

DOLOR NEUROPÁTICO

INTRODUCCIÓN

Las lesiones traumáticas, metabólicas o tóxicas de los nervios periféricos o del sistema nervioso central producen frecuentemente síndromes dolorosos intensos, conocidos como dolor neuropático. Es un tipo de dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso periférico o central, puede presentarse como un dolor espontáneo o como una hipersensibilidad dolorosa evocada. Por tanto, es un trastorno de las fibras nerviosas, pero es, en cualquier caso, un fenómeno sensitivo positivo que implica una actividad anormal en las vías de transmisión sensorial, en cuya fisiopatología persisten sombras y donde los estudios electrofisiológicos rutinarios no pueden ayudarnos.

Al establecerse un dolor crónico, tras una lesión del nervio periférico, merece especial discusión por su prevalencia y su trascendencia.

Se han establecido sucesivas teorías que intentan explicar la fisiopatología de este trastorno y su base anatómica. Ya hace 40 años, Noordenbos, inspirándose en las teorías de Henry Head y en los estudios de Wedell sobre la neuralgia postherpética, propuso que el dolor originado en estructuras nerviosas es un fenómeno de liberación de

las fibras pequeñas que sucede al daño de las fibras de diámetro mayor.

La excitación ectópica anormal en las vías nerviosas que transmiten las sensaciones nociceptivas o no, cuando es vivida como desagradable, constituye la base fisiopatológica del llamado "dolor neuropático", generado por múltiples causas (Tabla 1).

Se trata por tanto de un fenómeno positivo anormal, secundario en todos los casos a una lesión o disfunción neurológica, de los nervios periféricos en el dolor neuropático periférico y de las vías centrales en el dolor neuropático central. Es necesario aclarar que el dolor neuropático es un síntoma neurológico y no una enfermedad en sí misma. Además, al corresponder a una lesión nerviosa, con frecuencia se acompaña también de síntomas neurológicos negativos, deficitarios, que pueden hacer más compleja la identificación de los trastornos subjetivos del paciente.

TAXONOMÍA DE TÉRMINOS REFERIDOS AL DOLOR NEUROPÁTICO

Estas definiciones y comentarios provienen de un extenso trabajo llevado a cabo



CAUSAS DE DOLOR NEUROPÁTICO

Traumática	Cirugía Síndrome Regional Complejo Tipo II Amputación (Dolor miembro fantasma) Traumatismos espinales
Infecciones	Herpes zoster Mononucleosis Síndrome deficitario inmune Tabes Difteria Lepra Sarcoidosis
Tóxicos	Agentes quimioterápicos (vincristina y cisplatino) Otras drogas (nitrofurantoína, isoniazida, fenitoína), hidralacina, talidomida Arsénico Mercurio
Déficit nutricionales o alcoholismo	
Alteraciones inmunes	Esclerosis múltiple
Compresiones nerviosas	Estenosis espinales Túnel carpiano Radiculopatía crónica
Cáncer	Compresión Infiltración Metástasis
Disturbios metabólicos	Diabetes mellitus Uremia Porfiria Hipotiroidismo Amiloidosis
Determinaciones Genéticas	Enfermedad de Fabry's Neuropatías hereditarias
Enfermedades vasculares	Lupus eritematoso Isquemia
Reumatismo	Artritis reumática Poliartritis
Miscelánea	Síndrome de Guillain-Barré Siringomielia Crisis epilépticas con dolor Esclerosis lateral amiotrófica Polineuropatía crónica Dolor central

Tabla 1.



por un grupo de especialistas largamente interesados en el tema del dolor, agrupados en la IASP, que tras diversas reuniones, llegaron a la elaboración de lo que denominaron “la Guía Taxonómica”, necesaria en este caso para llegar a un acuerdo sobre los distintos conceptos que se vierten al hablar de Dolor Neuropático (Tabla 2). Se parte de la idea de conseguir un lenguaje común en todos los términos referidos a los diferentes síndromes dolorosos, que si bien no es perfecto ni aceptable de forma igual para todos, es mejor que la apariencia de “torre de Babel”.

DOLOR

Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con daño tisular real o potencial, o que es vivida como tal daño.

El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende a aplicar la palabra adecuada a sus experiencias. El dolor es una experiencia asociada al daño tisular real o potencial. Es, sin duda, una sensación en una parte o varias del cuerpo, pero a la vez es desagradable y es también una experiencia emocional. Las experiencias que parecen dolor, pero no son desagradables, no deben ser denominadas

DESCRIPCIONES DEL DOLOR SEGÚN MÉDICO Y PACIENTE

Descripciones médicas

Alodinia	Dolor frente a un estímulo no-dañino para un tejido normal
Hiperalgnesia	Aumento de la sensibilidad frente a un estímulo nocivo
Hiperestesia	Aumento de la sensibilidad frente a un estímulo, excluyendo sensaciones especiales
Disestesia	Sensación anormal desagradable
Hiperpatía	Síndrome doloroso caracterizado por reacción exagerada, retrasada y sensación posterior a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo
Neuralgia	Dolor en la distribución de un nervio o nervios
Neuropatía	Alteración de la función o cambio patológico en un nervio

Descripciones del paciente

Ardor/quemante, pulsátil, agudo, punzante, afilado, calambre, retortijón, dolorimiento, pesado, tenso, insuportable, cansante-exhausto, nauseabundo, temido, cruel-punitivo, congelante, hormigueo, intenso, irritante, “como bichos deslizándose por mi piel”

Tabla 2.



como dolor. Experiencias anormales de carácter desagradable (disestesias) pueden ser también dolor, pero no necesariamente, porque subjetivamente no tienen la cualidad sensorial habitual del dolor.

Algunas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular por razones psicológicas.

Si el paciente siente su experiencia como dolorosa y la describe de igual forma que la debida a daño tisular, debe ser aceptada como dolor.

ALODINIA

Dolor debido a un estímulo que normalmente no causa dolor.

El término alodinia fue originalmente introducido para separarlo de la hiperalgesia y de la hiperestesia, condiciones observadas en pacientes con lesiones del sistema nervioso en los que el tacto, la presión suave o calor o frío moderados evocan dolor.

En las definiciones originales de este término se usó la expresión de "piel normal", pero pronto fue eliminado para evitar cualquier sugerencia de que la alodinia se aplicaba solamente al dolor referido. También al principio el estímulo provocador del dolor fue definido como "no nocivo". Sin embargo, un estímulo puede ser nocivo unas veces y otras no, por ejemplo en la piel intacta y en la piel tras haber tomado el sol. En realidad, los límites de lo que es una estimulación nociva pueden ser difíciles de definir. Tan sólo una pormenorizada cuantificación de la intensidad de aplicación de un estímulo determinado (por ejemplo, presión en kilopascales) permitiría afinar este concepto. Se prefirió definir la alodinia en términos más dependientes de la respuesta a un estímulo clínico que por el estímulo en sí mismo. Asimismo,

el término "alodinia" se aplica a condiciones en las que se produce una sensibilización de la piel, tales como las producidas por exposición al sol, inflamación o trauma. Debe ser reconocido que la alodinia implica un cambio en la calidad de la sensación, ya sea táctil, térmica o de cualquier otro tipo. La causa que la origina no suele ser dolorosa, pero sí la respuesta. Se produce por tanto una pérdida de la especificidad de la sensación dolorosa.

CAUSALGIA

Síndrome de dolor quemante sostenido, alodinia e hiperpatía después de lesiones nerviosas traumáticas, a veces combinado con alteraciones vasomotoras y sudomotoras y, más tardíamente, cambios tróficos.

DOLOR CENTRAL

Dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso central.

DISESTESIA

Sensación anormal desagradable, ya sea espontánea o evocada.

Es diferente de dolor y de parestesia. Casos especiales de disestesia incluyen hiperalgesia y alodinia. La disestesia debe ser siempre desagradable, en tanto que la parestesia puede no serlo, a pesar de que se reconoce en el límite en el que puede ser difícil decidir si tal sensación es agradable o desagradable.

HIPERALGESIA

Respuesta aumentada a un estímulo que ya normalmente es doloroso.



La hiperalgesia refleja un dolor aumentado con estímulos por encima del umbral. Debe ser también reconocido que, mientras en la alodinia el estímulo y la respuesta tienen diferente modalidad, en la hiperalgesia la modalidad es la misma. Algunos datos, recientemente conocidos, sugieren que la hiperalgesia es una consecuencia de la perturbación del sistema nociceptivo con una sensibilización central, periférica o ambas.

HIPERESTESIA

Sensibilidad aumentada a la estimulación.

El estímulo y el lugar de estimulación debe ser especificado. La hiperestesia se refiere a las diferentes modalidades de sensibilidad cutánea, incluyendo la táctil y la térmica no dolorosa, así como al dolor. El término se usa tanto para indicar un umbral disminuido a cualquier estímulo como un aumento de respuesta a estímulos que tienen un reconocimiento normal.

El término hiperestesia incluye por ello tanto a la alodinia como a la hiperalgesia, por lo que debe ser usado el término más específico en cada caso.

HIPERPATÍA

Síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anormal a estímulos, especialmente a estímulos repetitivos, así como un umbral aumentado.

Puede acompañar a la alodinia, hiperestesia, hiperalgesia o disestesia. La localización e identificación del estímulo puede ser imperfecta, retrasada, con sensación de irradiación y puede existir una prolongación de la sensación. El dolor tiene a veces un carácter explosivo.

HIPOALGESIA

Dolor disminuido en respuesta a un estímulo normalmente doloroso.

La hipoalgesia fue claramente definida como una sensibilidad disminuida a estímulos nocivos, lo que la convierte en un caso particular de hipoestesia. Sin embargo, se refiere tan sólo a la respuesta dolorosa relativamente menor a un estímulo que produce más dolor. Este término denomina la situación en la que se produce disminución de sensibilidad a un estímulo normalmente doloroso.

DOLOR NEUROPÁTICO

Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso.

Este término debe ser considerado junto a los términos próximos "dolor neurogénico" y "dolor central". El dolor neuropático periférico sucede cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso periférico. El dolor neuropático central se usa cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso central.

FISIOPATOLOGÍA

El sustrato fisiopatológico del dolor neuropático no está aclarado del todo, hay varias hipótesis, pero ninguna puede ofrecer una explicación adecuada y completa; esto hace suponer que el mecanismo patogénico es multifactorial. Las agresiones al sistema nervioso en general, tanto central como periférico, pueden resultar en dos tipos de fenómenos: negativos y positivos. Ejemplos de cada uno de ellos dependerán del sistema funcional afectado (Tabla 3).



POSIBLES MECANISMOS DE DOLOR NEUROPÁTICO

Sistema nervioso periférico

Sensibilización de las neuronas periféricas

Enmascaramiento de nociceptores silentes

Brote colateral

Actividad incrementada de axones dañados y sus brotes

Disparos anormales de las células del ganglio de la raíz dorsal

Invasión del ganglio de la raíz dorsal por las fibras simpáticas postganglionares

Cambio de fenotipo

Sistema nervioso central

Hiperexcitabilidad de las neuronas centrales (sensibilización central)

Reorganización de la conectividad sináptica en la médula espinal y en cualquier lugar del sistema nervioso central (sensibilización central)

Desinhibición–supresión de la actividad tónica descendente inhibitoria y otros mecanismos

Deterioro de la inhibición segmental y no-segmental

Tabla 3.

FENÓMENOS NEGATIVOS

Cuando existe un bloqueo completo de la conducción nerviosa, en un grupo de axones, se produce un déficit en la función que esas fibras ejercían. Los bloqueos en la conducción, en un sentido amplio, pueden deberse a una interrupción de la conducción en sí, como ocurre en segmentos desmielinizados de axones dañados, o a una interrupción física del axón mismo. El paciente expresará déficits motores, sensitivos o autonómicos, que son fácilmente objetivables mediante la exploración neurológica y los tests neurofisiológicos convencionales (Tabla 4).

Los síntomas sensitivos negativos son conceptualmente fáciles de entender, tanto para el paciente como para el propio médico que los

está atendiendo. El paciente presenta un área de déficit sensitivo profundo afectando al territorio de distribución del nervio seccionado. Es importante remarcar aquí que el área de disfunción sensitiva abarca el territorio normal del nervio seccionado, sin “expandirse” hacia otras zonas, como podría ser normal.

FENÓMENOS POSITIVOS

La función primordial de los axones es la transmisión de impulsos nerviosos. Esta transmisión debe realizarse sin pérdidas (bloqueos) y, aún más importante, sin ganancias. En términos generales, podemos decir que el sustrato fisiopatológico de los fenómenos positivos es la aparición, como



consecuencia de un daño axonal, de una ganancia neta en el circuito. Los axones, que hasta ese momento eran meros transmisores de impulsos, se vuelven hiperexcitables y se convierten en generadores netos de impulsos nerviosos. Por tanto, la generación de impulsos nerviosos, a nivel axonal, es el concepto clave para entender los síntomas positivos en pacientes con lesiones del sistema nervioso periférico.

La aparición de trenes de impulsos repetitivos en los axones constituye un fenómeno relativamente frecuente en el sistema nervioso. Los potenciales de acción siempre son generados a nivel de la unión del receptor periférico y el tramo inicial del axón sensitivo, y en el llamado "primer nodo de Ranvier" en el axón, cuando éste deja el cuerpo neuronal. Sin embargo, su aparición "ectópica", es decir, en lugares no habituales, siempre tiene un carácter patológico.

Estos impulsos generados ectópicamente pueden, y en la mayoría de los casos así lo hacen, transmitirse a lo largo de vías nerviosas normales y generar sensaciones anormales. La cuestión central es entender cómo una región que en condiciones normales sólo sirve de transmisor de impulsos se transforma en un generador de impulsos nerviosos. Es como si los mecanismos íntimos de la membrana del axón, encargados de transmitir el impulso nervioso, cambiasen sus propiedades y pasasen a ser capaces de generar impulsos, tanto espontáneamente, como en respuesta a deformaciones mecánicas del propio nervio, a cambios bioquímicos del microambiente que envuelve el axón, o a actividad eléctrica en el propio axón o en axones de los alrededores.

SÍNTOMAS NEGATIVOS Y POSITIVOS POR DISFUNCIÓN	
Síntomas negativos	Síntomas positivos
<p>Motores Paresias Parálisis</p> <p>Sensitivos Hipoanestesia Hipoalgesia</p> <p>Autonómicos Vasodilatación Déficit piloerección</p>	<p>Motores Fasciculaciones Distonía</p> <p>Sensitivos Parestesias Disestesias Alodinia Hiperestesia Dolor Fotosia</p> <p>Autonómicos Vasoconstricción Piloerección</p>

Tabla 4.

Es necesario, por tanto, poseer cierto grado de comprensión de los mecanismos normales involucrados en la generación y transmisión de potenciales de acción, para después describir los distintos mecanismos fisiopatológicos responsables de los síntomas sensitivos positivos, y sus implicaciones clínicas.

POTENCIAL DE ACCIÓN NORMAL

Las membranas de las células nerviosas excitables poseen canales a través de los cua-



les pueden moverse una serie de iones, como por ejemplo Na^+ o K^+ . Estos canales poseen, además, una "puerta" que puede estar en dos posiciones: abierta o cerrada. Si esta puerta se abre o se cierra, en respuesta al potencial eléctrico a través de la membrana, nos hallamos ante lo que denominamos un canal "voltaje-dependiente". El hecho de que un tipo particular de ión se mueva a través de un canal abierto depende tanto de su potencial eléctrico como de su gradiente de concentración a través de la membrana. En resumen,

un ión positivo tenderá a moverse hacia el lado cargado negativamente de la membrana, y hacia el lado de menor concentración de este ión particular. El movimiento de iones con carga eléctrica es lo que llamamos una corriente eléctrica de la membrana.

Las agresiones a la membrana axonal producen irremediablemente cambios en su ultraestructura y en la normal distribución espacial de canales y mielina. Esta reestructuración frecuentemente altera la función normal de los diferentes canales (Figura 1) e induce hiperex-

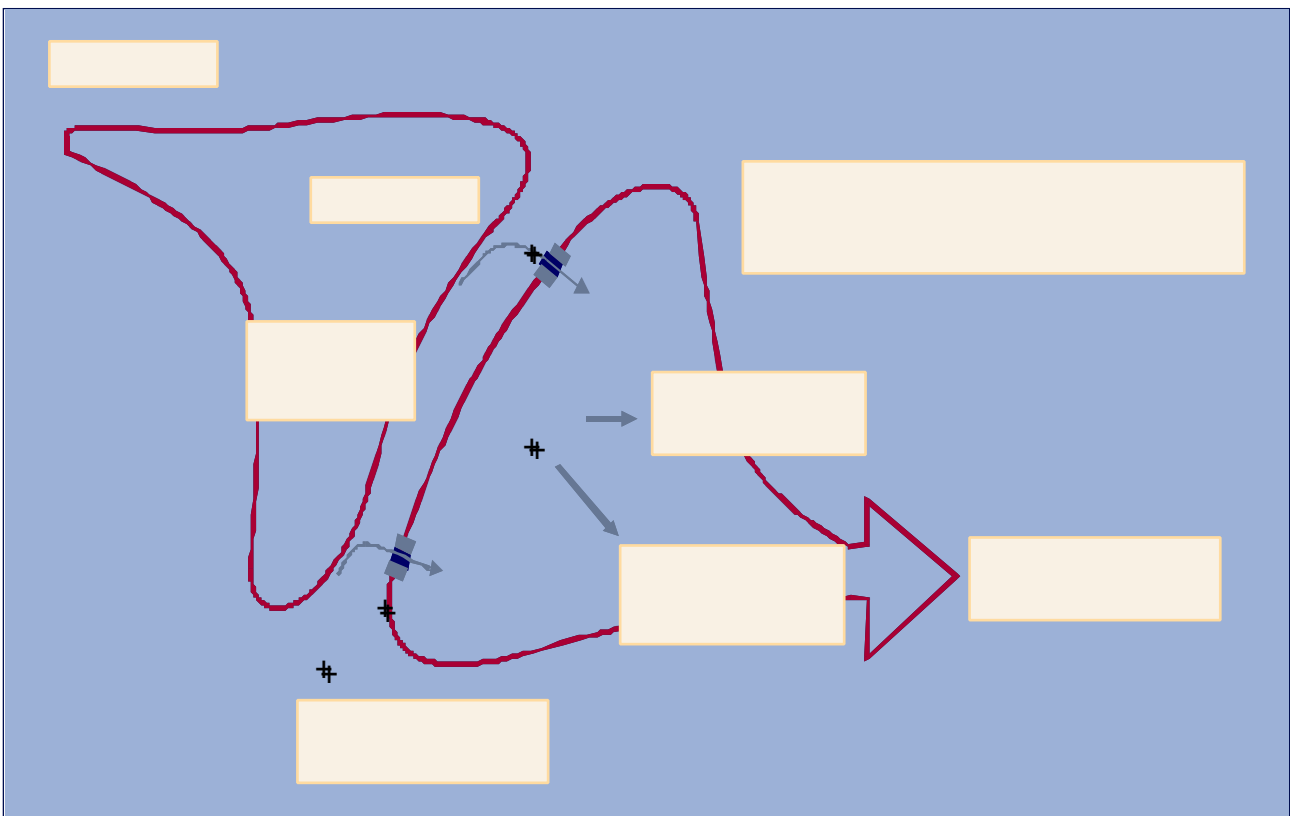


Figura 1.

Mecanismos de dolor neuropático.



citabilidad de la membrana, que puede desembocar en la generación ectópica de potenciales de acción.

HIPEREXCITABILIDAD DE LA MEMBRANA AXONAL

Las neuronas sensoriales primarias (neuronas del ganglio raquídeo posterior y neuronas trigeminales) constituyen el primer eslabón de la cadena de neuronas que forman las vías somatosensoriales. Codifican los mensajes en forma de series de potenciales de acción cuyas deflexiones despolarizantes son producidas por los canales de sodio. En condiciones normales, las neuronas del ganglio raquídeo posterior y trigeminales permanecen en reposo, excepto cuando se las estimula, y producen series de potenciales de acción de forma ordenada, para transmitir información al cerebro sobre el estado del mundo sensorial. Siguiendo ciertas lesiones, estas neuronas pueden volverse hiperexcitables y provocar potenciales de acción de forma espontánea que pueden ser causa de dolor crónico. Cuando existe una lesión de la membrana del axón, se produce una reordenación y redistribución de las densidades relativas de los diferentes canales iónicos voltaje-dependientes, que conlleva un estado de hiperexcitabilidad axonal.

A pesar de que inicialmente se creía que existía un único tipo de canal de sodio voltaje-dependiente, los recientes avances en el estudio de las neurociencias nos han permitido descubrir al menos ocho canales de sodio voltaje-dependientes distintos. Estos canales son codificados por genes diferentes y se expresan dentro del sistema nervioso de una forma es-

pecial y temporal específica. La hiperexcitabilidad de las neuronas del ganglio raquídeo posterior es básicamente debida a una redistribución del repertorio de canales de sodio, secundario a cambios transcripcionales, que incluyen la infraexpresión de algunos tipos de canales de sodio y la sobreexpresión de al menos un gen silente que codifica un tipo especial de canal de sodio.

Las neuronas del ganglio raquídeo posterior exhiben múltiples tipos de canales de sodio, que pueden ser diferenciados por sus diferentes cinéticas, sensibilidades farmacológicas y grados variables de sensibilidad.

A pesar de que la acumulación anormal de canales de sodio explica parcialmente la generación ectópica de impulsos en axones lesionados, el estado de excitabilidad de la membrana depende de la interrelación entre canales de sodio y de potasio. Existe evidencia, en la vertiente motora, de que el sustrato fisiopatológico de la hiperexcitabilidad axonal motora es debida a una alteración de los canales de potasio. Su función, en condiciones normales, es la de estabilizar las descargas del potencial de acción. Se ha sugerido que su sobreexpresión en axones lesionados podría contribuir a la hiperexcitabilidad que éstos presentan, si bien los mecanismos por los cuales esto se produce no están claros actualmente.

MECANISMOS PERIFÉRICOS DE DOLOR NEUROPÁTICO

Pueden ser debidos a modificaciones estructurales y funcionales. El dolor neuropático periférico lo define la IASP como "dolor iniciado o causado por lesión primaria o disfunción del sistema nervioso periférico".



Los mecanismos periféricos de dolor neuropático se han complementado con la investigación sobre posibles mecanismos centrales de dolor. Sin embargo, seguimos creyendo que los cambios que operan en el ámbito periférico, después de una lesión nerviosa, son mucho más importantes y determinantes de los síntomas de lo que normalmente se asume.

En condiciones fisiológicas, se experimenta dolor cuando el receptor del sistema periférico, que media el dolor, se activa. Podemos

imaginar dicho sistema como un receptor periférico que se activa a la energía adecuada, esto es, frente a estímulos nocivos o potencialmente nocivos, y que transduce esa energía en una serie de potenciales de acción. Estos potenciales de acción son conducidos ortodrómicamente hacia el sistema nervioso central, pasando por médula espinal, tronco del encéfalo, tálamo y córtex cerebral, donde finalmente se experimenta una sensación (Figura 2).

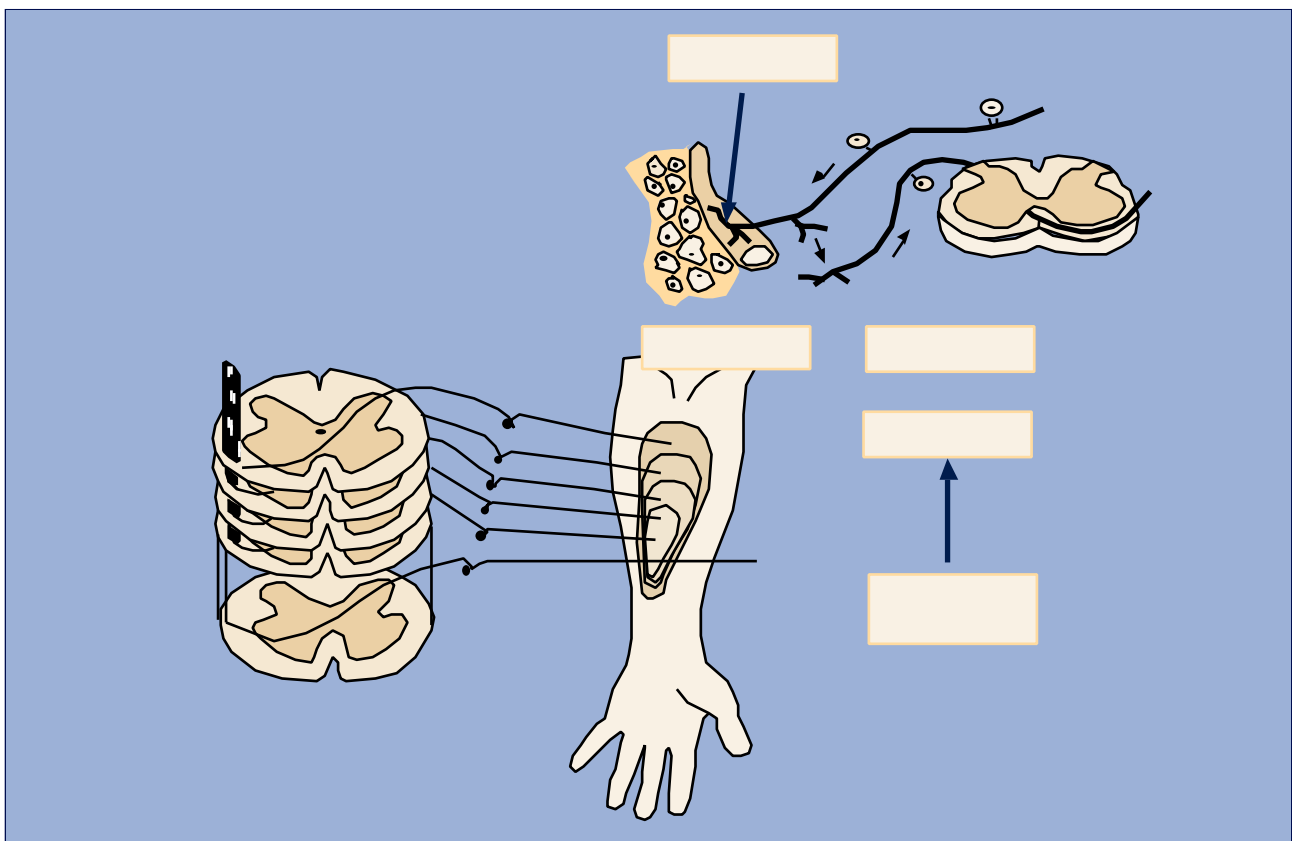


Figura 2.
Mecanismos de sensibilización periférica.



Esta sensación la localizamos mentalmente en el sitio del organismo donde se inició esta cadena de eventos, que es donde se produjo el estímulo inicial. Esto es lo que pasa en condiciones normales.

Sabemos, también, que existen dos tipos de fibras nerviosas involucradas en la nocicepción. Un tipo de nociceptor tiene fibras del tipo C y se le conoce como nociceptor de tipo C. Se han descrito diferentes subclases de nociceptores del tipo C, la más reciente la constituye lo que se ha venido en denominar nociceptor C "silente". La activación de los nociceptores cutáneos de tipo C induce siempre dolor de tipo urente. Otro tipo de nociceptor es el nociceptor A, denominado así porque posee fibras finamente mielinizadas del tipo A. Conducen los impulsos más rápidamente que las fibras del tipo C y su activación siempre induce dolor de tipo punzante, como el del pinchazo de una aguja en la piel (Tabla 5).

Es importante remarcar que el estudio y comprensión de los fenómenos motores positivos, de origen en el nervio periférico, está más avanzado que el de sus análogos sensi-

tivos. Esto es así porque el estudio electrofisiológico de los fenómenos positivos motores es mucho más fácil. De hecho, las fibras musculares constituyen un amplificador excelente de los potenciales de acción generados ectópicamente en axones motores y permiten su registro mediante electromiografía convencional.

La comprensión de los fenómenos sensitivos positivos entraña una dificultad mucho mayor. Como hemos indicado anteriormente, las lesiones del axón periférico, aparte de poder provocar un fallo en la conducción nerviosa (el sustrato de los fenómenos negativos), también resultan en cambios en la excitabilidad de la membrana axonal que pueden condicionar la aparición de una generación ectópica de impulsos. La denominamos "ectópica" porque el potencial de acción se genera fuera de los sitios fisiológicos de generación de potenciales de acción que antes mencionábamos.

Esta generación ectópica de impulsos es frecuentemente causa de síntomas, siempre y cuando el axón que descarga patológicamente conserve una conexión con los cen-

VÍAS NERVIOSAS Y TIPOS DE DOLOR		
Fibras aferentes	Síntomas espontáneos	Signos provocados por estímulos
C y A A	Dolor quemante/punzante Disestesias/parestesias	Hiperalgnesia Alodinia

Tabla 5.



cidir si experimentan una sensación o no. La gran dificultad aparece cuando se les pide que describan lo que sienten: ¿es dolor?, ¿es tacto?, ¿es una combinación de ambos?, ¿es la sensación táctil desagradable?, en numerosas ocasiones, los pacientes definen sus sensaciones anormales como “no dolorosas, pero muy desagradables”.

Es en esta dificultad en la expresión verbal de lo experimentado donde nosotros creemos que empieza la dificultad en la comprensión de estos síntomas. Cuando un paciente nos describe que sus síntomas no son dolorosos, inmediatamente asumimos que la generación ectópica de impulsos está ocurriendo en axones aferentes no nociceptores (sensaciones de tacto, calor, frío). Sin embargo, asumir lo contrario, que los síntomas dolorosos siempre aparecen cuando los axones activados son nociceptores, no siempre es verdad. Multitud de estudios experimentales (bloqueos nerviosos selectivos, tiempos de reacción, etc.) y observaciones clínicas parecen confirmar que en un número apreciable de pacientes se experimenta dolor cuando las fibras altamente mielinizadas del tipo A se activan. Esta realidad, que nadie discute, es altamente provocativa, ya que parece descalificar la tan asumida ley de la especificidad nerviosa.

Un problema en el estudio de los síntomas sensitivos positivos, en pacientes con lesión de nervio periférico, es la imposibilidad de estudiarlos mediante los métodos de estudio electrofisiológicos convencionales. De hecho, la electromiografía y los estudios de conducción nerviosa convencionales son incapaces de estudiar los fenómenos sensitivos positivos, debido básicamente a que la generación ectópica de impulsos es caótica y asincrónica, con lo cual nos es imposible registrar cam-

DISTINTOS MECANISMOS PERIFÉRICOS DEL DOLOR NEUROPÁTICO

1. Generación espontánea de impulsos nerviosos
2. Mecanosensibilidad aumentada de axones periféricos
3. Quimiosensibilidad aumentada de axones periféricos
4. Efapses
5. Post descargas o “multiplicación” de impulsos

Tabla 6.

bios eléctricos mediante electrodos cutáneos. El único método disponible en la actualidad para estudiar estos fenómenos en los seres humanos es la microneurografía.

Los distintos mecanismos periféricos de dolor neuropático se resumen en la tabla 6.

Los pacientes con dolor neuropático a menudo expresan hiperalgesia cutánea y dolor urente espontáneo. Existe evidencia de que en algunas ocasiones estos síntomas son debidos a una alteración patológica del receptor de los nociceptores cutáneos. Registros microneurográficos, realizados en algunos pacientes con hiperalgesia cutánea y dolor urente espontáneo, han mostrado una alteración del umbral del receptor del nociceptor. En estos pacientes, estímulos mecánicos y térmicos que en condiciones normales no serían capaces de activar el nociceptor, inducen descargas repetitivas debido a la aparición de lo que se ha denominado sensibilización del receptor del nociceptor. Clínicamente, estos enfermos presentan el cuadro antiguamente conocido como eritralgia.

¿Qué es lo que podemos encontrar cuando estudiamos pacientes con lesión de nervio



periférico que expresan síntomas sensitivos positivos espontáneos? lo que encontramos es una actividad nerviosa anormal, cuyas características básicas fueron descritas por Adrian (Tabla 7).

Esto es precisamente lo que observamos comúnmente durante registros microneurográficos de pacientes con lesión del nervio periférico y síntomas positivos. También lo vemos en el modelo experimental de parestesias, que es el modelo de parestesias postisquémicas después de la aplicación de un manguito de presión por un periodo variable de tiempo. Nos es conceptualmente fácil de entender por qué pacientes que presentan este tipo de actividad anormal se quejan de parestesias y disestesias espontáneas.

Existe otro aspecto de la generación ectópica de potenciales de acción en las lesiones nerviosas periféricas. Aparte de poder ser generados espontáneamente, también existe generación ectópica de impulsos en respuesta a diferentes tipos de estímulo, aplicados localmente a nivel de la zona lesionada

del axón. Por ejemplo, es conocido que muchos pacientes con lesión del nervio periférico presentan un fenómeno de mecanosensibilidad aumentada, lo que clínicamente denominamos signo de Tinel. Se plantea la hipótesis de qué canales de Na^+ , capaces de responder a la deformación mecánica, se activarían frente a estímulos de tensión mecánica aplicados sobre el axón hasta el punto de llegar a generar un potencial de acción.

Así pues, una lesión periférica evoluciona a una situación de "centralización del dolor", primero las aferencias dañadas adquieren propiedades anormales con flujos espontáneos de iones, cuya resultante son síntomas como hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo.

MECANISMOS CENTRALES DE DOLOR NEUROPÁTICO

Al igual que lo que ocurre en los casos de lesión del sistema nervioso periférico, las lesiones del sistema nervioso central a menudo provocan síntomas sensoriales positivos molestos. Es habitual que los arrancamientos de plexos, las lesiones de la médula espinal, del sistema lemniscal, de los ganglios sensoriales talámicos y/o de las proyecciones tálamo-corticales presenten como secuela dolor neuropático central. Los mecanismos fisiopatológicos de los síntomas sensitivos positivos de origen central son peor conocidos que sus análogos periféricos. Existe evidencia de que lesiones en segmentos del axón central también conducen a un estado de hiperexcitabilidad de la membrana, capaz de generar impulsos ectópicamente de forma espontánea o inducidos por la propia actividad fisiológica del axón (Figura 4).

IMPULSOS BÁSICOS DE ACTIVIDAD ESPONTÁNEA ANORMAL

1. Impulsos regulares a alta frecuencia
2. Impulsos irregulares a frecuencias más bajas
3. Descargas en acúmulos, consistentes en varios potenciales de acción a alta frecuencia, separados en "bursts" que se repetían a baja frecuencia

Tabla 7.

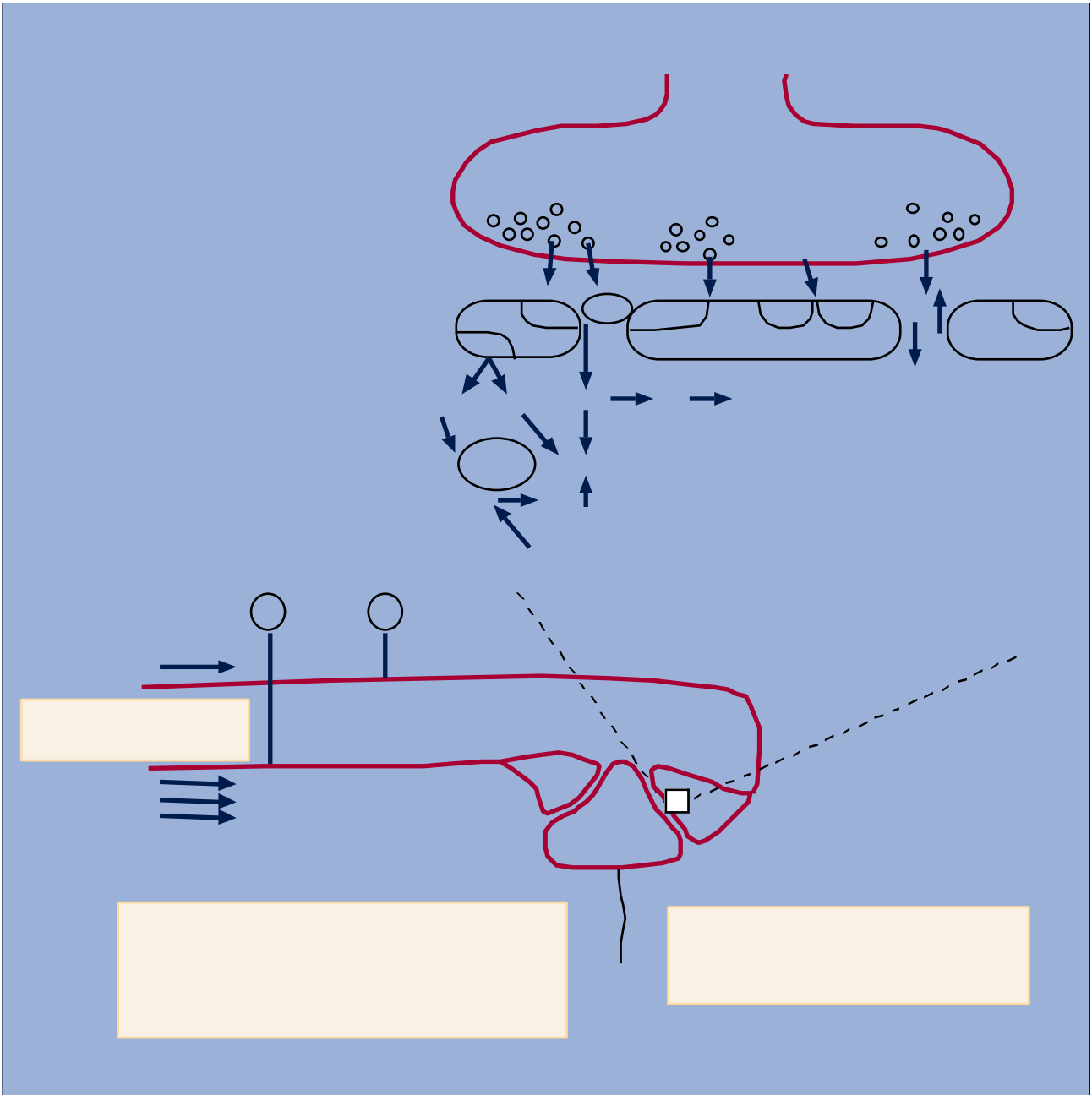


Figura 4.
Hiperalgesia y sensibilización central.

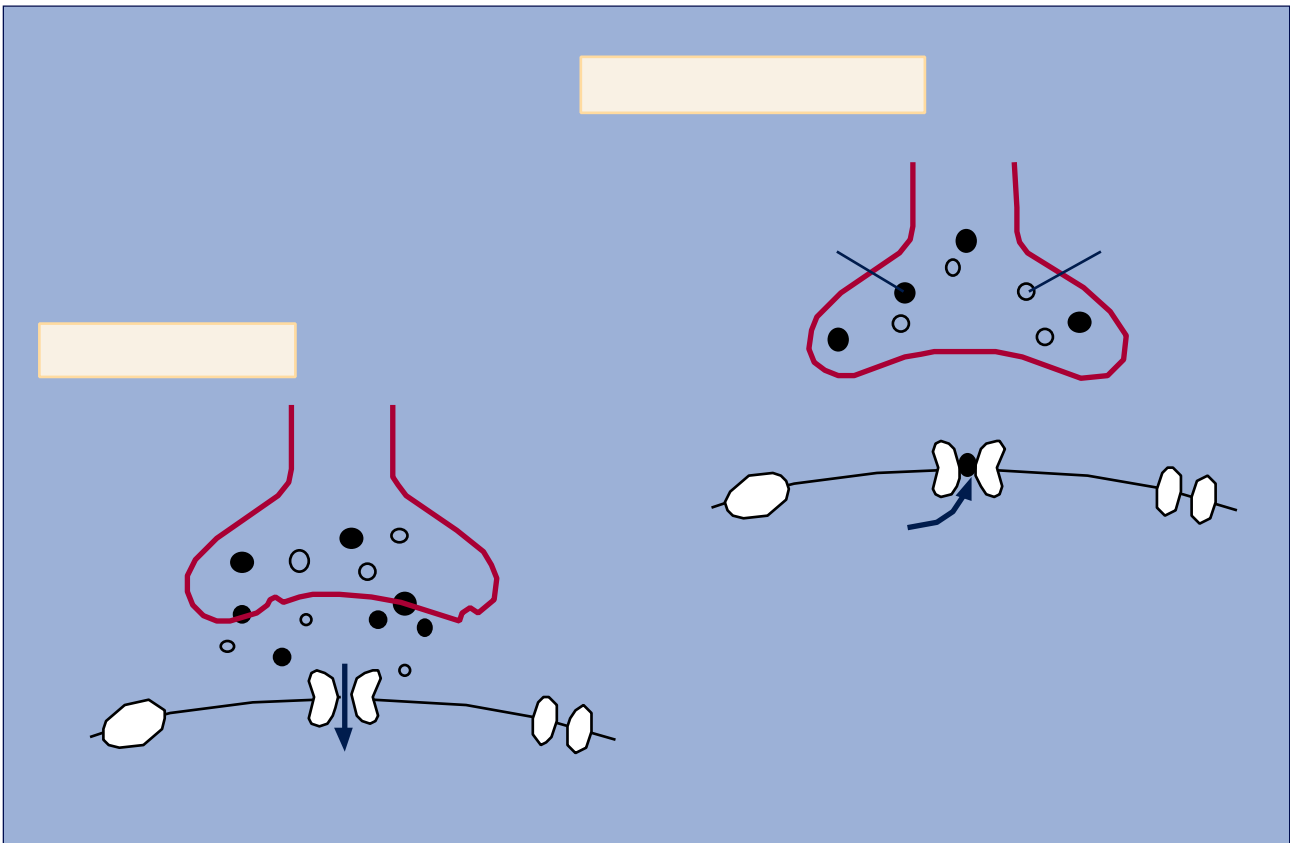


Figura 5.

Sensibilización central.

Esto conduce a una distorsión del mensaje somatosensorial aferente que es experimentado por el sujeto como una sensación no natural y altamente desagradable.

Se ha demostrado que la pérdida del tono gabaérgico y glicinérgico por inhibición medular aguda induce un estado alodínico.

A nivel del sistema nervioso central existen al menos dos mecanismos más que han sido implicados como causantes de dolor

neuropático. Cuando existe una interrupción completa de las vías axonales, que proyectan sobre un núcleo cerebral específico, las neuronas desaferentizadas de dicho núcleo sobreexpresan los receptores para su neurotransmisor particular, fenómeno que se conoce como hipersensibilidad por denervación. La sobreexpresión de receptores puede provocar que la neurona desaferentizada genere impulsos frente a concentraciones mínimas del neurotrans-



misor, que en condiciones normales despolariza dicha neurona. Debido al hecho de que se desconocen los neurotransmisores específicos de la mayoría de núcleos cerebrales, que no existen antagonistas selectivos de dichos receptores neuronales y la amplia distribución de un mismo neurotransmisor en varias regiones del cerebro, es prácticamente imposible diseñar una es-

trategia terapéutica que bloquee específicamente este mecanismo (Figura 5).

Por último, existe un tercer mecanismo de dolor neuropático que aparece cuando la lesión del sistema nervioso central afecta a sistemas inhibitorios intrínsecos del cerebro. Esto induce a una desinhibición de sistemas neuronales que puede resultar en la aparición de síntomas sensoriales espontáneos.

