

# Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 27  
Volume

Suplemento 1  
Supplement

2004

*Artículo:*

## Mecanismos neurobiológicos de la nocicepción y antinocicepción

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

## Mecanismos neurobiológicos de la nocicepción y antinocicepción

Dr. Uriah Guevara

Se ha propuesto que en la génesis del dolor participan mecanismos como la sensibilización central, la periférica, cambios neuronales funcionales y estructurales de diversa índole, clínicamente se manifiestan como: reducción en el umbral al dolor (hiperestesia), respuesta incrementada al estímulo nocivo (hiperalgesia), incremento en la duración de respuesta a un estímulo breve (dolor persistente) o como una irradiación del dolor acompañado de hiperalgesia a distancia (dolor referido).

Las lesiones a los nervios periféricos se acompañan de hiperalgesia, degeneración neuronal, formación de neuronas y producción de impulsos espontáneos en cambio las lesiones a estructuras somáticas (músculos, articulaciones y vísceras) se asocian a inflamación que de persistir pueden a su vez generar cambios de plasticidad central.

Los fenómenos de hiperalgesia y dolor reflejo se explican mediante la comprensión de los disturbios sensoriales prolongados, generadores de una reducción en el umbral de los nociceptores o en el incremento en la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central SNC involucradas en la transmisión del estímulo nocivo.

La sensibilización de las neuronas del cuerno dorsal de la médula espinal ocasionada por la entrada de estímulos dolorosos repetidos, ocasionan una descarga prolongada que puede iniciarse segundos o minutos después de originado el estímulo a este fenómeno de sensibilización Mendell le denominó fenómeno de "Windup".

### NEUROBIOLOGÍA

Estos disturbios sensoriales denominados neuroplasticidad neuronal, han sido estrechamente ligados a alteraciones en la función del SNC, de los ganglios de las raíces dorsales, y las astas posteriores de la médula espinal.

Diversas evidencias sugieren que después de un estímulo nocivo, neuropéptidos de las fibras C participan en la sensibilización central entre otros: la sustancia P, la neurokinina A, somatostatina, péptido del gen relacionado con la calcitonina (PRGC) o Calcitonin gen Related Peptid (PRGC) y galanina el cuerno dorsal de la médula espinal.

De igual forma los aminoácidos excitatorios participan en la neuroplasticidad inducida por daño en la médula espinal y en el tálamo, corroborándose por el hecho de que ante un estímulo nocivo se liberan cantidades de glutamato y aspartato en la médula espinal y por el contrario la administración de antagonistas de estos aminoácidos la inhiben.

Entre los mecanismos centrales de la nocicepción está la interacción entre los neuropéptidos y los aminoácidos excitatorios (EAAs) localizados en las terminales de las neuronas aferentes primarias. La SP produce una respuesta prolongada de las neuronas del cuerno dorsal a la aplicación iontoforética de glutamato o de NMDA.

El tratamiento combinado con SP y NMDA produce una mejoría evidente de las respuestas de las neuronas del cuerno dorsal ante la estimulación mecánica nociva o inclusive a la no-nociva. En tanto la SP, la NK-A o el PRGC mejoran la liberación de glutamato y aspartato desde el cuerno dorsal de la médula espinal, la SP produce una potenciación del glutamato y el NMDA.

Los datos anteriores muestran que los neuropéptidos y EAAs pueden contribuir a la neuroplasticidad en el SNC afectando el comportamiento nociceptivo, sin embargo la manera de como se producen estos cambios aún no es totalmente dilucidada. Es posible que los neuropéptidos y los EAAs ocasionen alteraciones en la excitabilidad de la membrana por medio de interacciones con sistemas de segundos mensajeros y cinasas proteicas, o produzcan un incremento del calcio intracelular en las neuronas nociceptivas influyendo en la excitabilidad de la célula. Por su parte el glutamato y el aspartato estimulan flujo de calcio a través de canales operados por los receptores NMDA. La SP contribuye a la elevación del calcio intracelular movilizándolo su liberación desde los almacenes celulares.

### NEUROPLASTICIDAD

Se sabe que el incremento de calcio dentro de la neurona genera cambios en la fosfolipasa C (FLC), activación de los receptores NK-1 por la SP y de los receptores EEA metabotrópicos por glutamato y aspartato, de igual forma estimula

la hidrólisis de fosfolípidos (inositol) por activación de polifosfoinositósidos específicos (fosfoquinasa C o PKC).

La FLC es una enzima que cataliza la hidrólisis de polifosfatidilinositol en los mensajeros intracelulares inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol DAG. Recientemente se ha demostrado que la actividad de la PKC mejora la liberación basal y evocada de glutamato y aspartato, aumentando la probabilidad de apertura de los canales de Mg y por ende de los canales de los receptores NMDA.

La entrada anormal de Ca intracelular y de la activación de la PKC incrementan la expresión de protooncogenes como el c-fos. Los productos proteicos de estos protooncogenes actúan como terceros mensajeros, los cuales están involucrados en el control transcripcional de genes que codifican diversos neuropéptidos, incluyendo a las encefalinas y a las takikinininas.

La estimulación nociva protagoniza la expresión de los protooncogenes y sus productos proteicos. Hunt fue el primero en demostrar que la proteína de c-fos producía fos expresado en las neuronas postsinápticas de los cuernos dorsales de la médula espinal.

La expresión fos ha sido demostrada en el cuerno dorsal espinal de la rata en respuesta a diversos estímulos nocivos como la inyección de formalina o carragenina, la aplicación de cristales de urato o de sodio en sus articulaciones, y con la inyección de ácido acético en vísceras con la inducción de poliartritis con medio de Freund's e inclusive en el dolor neuropático experimental.

La estimulación nociva genera la expresión en la médula espinal de otros protooncogenes como el fos B, Jun, Jun B, Jun D, NGF1-A, NGF-1B y SRF. Fos en estructuras del SNC involucradas en la transmisión del dolor incluyendo a la sustancia gris periacueductal, tálamo, habénula y cortex somatosensorial.

Se ha observado también que hay una estrecha correlación entre el comportamiento doloroso y el número de células que expresan Fos, sin embargo el pretratamiento con morfina produce una supresión dependiente de la dosis de la expresión de Fos.

La proteína fos forma un heterodímero con Jun, los cuales se unen a AP-1 conformando elementos para formar un sitio de enlace DNA en la región promotora de su gen blanco, existe la evidencia que sugiere que c-fos participa en la

regulación de RNAm codificando varios péptidos en la médula espinal de la rata.

Cuando se induce una inflamación periférica del nervio trigémino por lesión o estimulación se produce un incremento en la expresión de RNAm que codifica a la dinorfina, a la encefalina, a la sustancia P y al PRGC en los ganglios de la raíz dorsal del núcleo caudal, de igual forma hay una fuerte evidencia que sugiere que los genes de la preprodinorfina y la preproencefalina son blancos para c-fos. Por esto, el incremento en la proteína Fos, cuyo pico aparece dos horas después de ocurrida la inflamación periférica, es seguido por un modesto incremento en la preproencefalina mRNA y un gran incremento en la preprodinorfina RNAm.

Mientras el estímulo nocivo inducido incrementa la preprodinorfina RNAm, seguido por un incremento subsecuente en el péptido dinorfina. El incremento en la preproencefalina RNAm no produce un incremento medible del péptido encefalina.

Se piensa que el c-fos está involucrado en el control transcripcional de los genes de la dinorfina y encefalina quienes producen disminución de los efectos antinociceptivos y pueden proveer un mecanismo mediante el cual la hiperalgesia y la plasticidad central son minimizadas.

Por otra parte, mientras la dinorfina y otros opioides kappa son usados para producir efectos moderados antinociceptivos a nivel del cuerno dorsal de la médula espinal. La dinorfina en particular, produce campos receptivos expandidos y facilitación de las respuestas de aproximadamente un tercio de las células superficiales del cuerno dorsal, mientras que en otro tercio inhibición de las respuestas.

Por lo que se ha sugerido que mientras que la dinorfina puede producir efectos excitatorios directos sobre las neuronas de proyección espinal, también puede producir inhibición por un mecanismo de retroalimentación negativo sobre las neuronas que contienen dinorfinas. Esto sugiere que la dinorfina puede tener efectos moduladores complejos en el desarrollo de la plasticidad central y la hiperalgesia mediante diversos mecanismos.

Dada la complejidad de los mecanismos neurobiológicos de la nocicepción y de la antinocicepción se requiere de un amplio análisis de cada proceso en particular, lo que permitirá sin duda entender mejor el alivio del dolor antes, durante y después de la anestesia.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Coderre JT, Kats J, Vaccarino LA, Melsack R. Contribution of centralneuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-285.
- Katz J, Kavanagh BP, Saudler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*. 1992;77(3):439-46.
- Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-Methyl-D-Aspartic Acid receptor activation: implications for post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44:293-299.
- Iadorola MJ, Sanders SR, Draisci G. Neuropeptide and c-fos gene expression in periaqueductal grey (PAG) during peripheral inflammation. *Pain. Suppl*, 1990;5:S270.
- Noguchi K, Dubner R, Ruda MA. Preproenkephalin mRNA in spinal dorsal horn neurons is induced by peripheral inflammation and is co-localized with Fos and Fos-related proteins. *Neuroscience* 1992;46:561-570.
- Perkins F, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* 2000;93:1123.
- Jia H, Xie YF, Xiao DQ, Tang JS. Involvement of GABAergic modulation of the nucleus submedialis (SM) morphine induced antinociception. *Pain* 2004;108:28-35.
- Seagrove LC, Susuky R, Dickenson AH. Electrophysiological characterizations of rat lamina I dorsal Horn neurons and the involvement of excitatory amino acid receptors. *Pain* 2004;108:76-78.