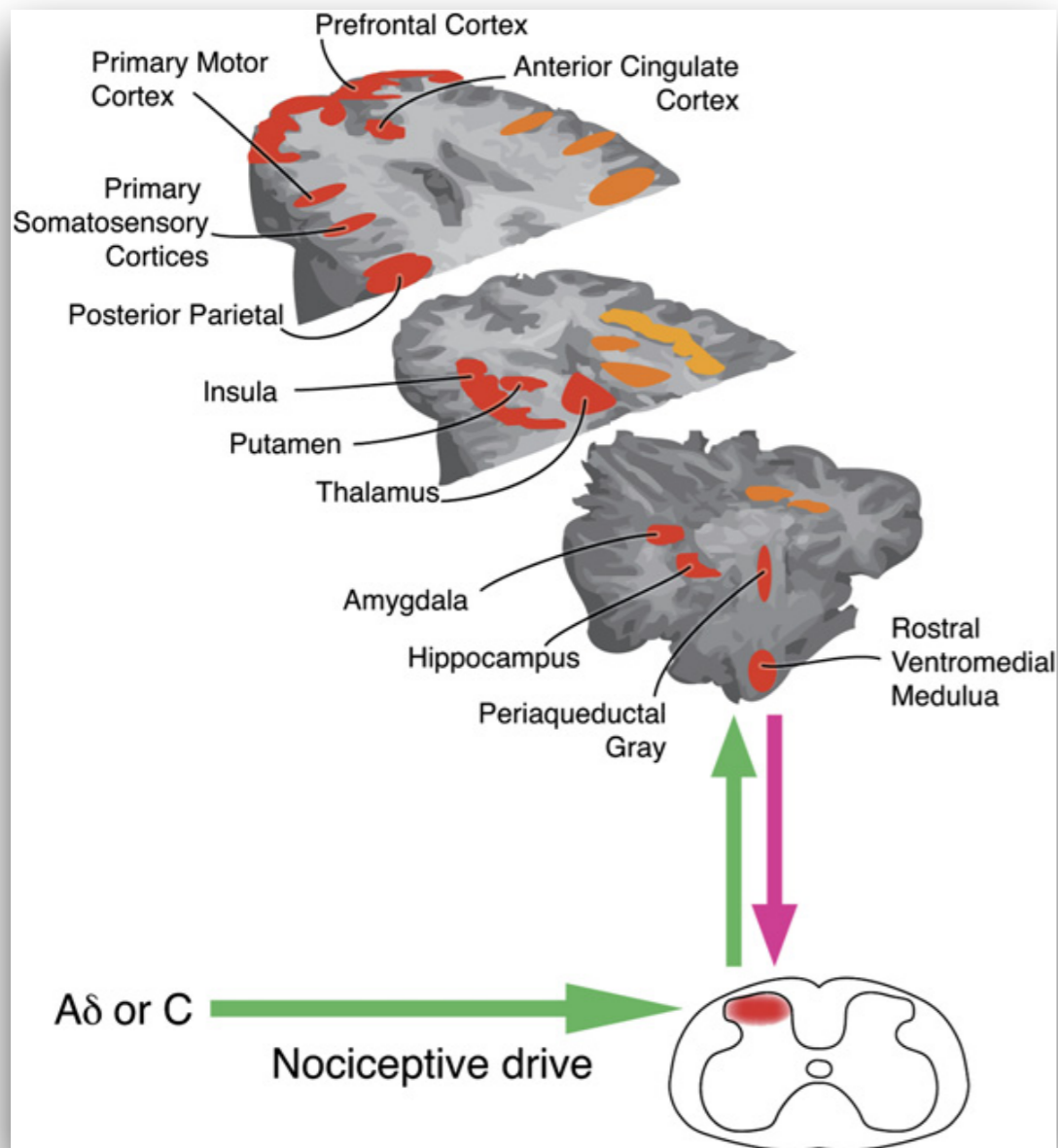


Figure 2. Neuroanatomy of Pain Processing

Main brain regions that activate during a painful experience, highlighted as bilaterally active but with increased activation on the contralateral hemisphere (orange).

- Típicas:
 - S1 y S2
 - Cingulada anterior
 - Insula
- Además
 - Amígdala
 - Prefrontal
 - Hipocampo
 - Cerebelo
- **Pain Matrix**



Sensibilización

Adaptación

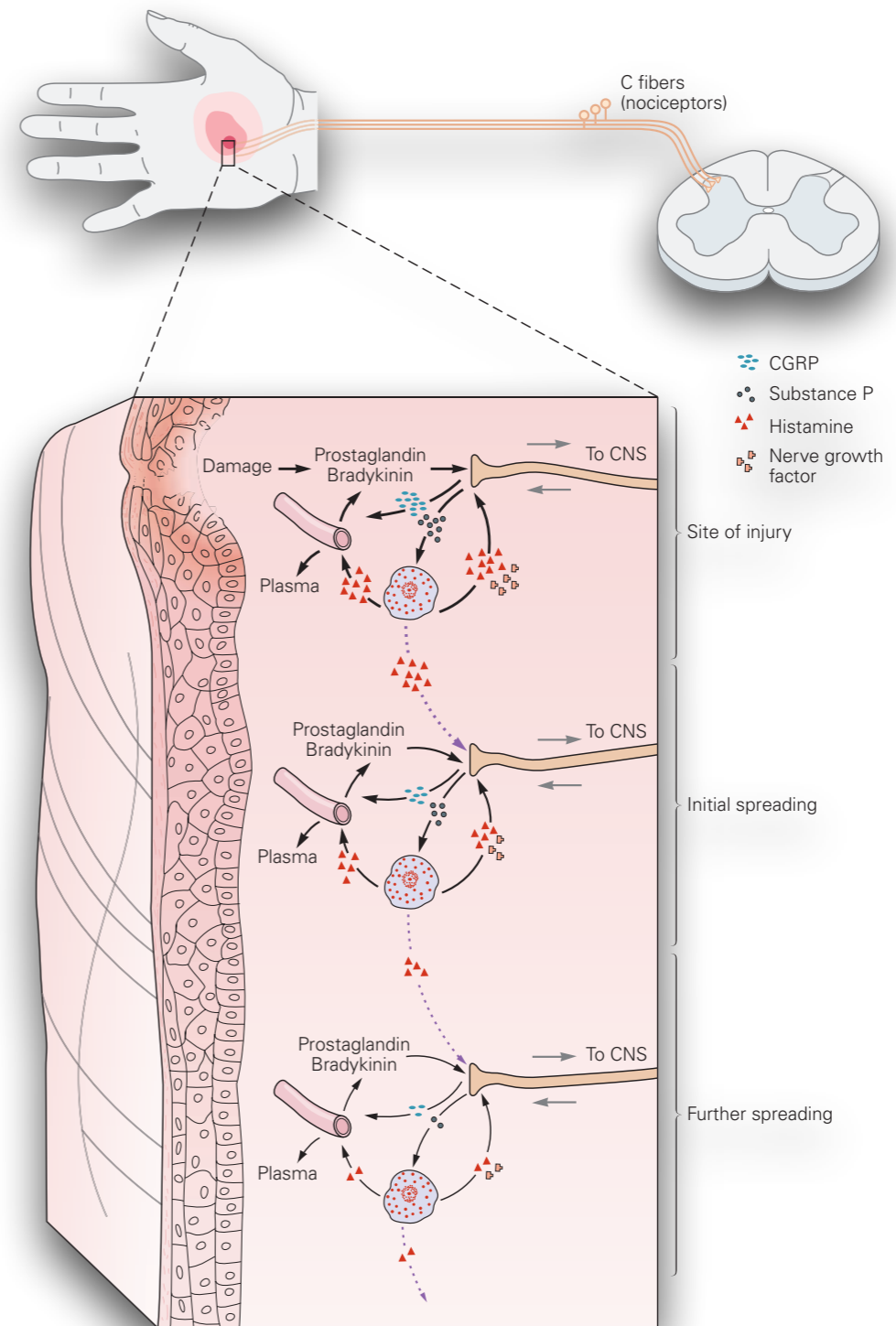


Sensibilización

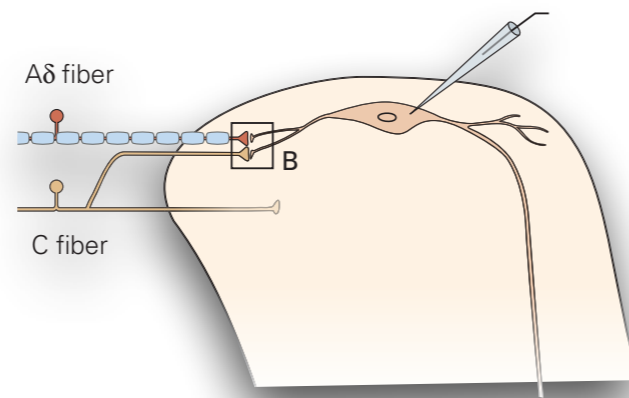


Sensibilización

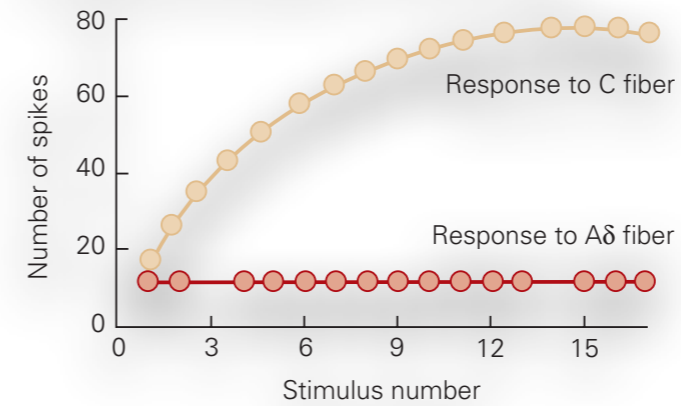
- “Aumento de la respuesta de las neuronas nociceptivas a sus inputs normales y/o aparición de respuesta frente a estímulos normalmente subumbrales” (IASP)
- **Ocurre a todo nivel en las regiones/estructuras relacionadas con la nocicepción**
- Es la responsable de fenómenos como alodinia e hiperalgesia



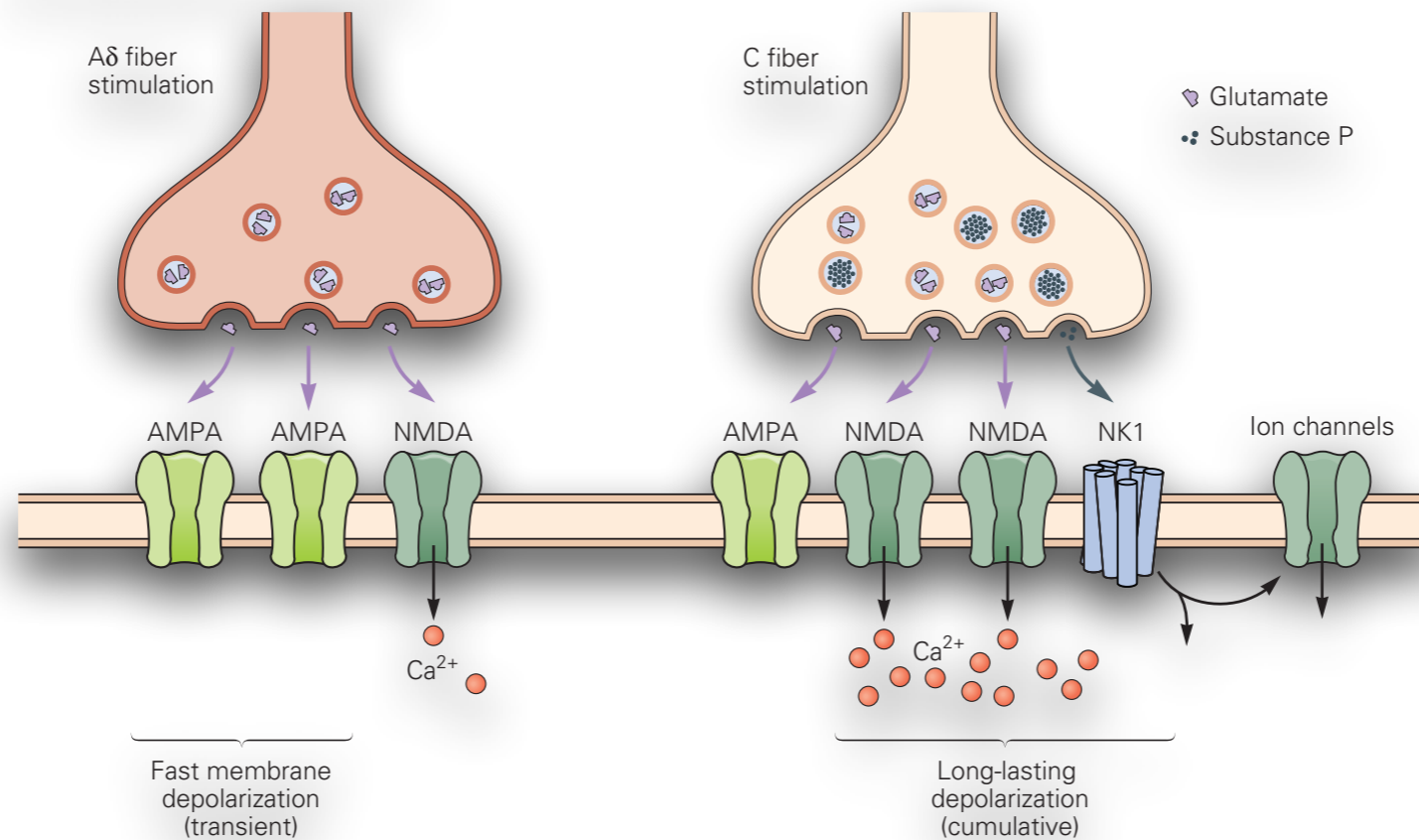
Sensibilización



A Repetitive stimulation of C and A fibers

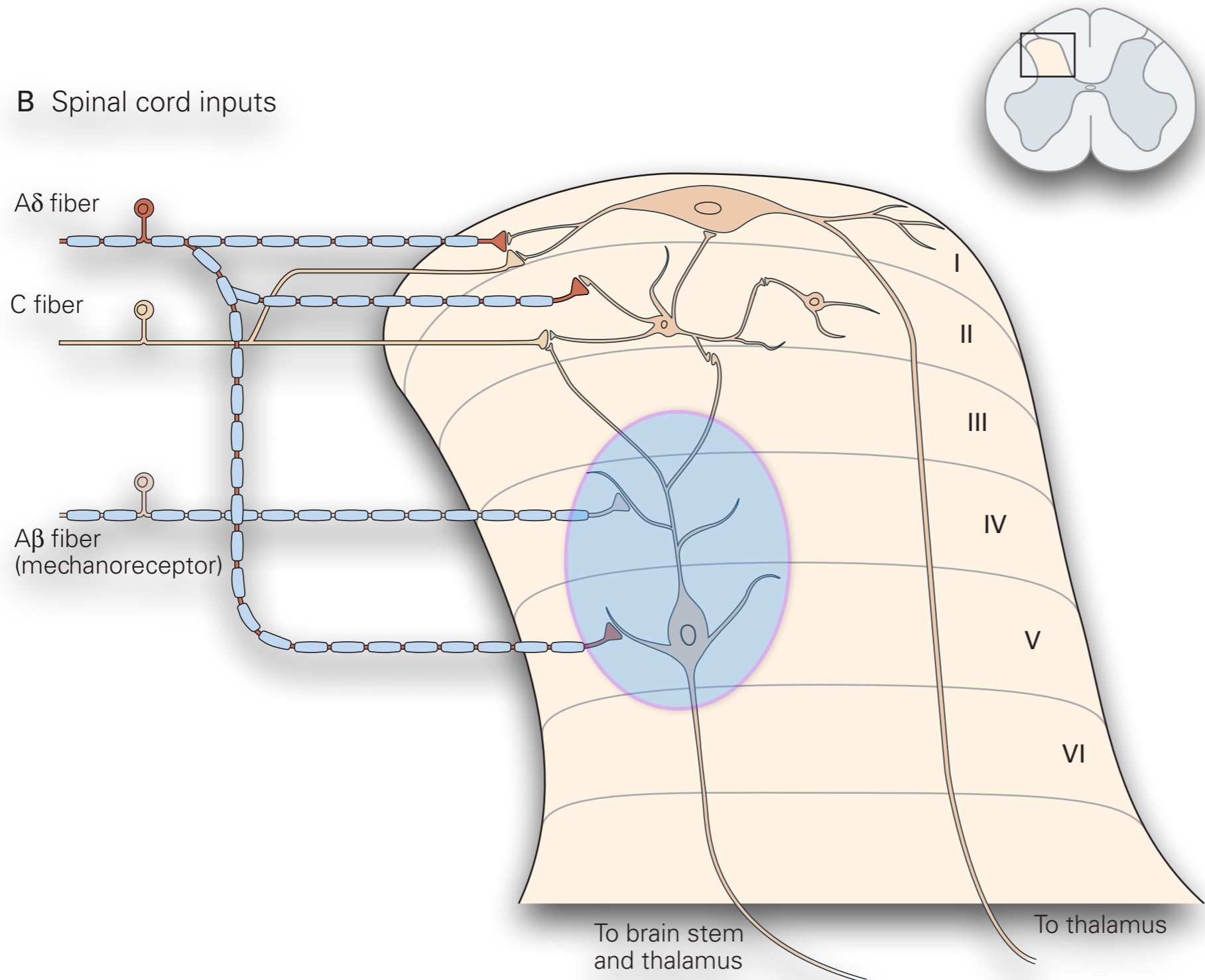


B Enhancement of excitability

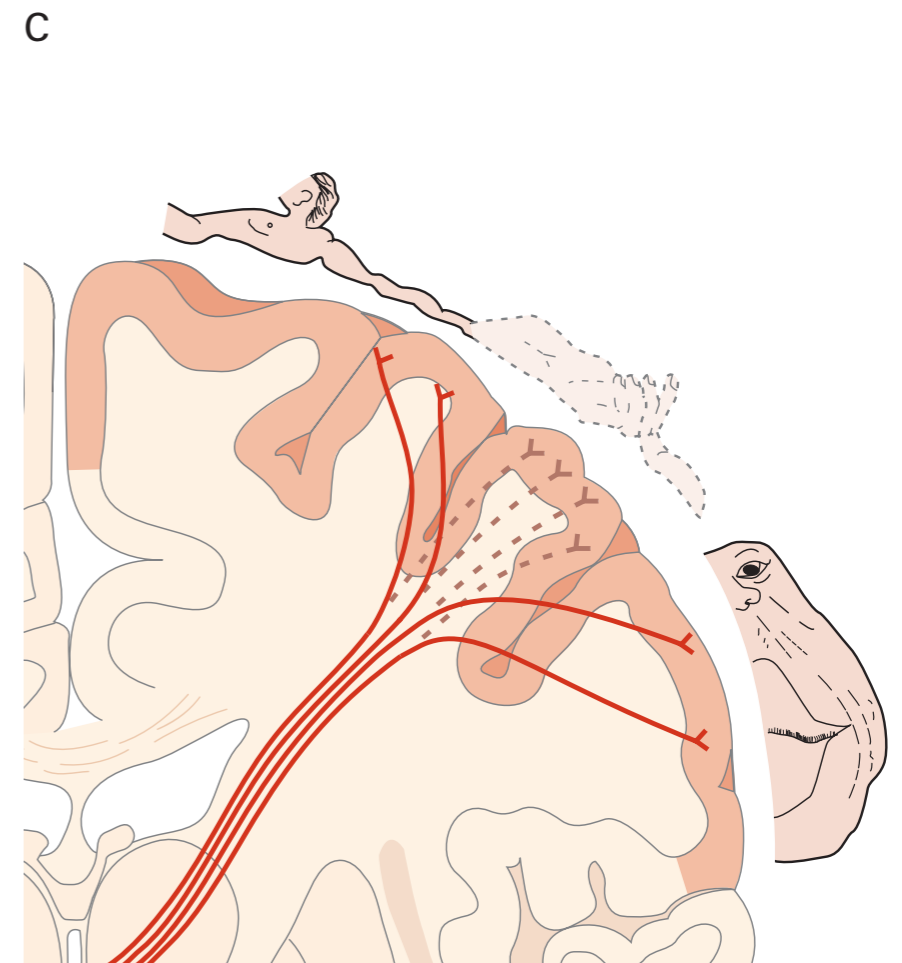
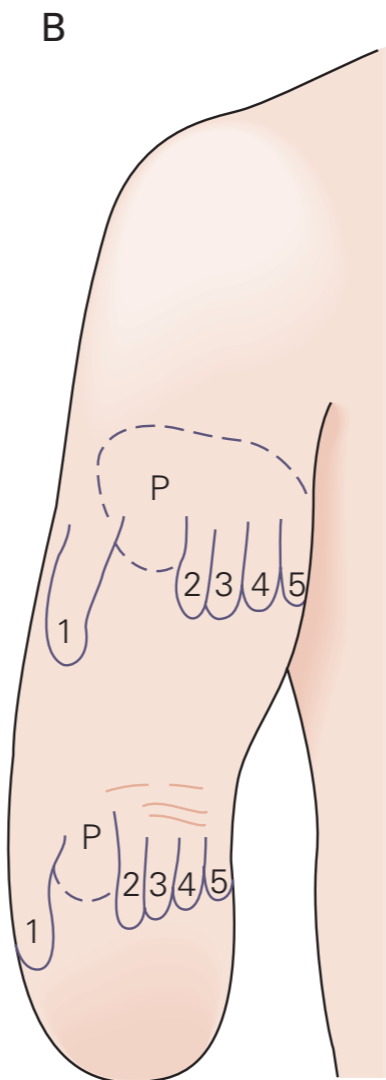
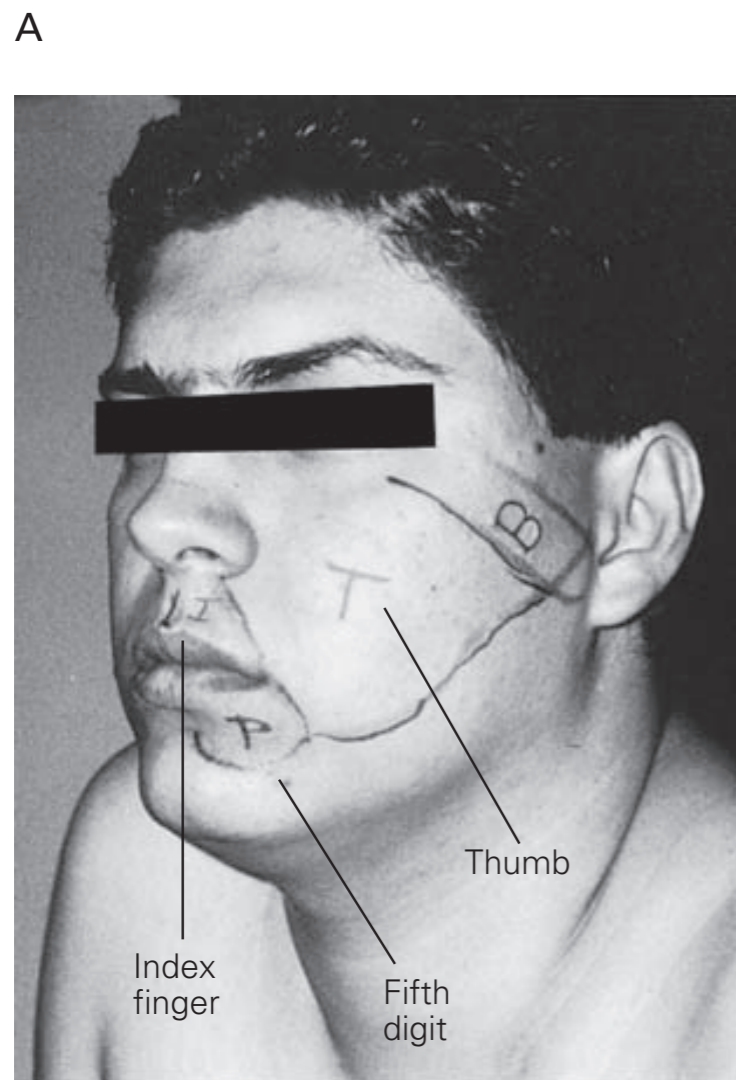


Sensibilización

B Spinal cord inputs

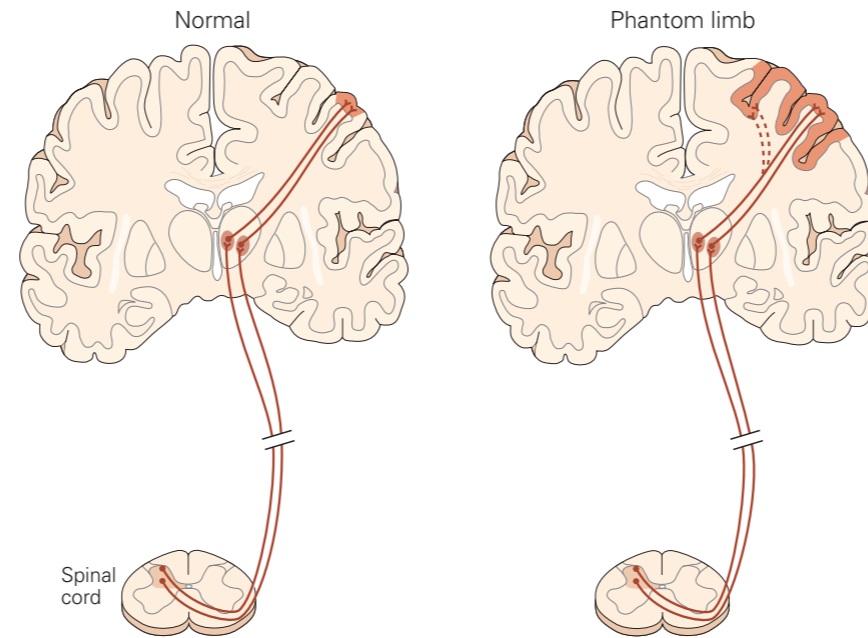


Sensibilización

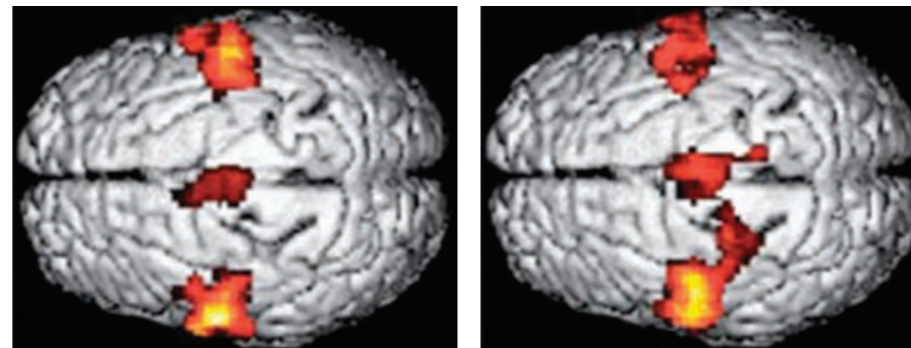
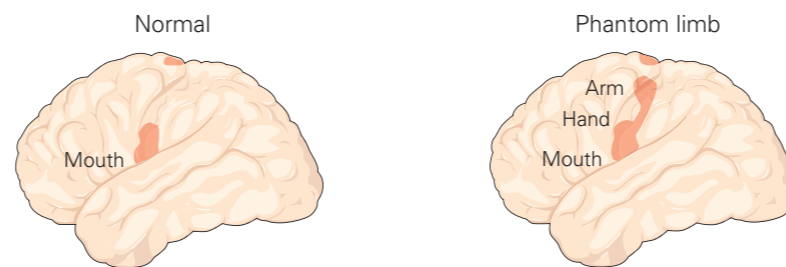


Sensibilización

A Cortical representation of ascending spinal input



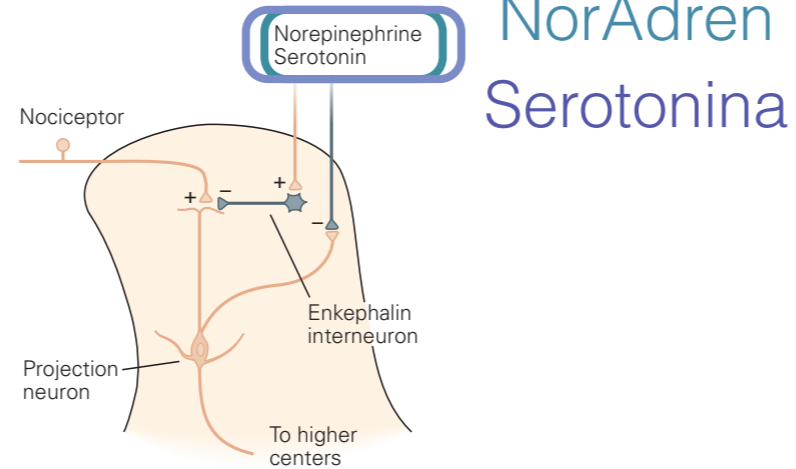
B Regions of cortex active during lip pursing task



Mecanismos endógenos de analgesia

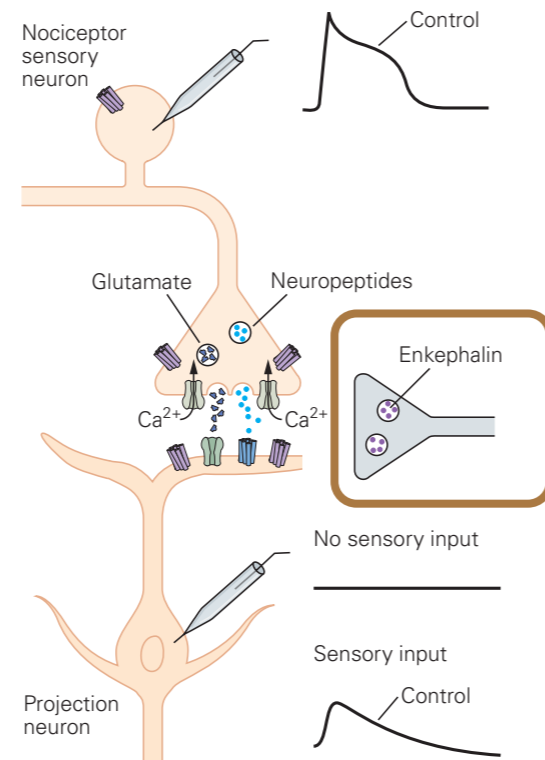
Analgesia

A Nociceptor circuitry in the dorsal horn

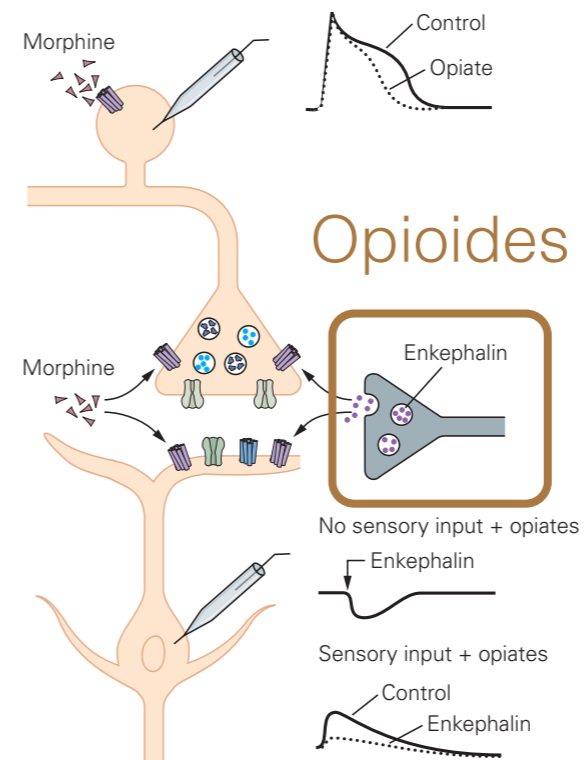


B Effects of opiates and opioids on nociceptor signal transmission

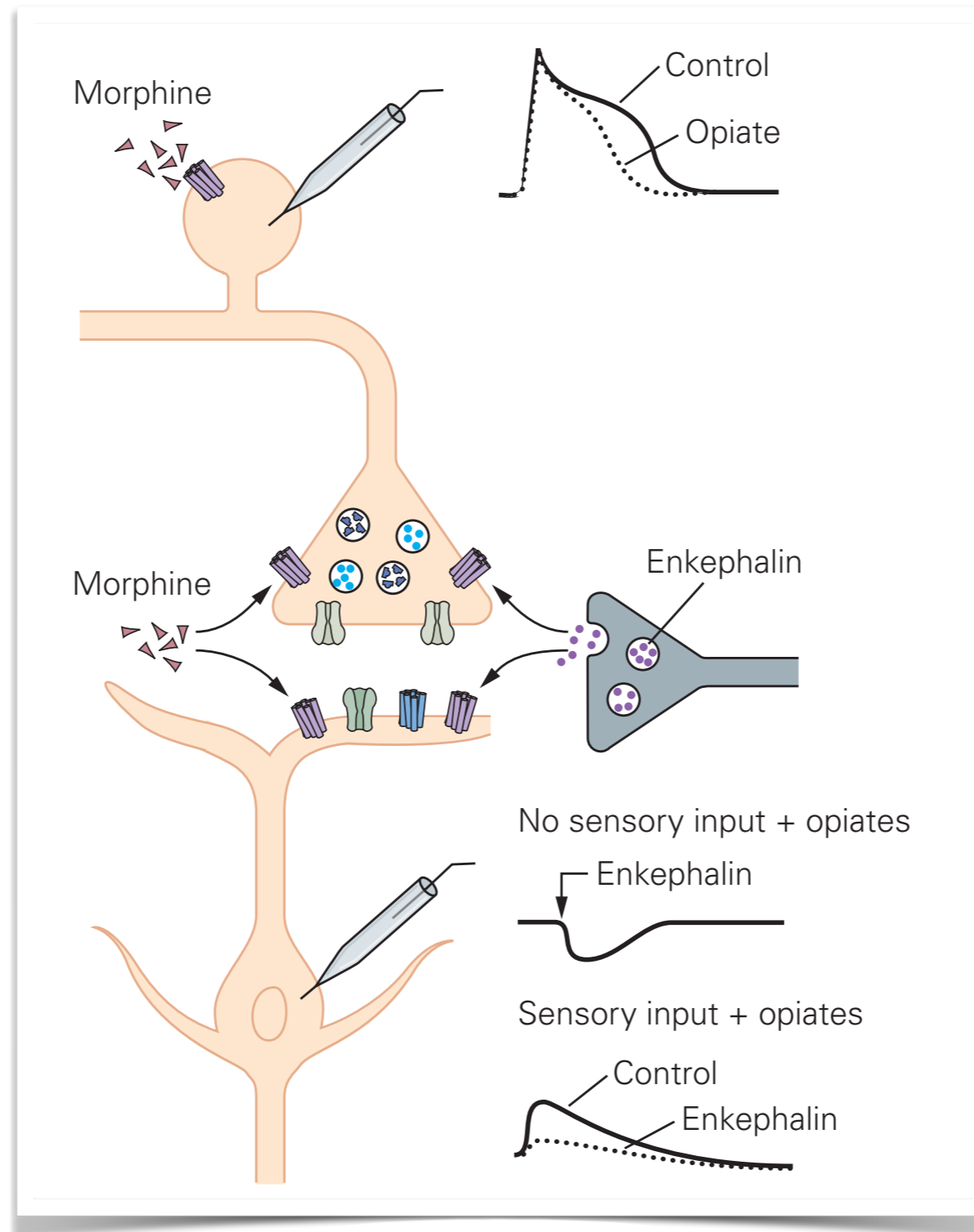
1 Sensory input alone



2 Sensory input + opiates/opioids



Analgesia



Analgesia

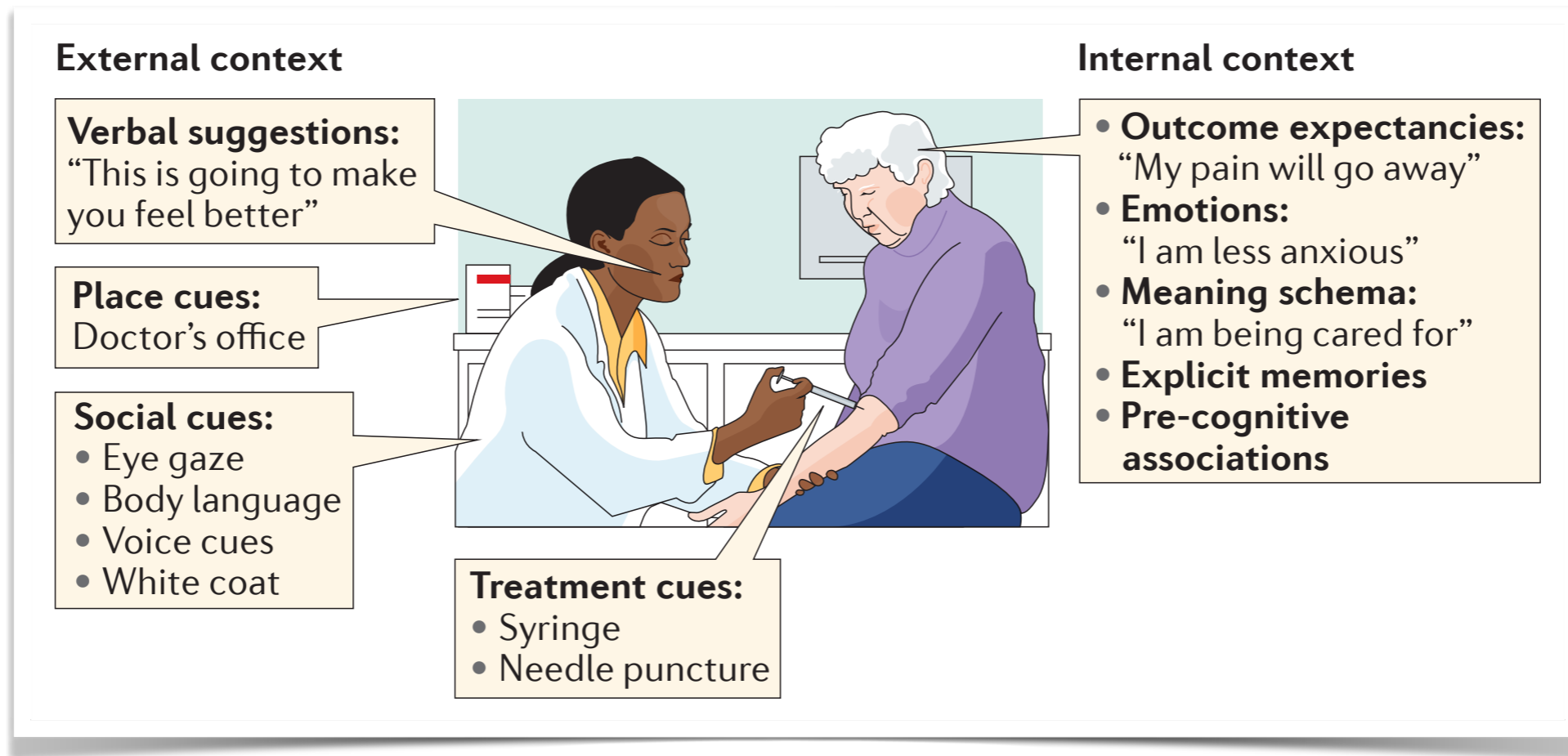
- El organismo tiene mecanismos endógenos de control del dolor
- Los núcleos principales están en el tronco encefálico:
 - Sustancia gris periacueductal
 - Nucleo del rafe magno
 - Formación reticular
- Están mediados por NT de la familia de los opioides

Placebo

Placebo

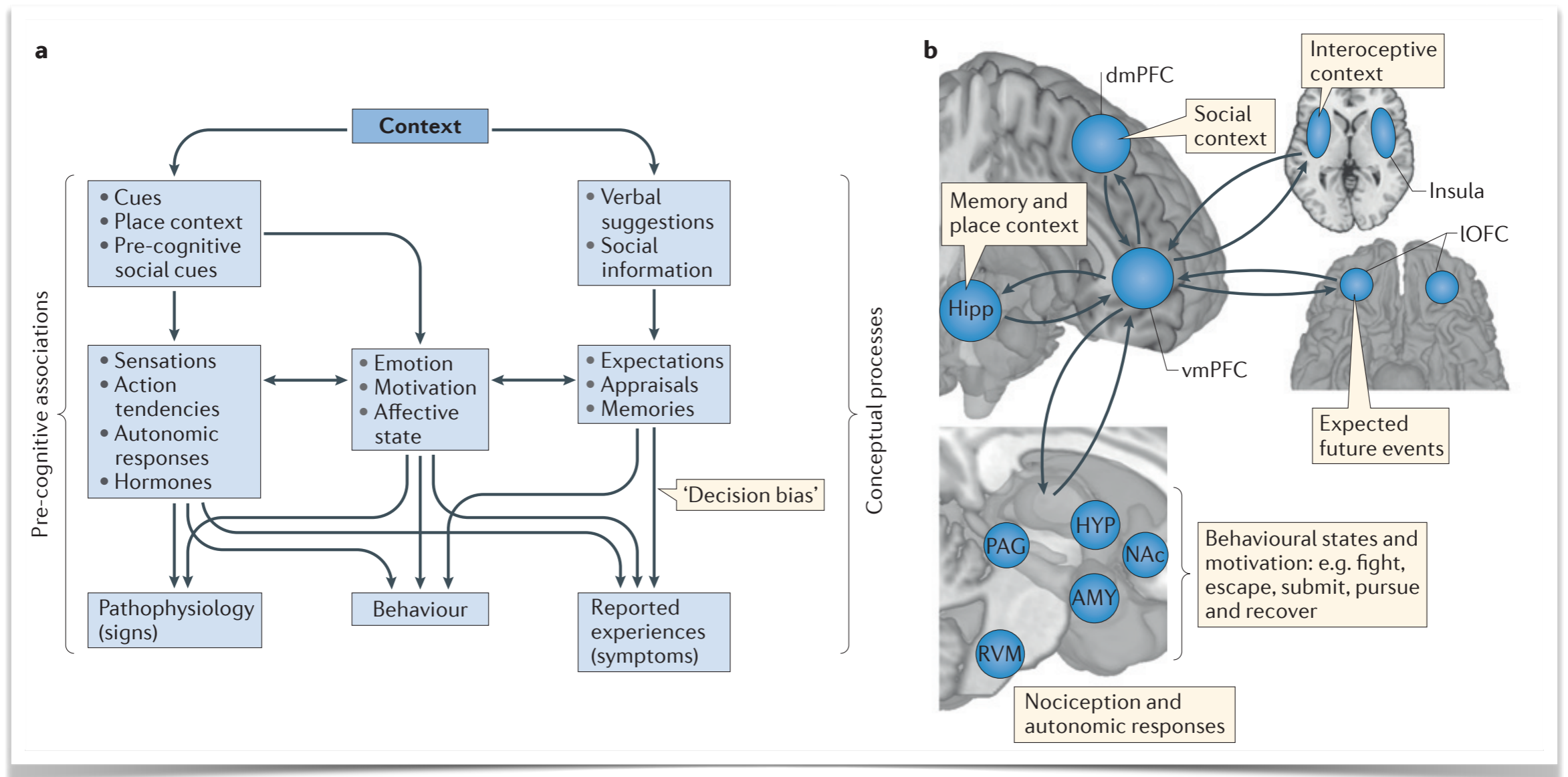
- Placebo: del latín “Te complaceré”. Un tratamiento inerte sin propiedades terapéuticas.
- Efecto Placebo: la respuesta a un tratamiento inerte (no solo causado por una sustancia/tratamiento).
- Efecto Nocebo: efectos adversos en respuesta a un tratamiento inerte.

Placebo



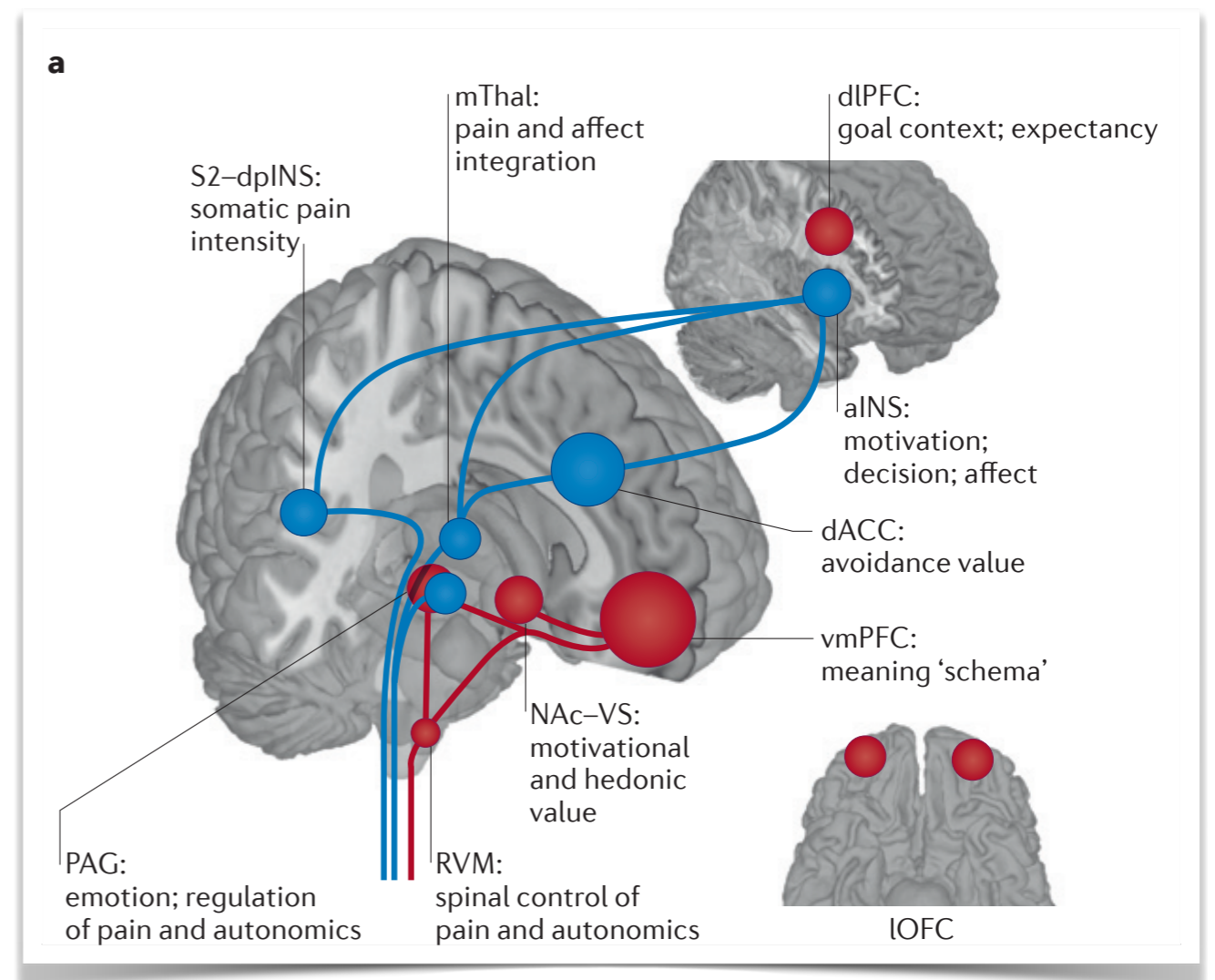
- No es sólo la respuesta a un fármaco/tratamiento
- Es consecuencia del contexto
- Aprendizaje, memoria y cognición social

Placebo

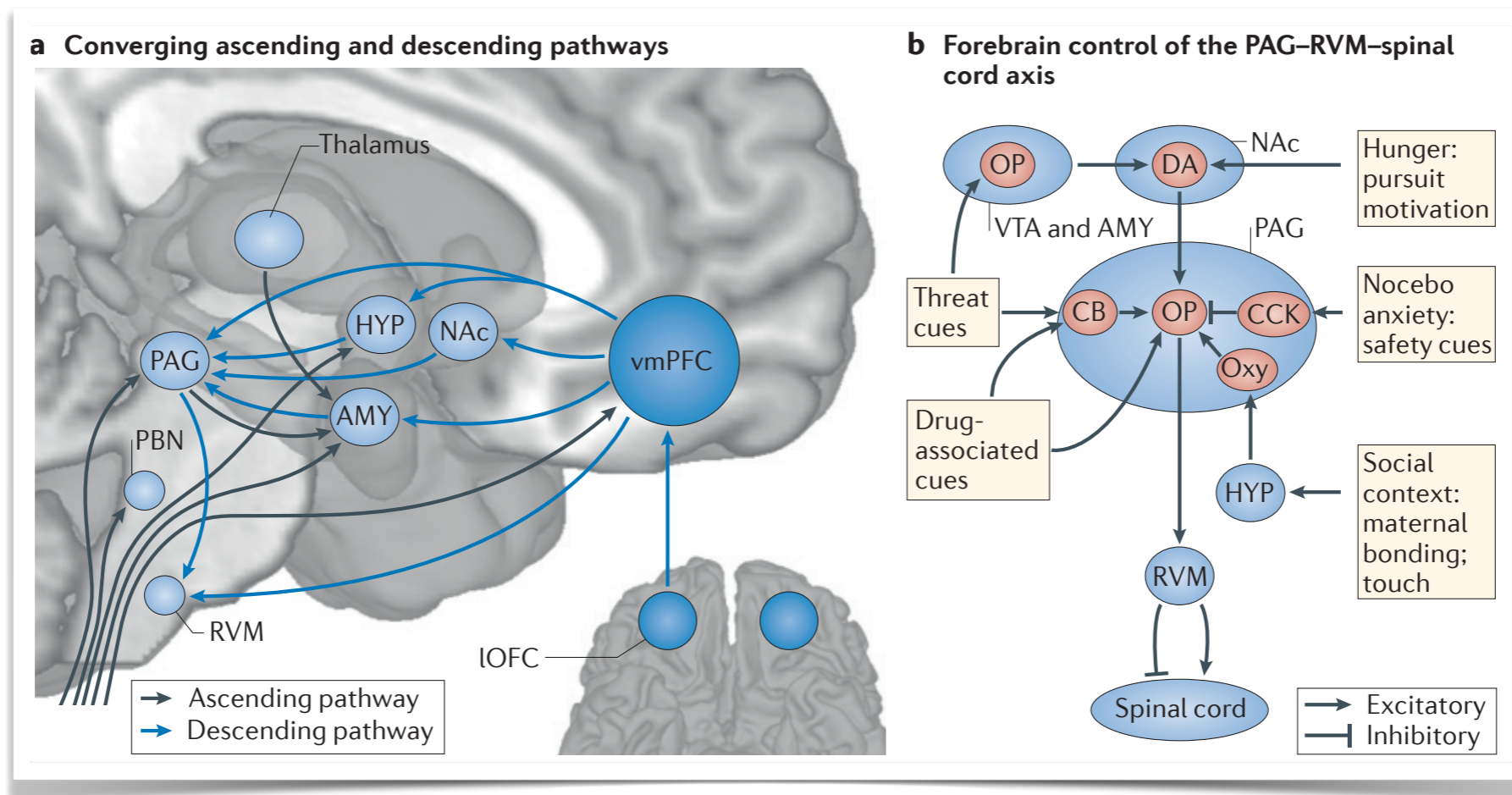


Placebo en dolor

- El dolor es una percepción multidimensional
- Las regiones asociadas a dolor también se han asociado a otras funciones cognitivas
- Las regiones asociadas a control del dolor, están bajo influencia de regiones asociadas a muchos procesos.

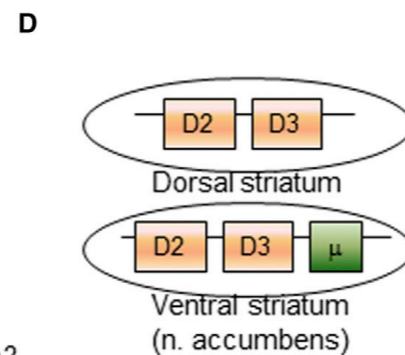
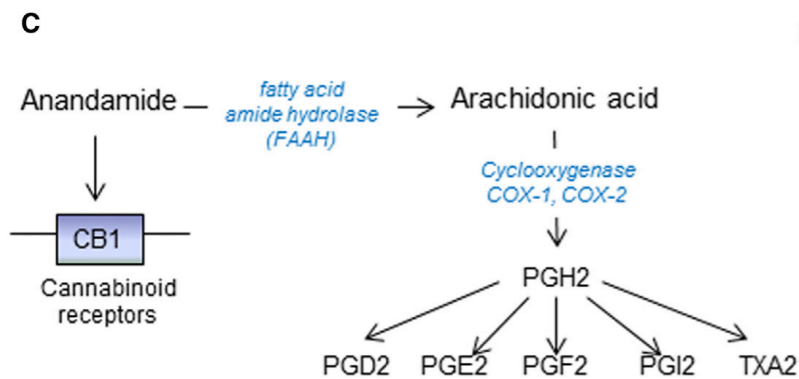
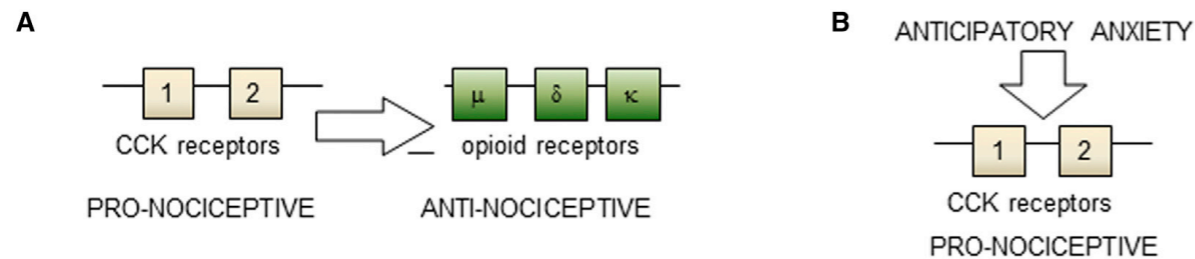


Placebo y dolor



- Las vías ascendentes conectan directamente e indirectamente con regiones que controlan el sistema inhibitorio descendente
- Estas regiones subyacen múltiples fenómenos cognitivos

Placebo y dolor



- A nivel molecular los opioides juegan un papel en la analgesia
- La colecistoquinina (CKK) es pro nociceptiva
- Los endocannabinoides inhiben la síntesis de prostaglandinas

Placebo y dolor

- Una parte sustancial del beneficio terapéutico que experimenta el paciente cuando se somete a tratamiento médico es consecuencia de la respuesta del cerebro al contexto.

“Prefiero conocer a la persona que tiene la enfermedad que la enfermedad que tiene la persona.”

–Hipócrates