

Fisiopatología clínica de la Sensibilización Central en el manejo del Dolor

**Dr. Borja Mugabure Bujedo
Servicio de Anestesiología
Unidad del Dolor
Hospital Universitario Donostia**

HOJA DE RUTA



- ❑ Definición de DOLOR y vías de transmisión
- ❑ Definición SENSIBILIZACION CENTRAL
- ❑ Mecanismos fisiopatológicos
- ❑ Diagnóstico e implicaciones clínicas
- ❑ Orientación en el tratamiento

Definición DOLOR

- “El Dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o que se describe con las características propias de dicho daño.”

(I.A.S.P. 1979)

- “Experiencia perceptiva compleja multidimensional: factores físicos, cognitivos, emocionales, culturales y contextuales”

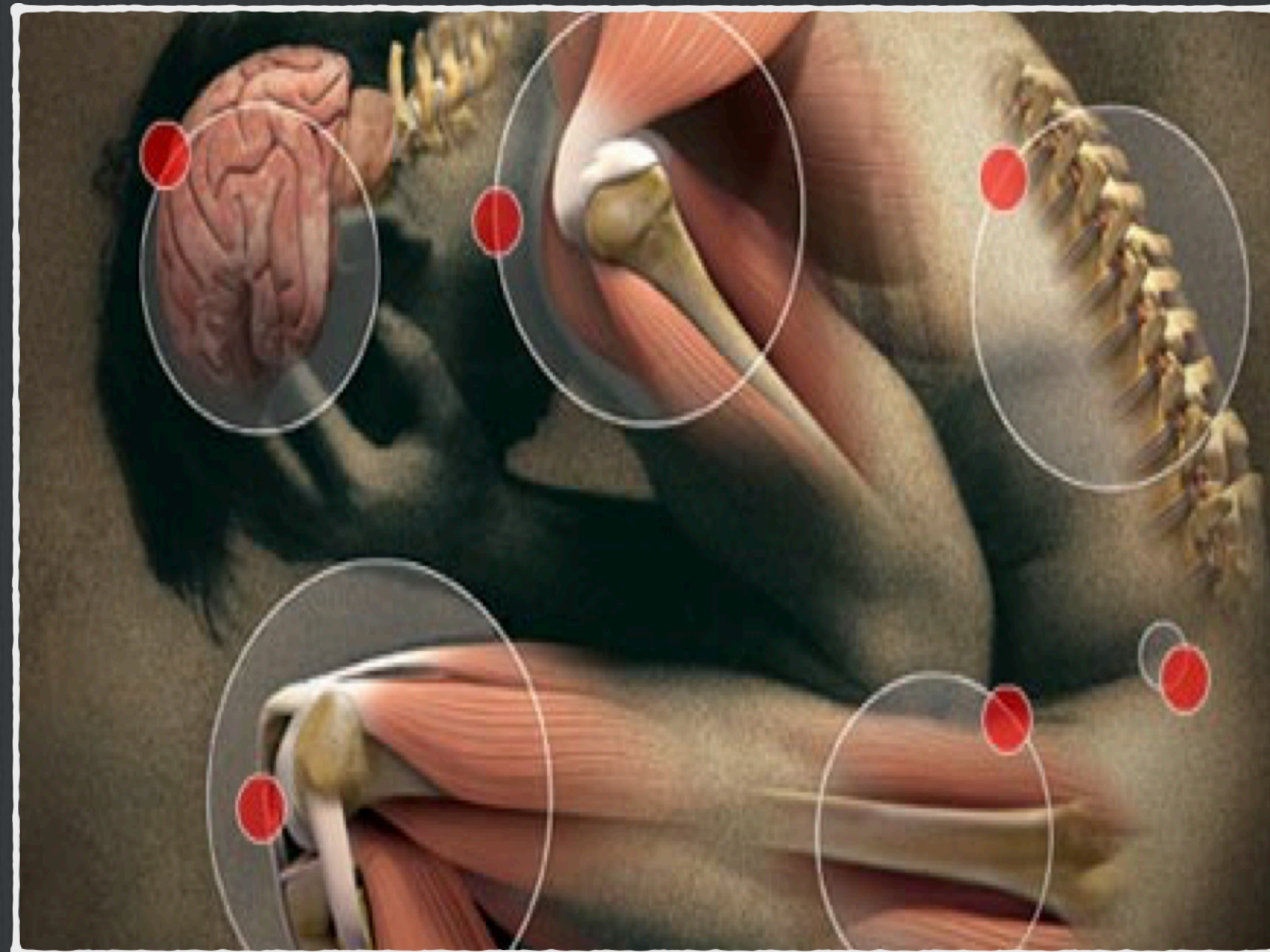
(Actualidad)

Dolor Agudo



- Comienzo brusco
- Daño traumático o enfermedad sistémica
- Valor biológico
 - **Signo de alerta: Herramienta diagnóstica**
- Predecible
- Tratamiento etiológico

Dolor Crónico

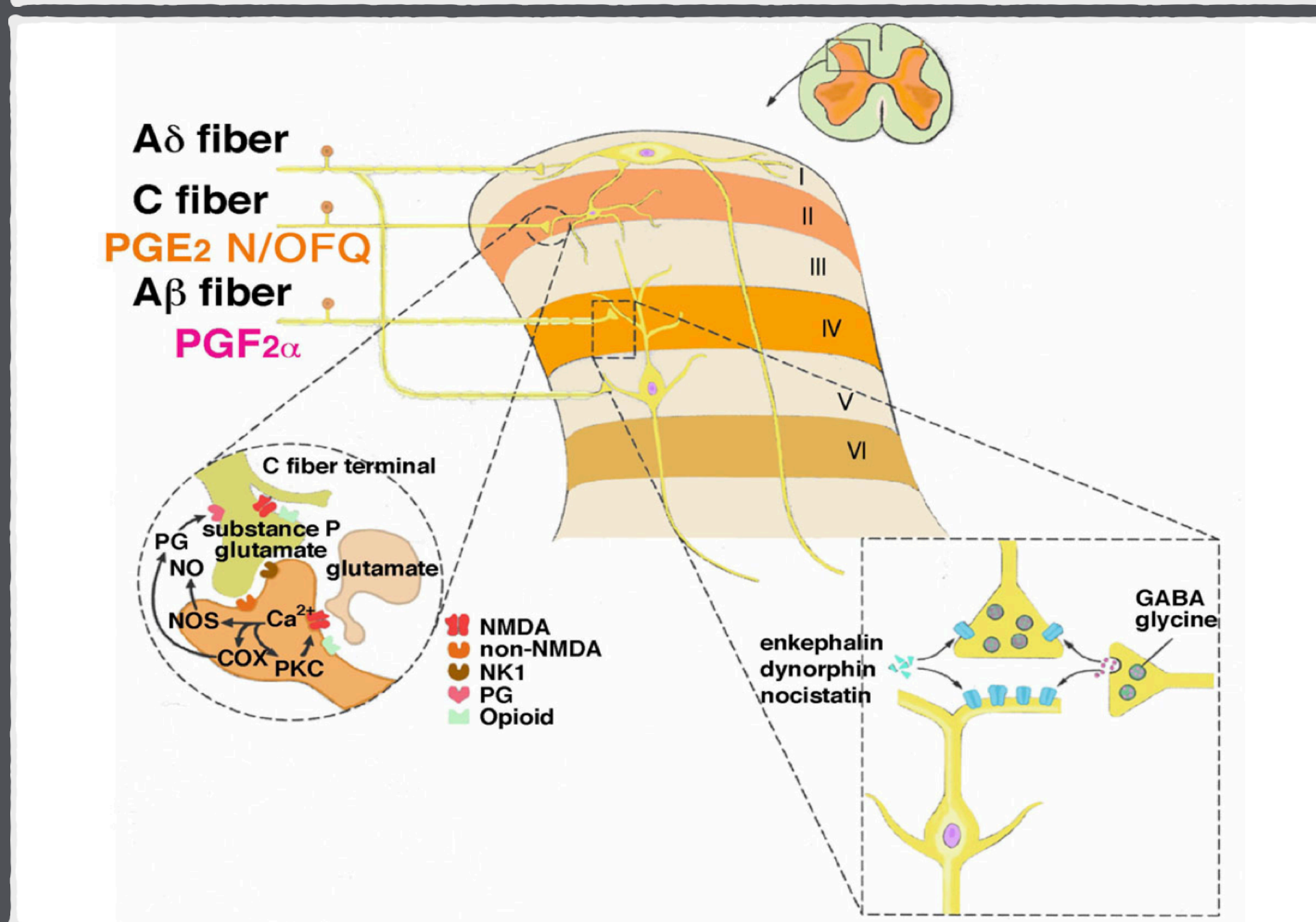
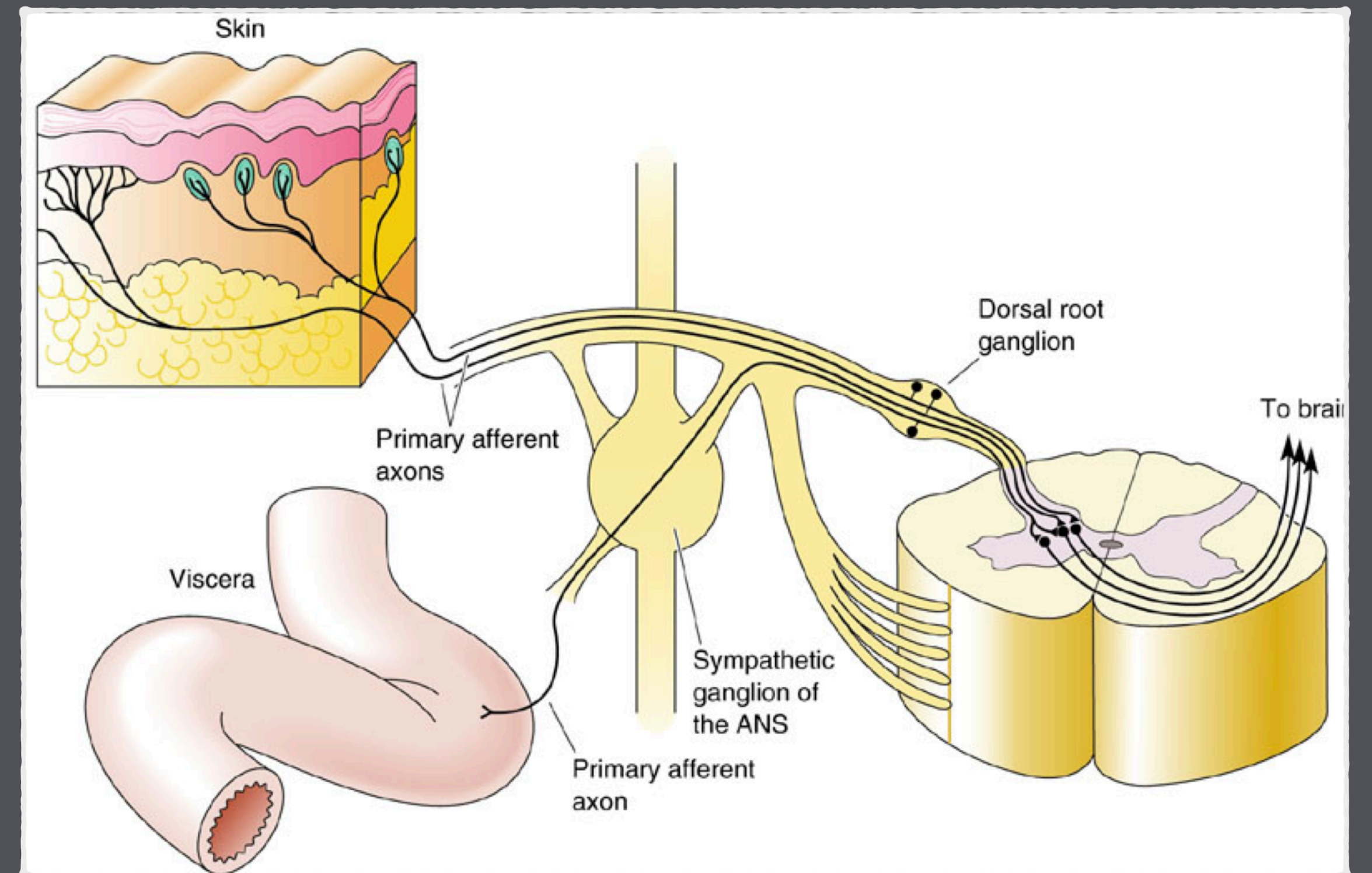
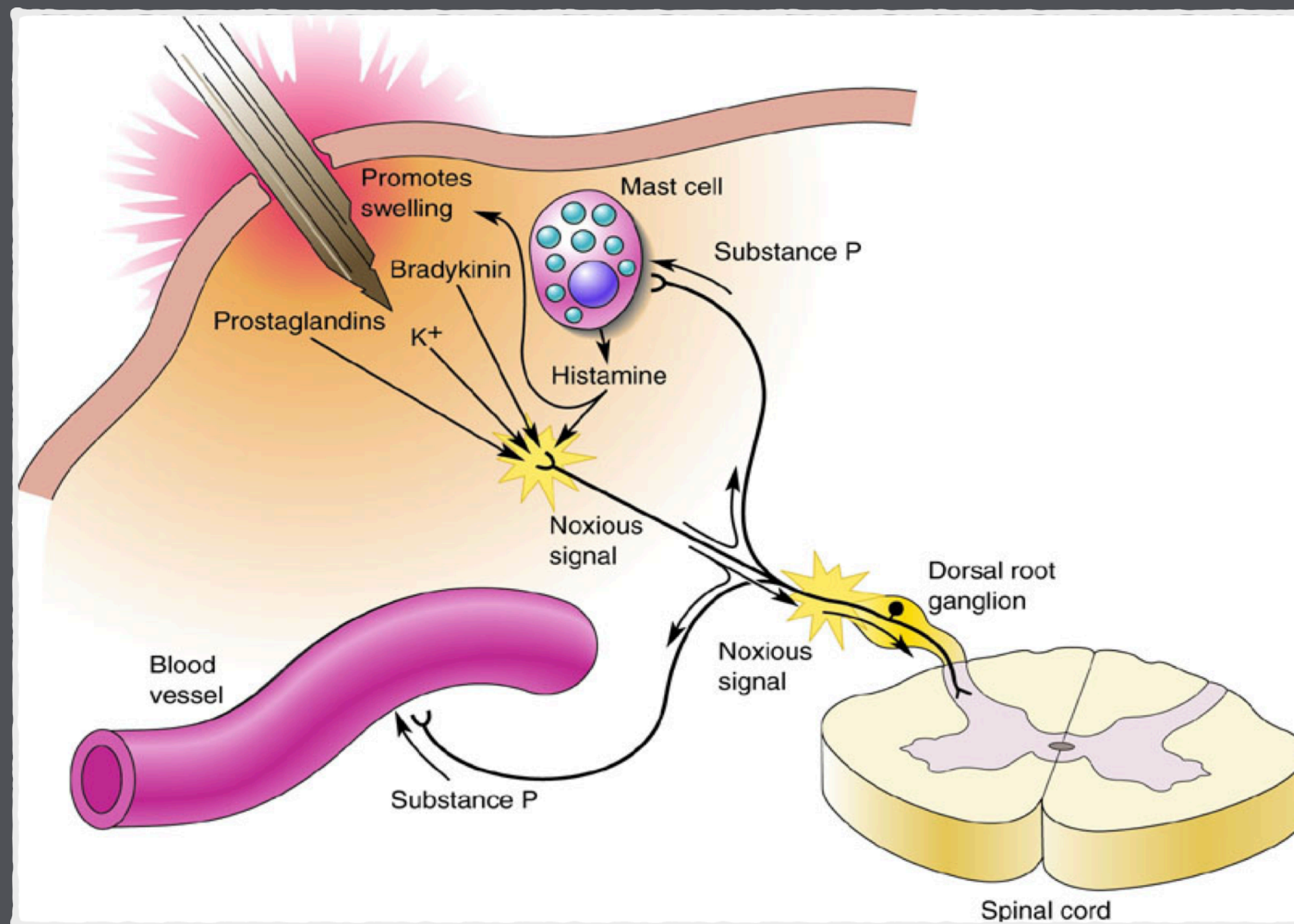


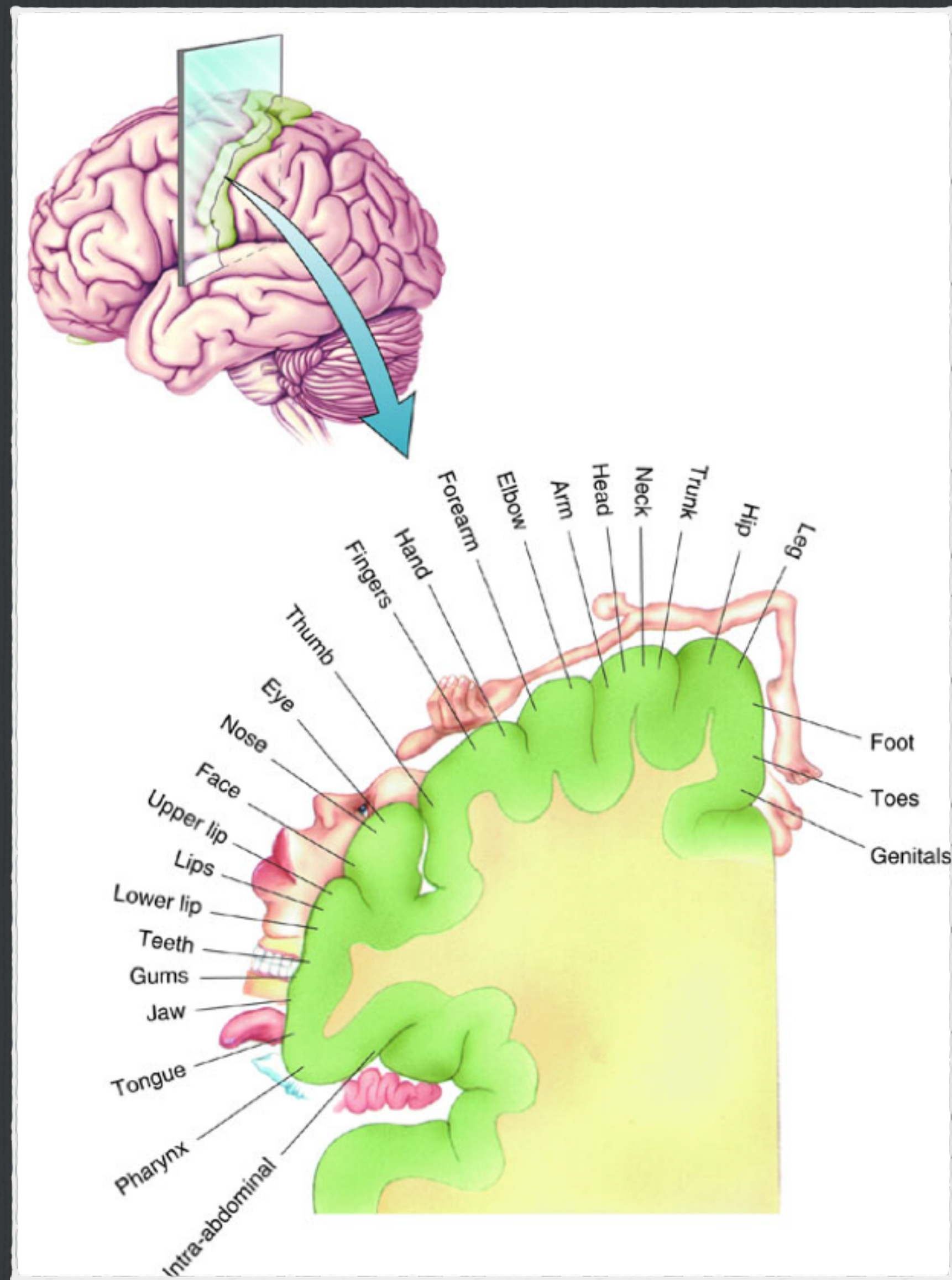
- “Se considera Dolor Crónico aquel que persiste en el tiempo sobre el curso de la enfermedad > 3-6 meses, se asocia a un proceso crónico irreversible o no , y que causa dolor continuo o recurrente a lo largo del tiempo.”
- Es una ENFERMEDAD EN SI MISMA
- DOLOR NOCICEPTIVO/NEUROPÁTICO/SIMPÁTICO

Dolor Nociplástico

- En **diciembre de 2017**, fué aceptado por La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) un nuevo término: **“Dolor nociplástico”**, aunque resulta controvertido, ya que existen opiniones divididas.
- **Dolor nociplástico es aquel dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que causa dolor.**
- Se usa para describir el dolor que ocurre en un sistema nervioso somatosensorial como disfunción, para diferenciar el mal funcionamiento que se observa en el dolor neuropático como lesión.

Mecanismo de la sensibilización central y vías del dolor



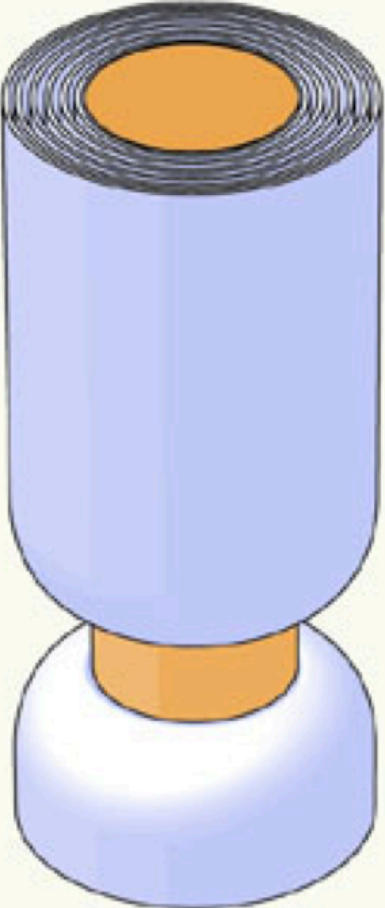
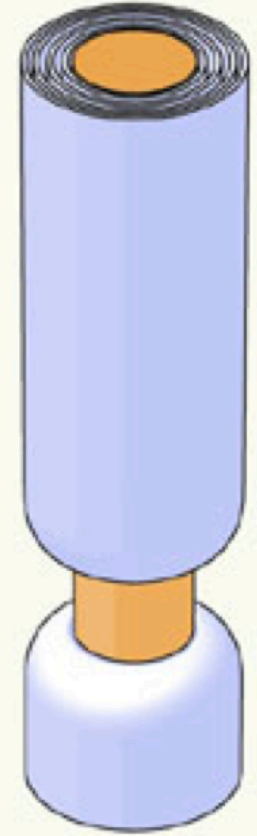
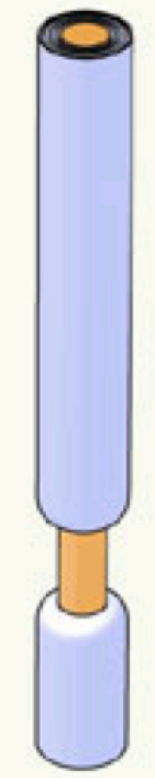



- **TÁLAMO:** el dolor se hace consciente
- **SISTEMA LÍMBICO:** estado de alerta
- **HIPOTÁLAMO:** respuesta emocional

Sensibilización Central

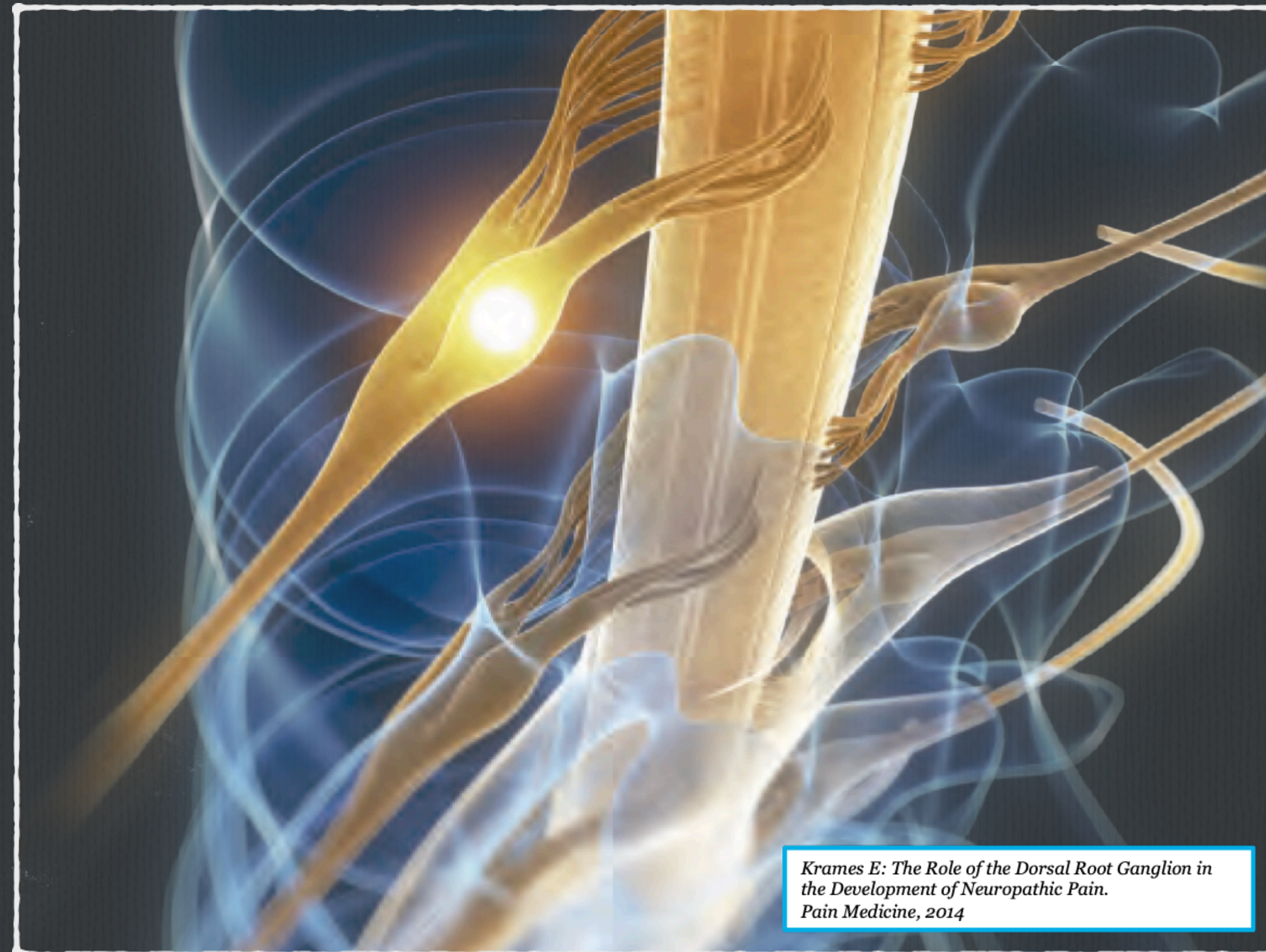
- La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define la sensibilización central como **“Estado de mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas en el sistema nervioso central con facilitación de entrada aferente de intensidad normal o por debajo del umbral”**.
- Este término describe un estado inducido de hipersensibilidad espinal, impulsado **por fibras C** después de la activación por señales nociceptivas periféricas persistentes.
- Una vez establecida a través de los mecanismos intraespinales, la sensibilización central aumenta todas las respuestas neuronales, incluidas las derivadas de entradas de umbral bajo **(señales que normalmente generan sensaciones no dolorosas $A\beta$ - $A\delta$)**.

Tipos de fibras nerviosas

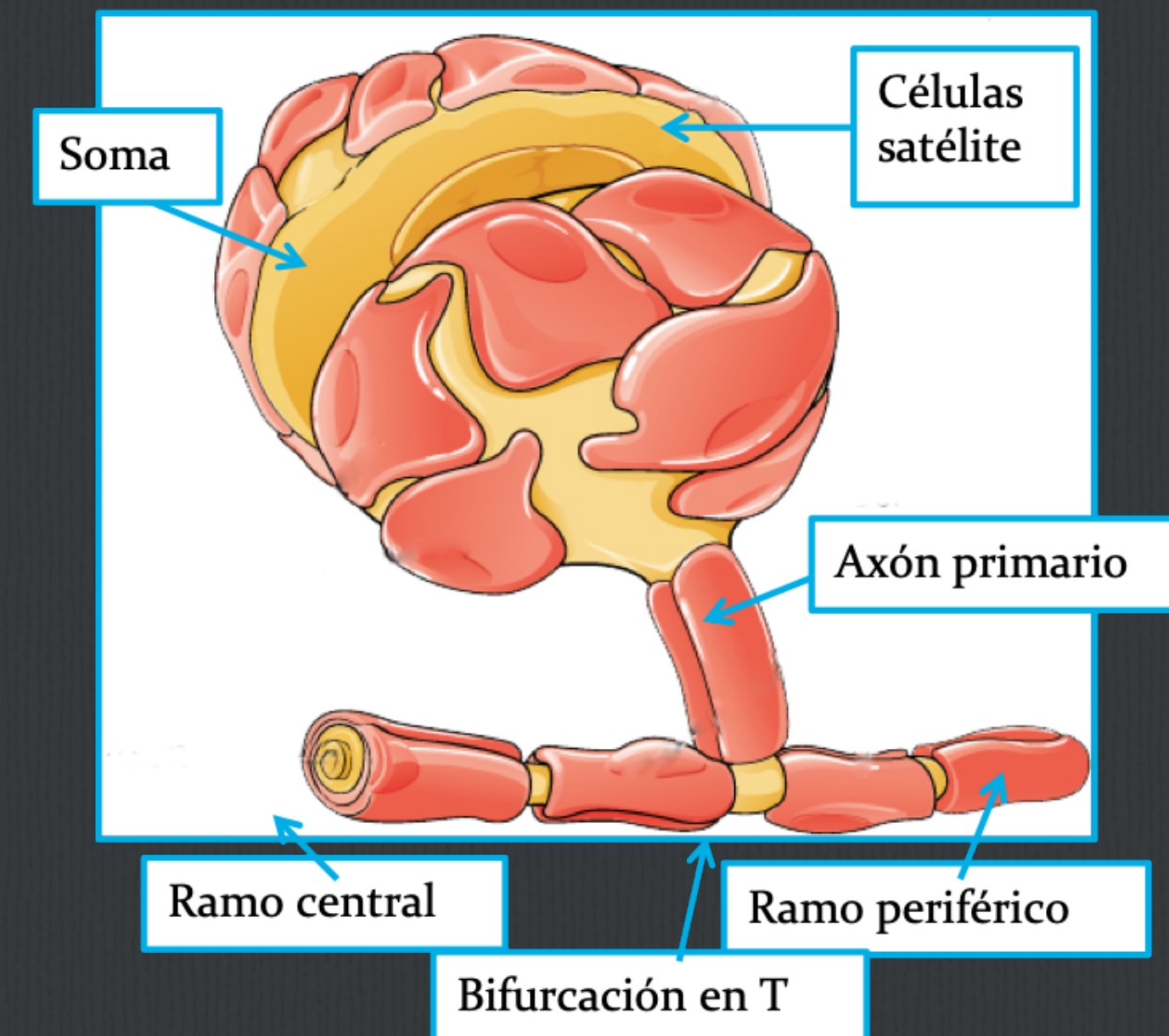
Axons from skin	A α	A β	A δ	C
Axons from muscles	Group I	II	III	IV
				
Diameter (μm)	13–20	6–12	1–5	0.2–1.5
Speed (m/sec)	80–120	35–75	5–30	0.5–2
Sensory receptors	Proprioceptors of skeletal muscle	Mechanoreceptors of skin	Pain, temperature	Temperature, pain, itch

- **Fibras C Amielinicas:** T°C, DOLOR, picor
- **Fibras A δ :** T°C, DOLOR
- **Fibras A β :** Mecanoreceptores piel, tacto, presión
- **Fibras A alfa:** Propioceptores piel, posición, respuesta motora, rápidas

Ganglio de raíz dorsal espinal GRD



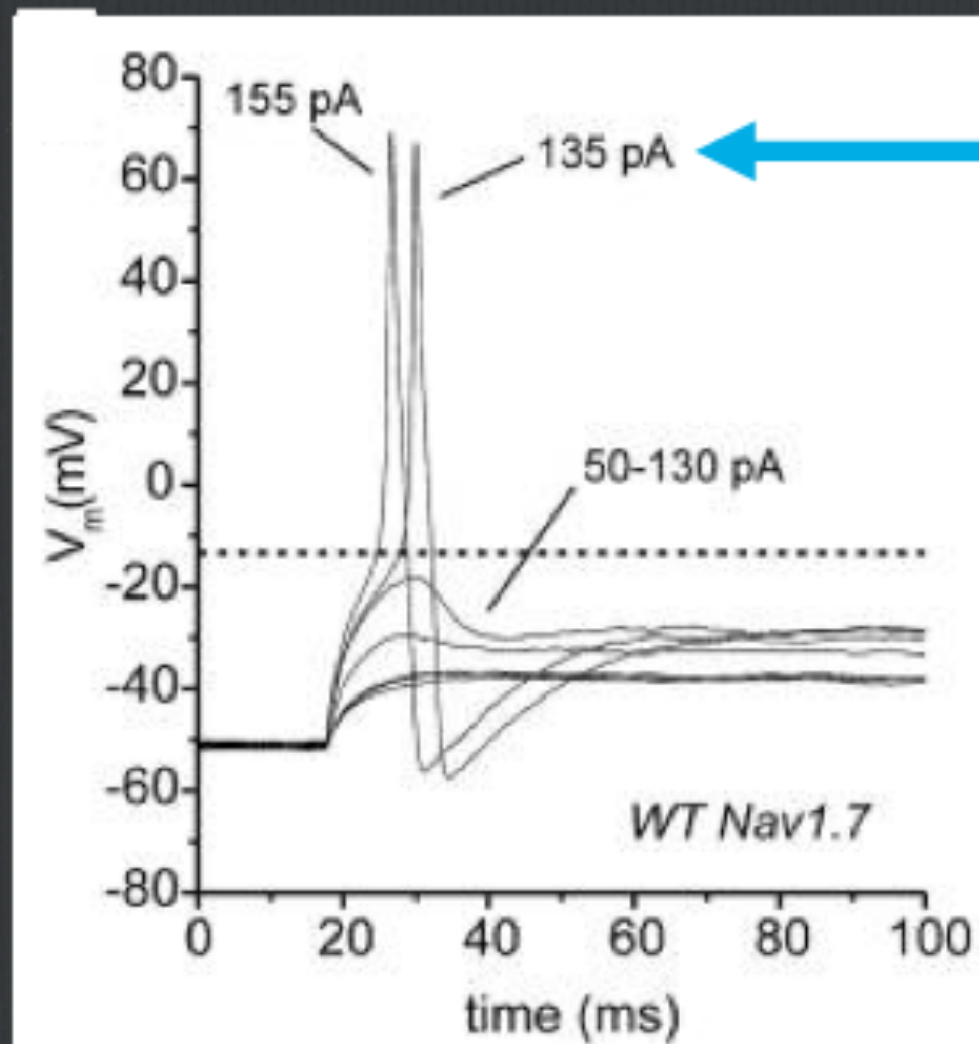
- El GRD contiene los núcleos (somas) de la mayoría de las neuronas sensoriales primarias (~15.000) cuyas fibras conectan el SNP con el SNC



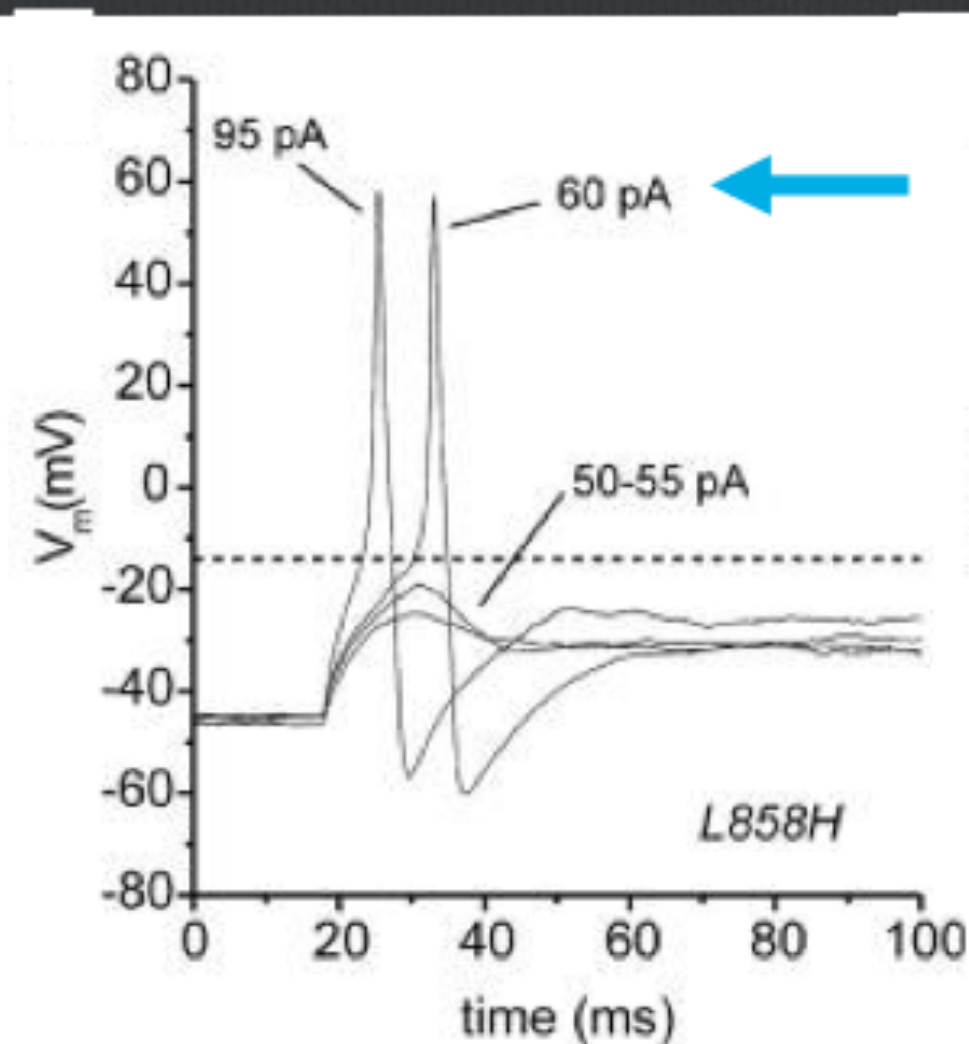
Disminución umbral activación GRD

7. Rush et al. PNAS. 2006.
8. Lirk et al. Anesth Analg. 2008.
9. Kovalsky et al. J Neurophysiology. 2009.

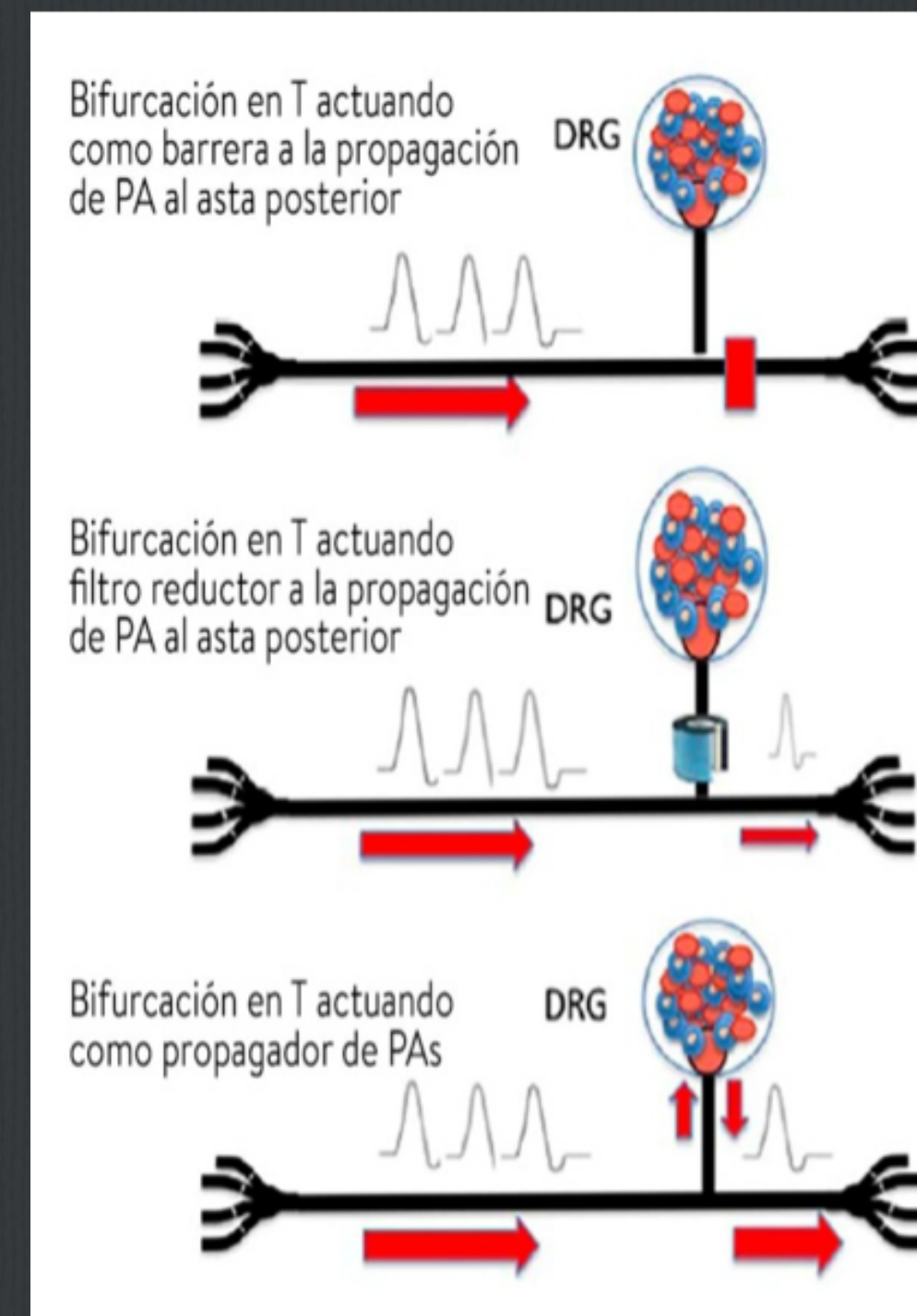
Normal: Umbral de activación alto



Dolor crónico: umbral de activación bajo



- **Disminución umbral 50%**
- **Hiperexcitabilidad neuronal sensorial**



Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain

Ru-Rong Ji¹, Zhen-Zhong Xu¹, and Yong-Jing Gao²

Zhen-Zhong Xu: zhen.xu@duke.edu; Yong-Jing Gao: gaoyongjing@ntu.edu.cn

Nat Rev Drug Discov. 2014 July ; 13(7): 533–548. doi:10.1038/nrd4334.

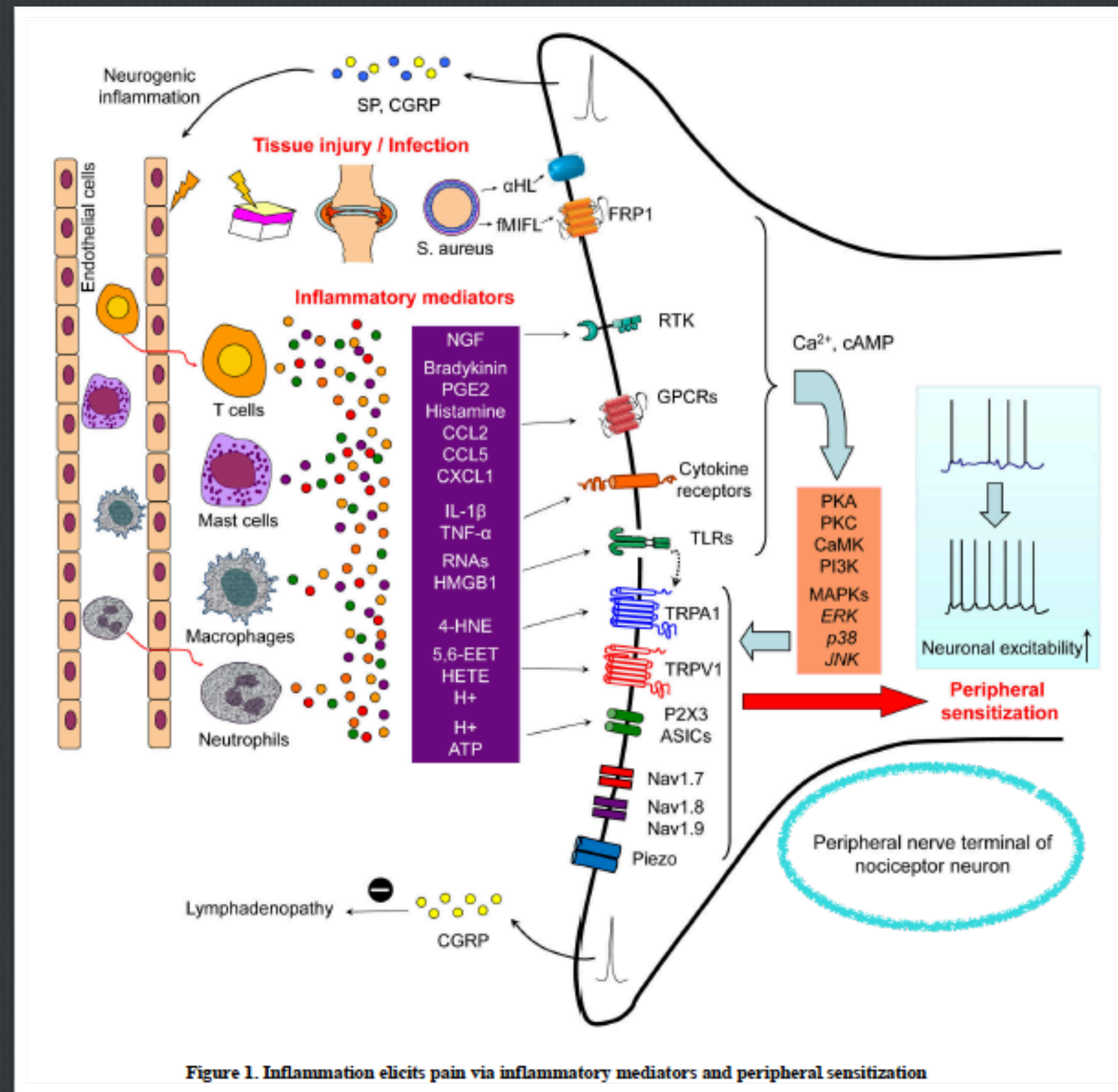


Figure 1. Inflammation elicits pain via inflammatory mediators and peripheral sensitization

Existen múltiples mediadores pro-inflamatorios que inducen una **sensibilización periférica** frente al dolor mediados por **Linfocitos T, Mastocitos, Macrófagos y Neutrófilos**

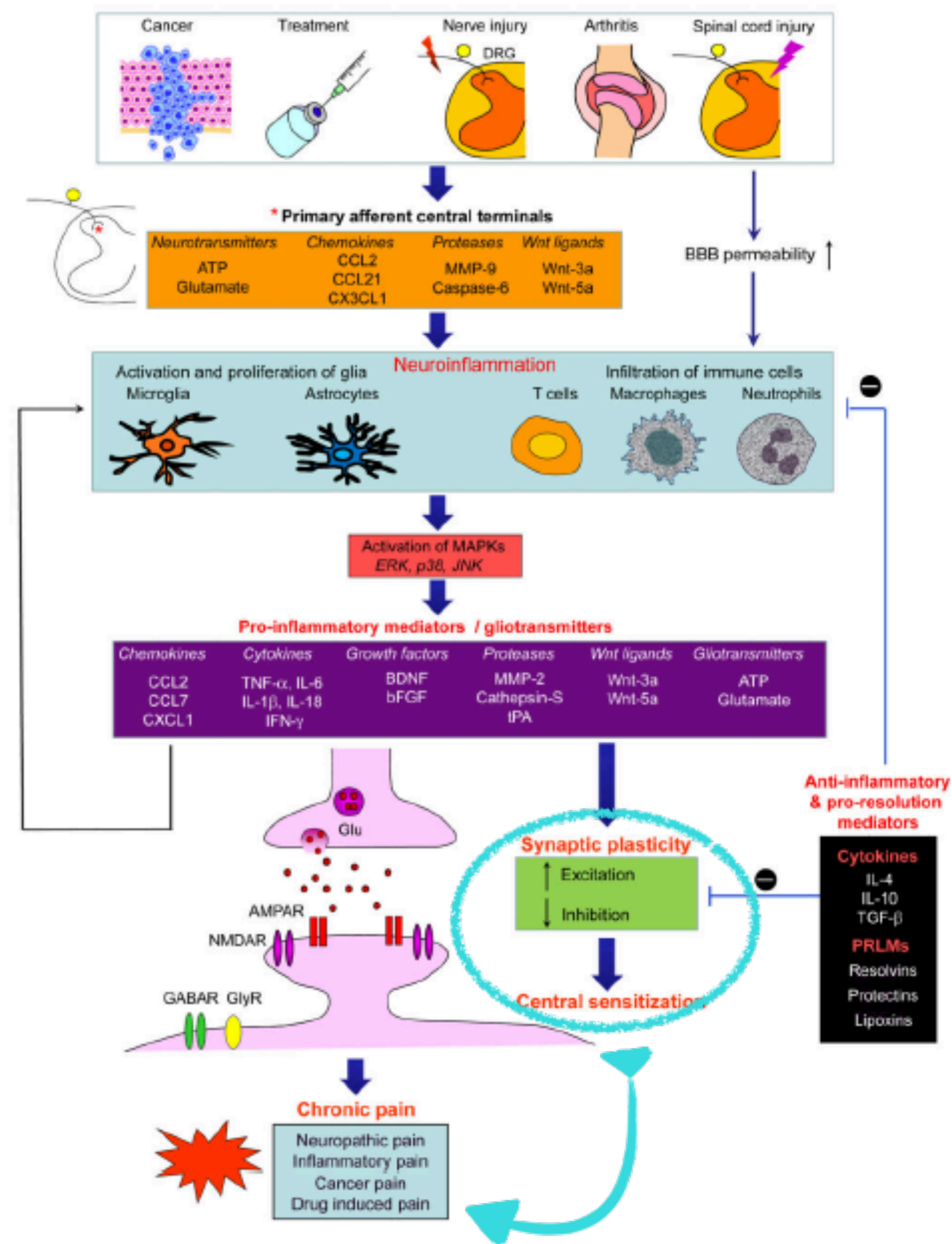
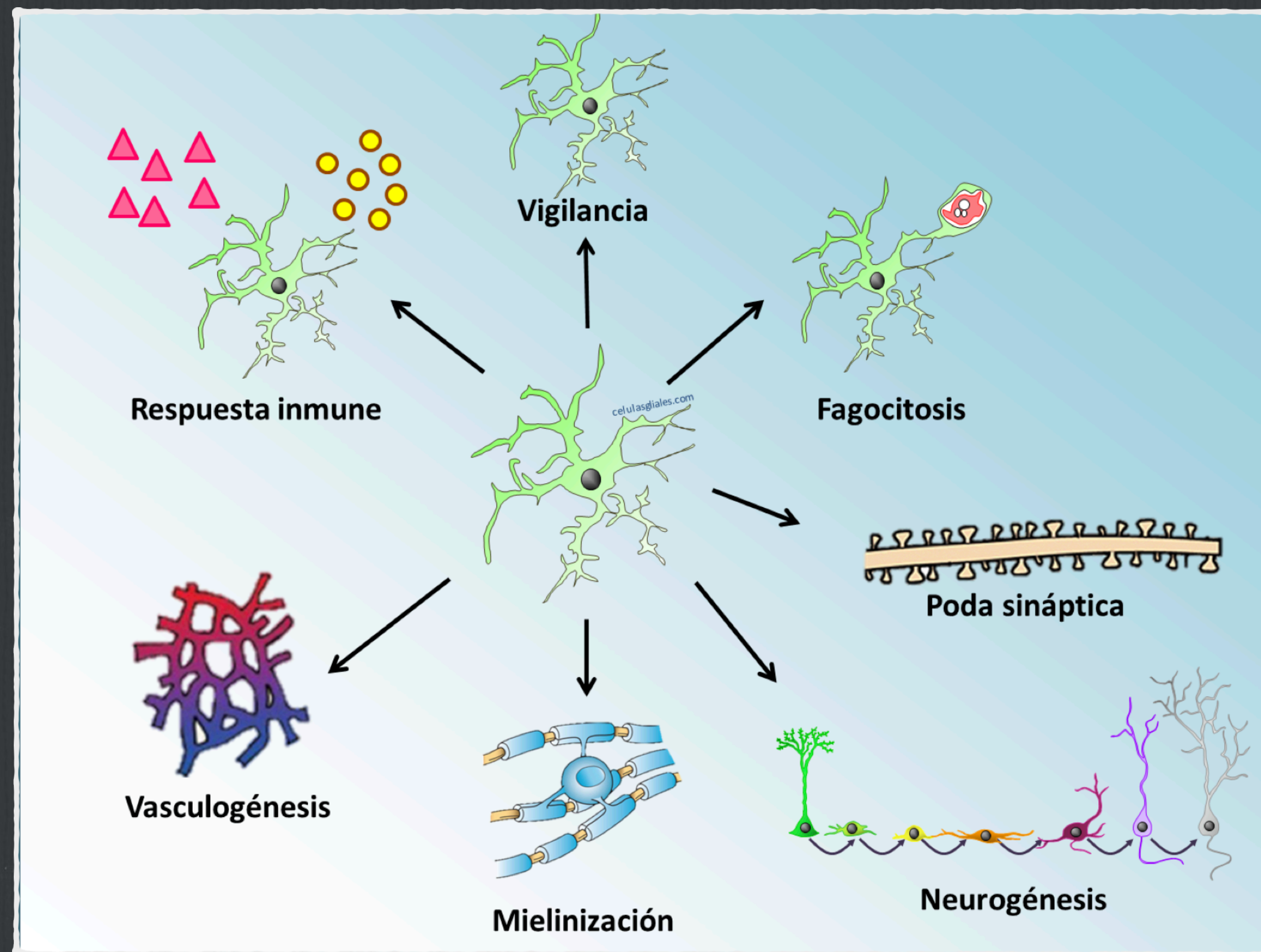


Figure 2. Neuroinflammation in the spinal cord drives chronic pain via neuron–glial interactions and central sensitization

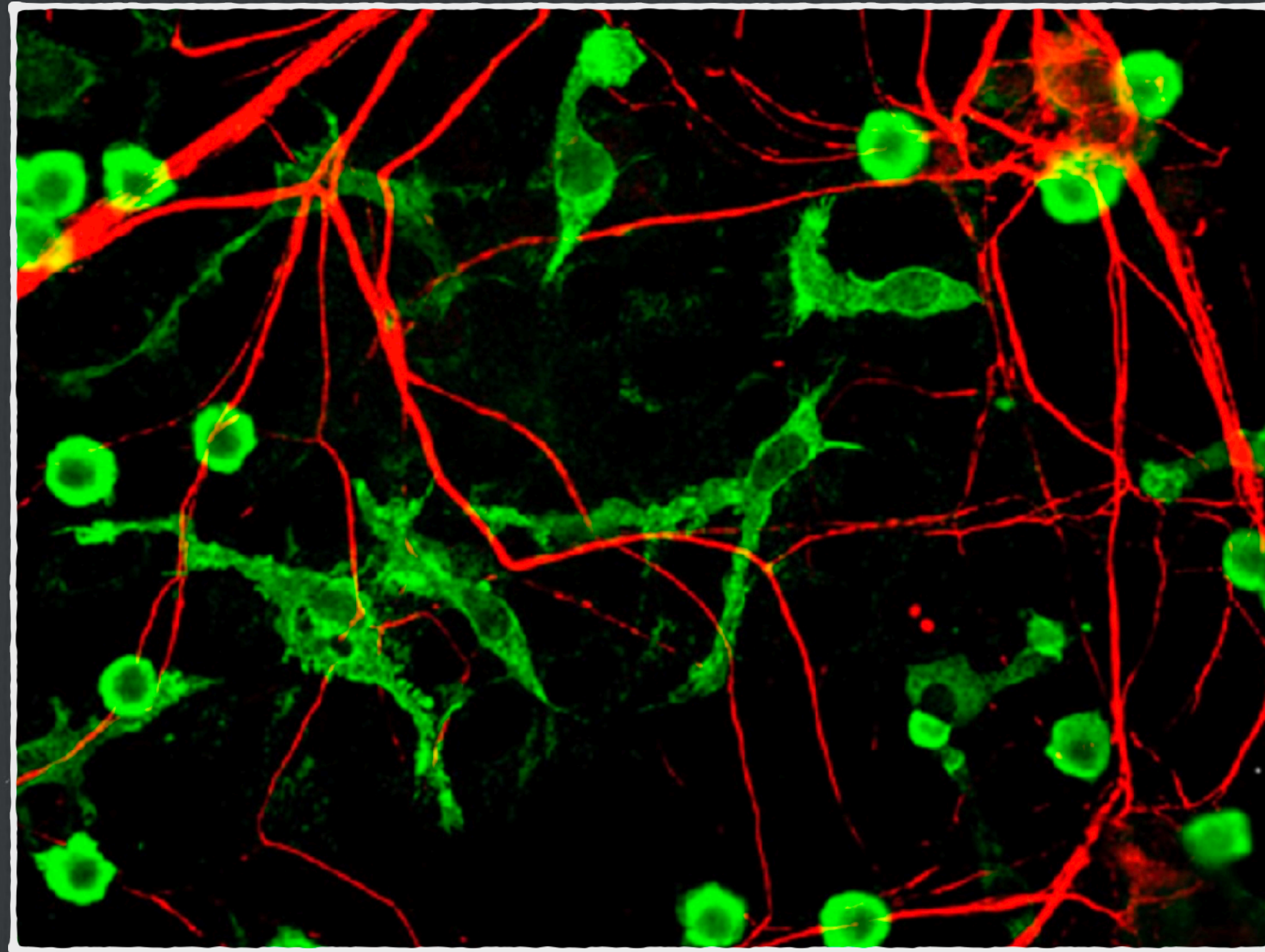
El proceso de
NEUROINFLAMACIÓN de la
neuroglia (Microglía y
astrocitos) induce el proceso
de **SENSIBILIZACIÓN**
CENTRAL

MICROGLIA



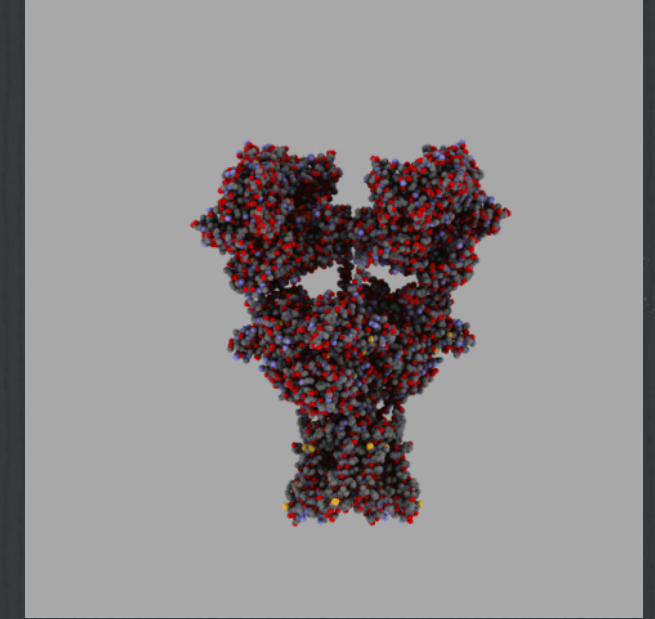
- La microglía es un tipo de célula glial que se encuentra en el sistema nervioso central (12%).
- El término se utiliza para hablar de un conjunto de células que cumplen funciones similares, relacionadas sobre todo con la **defensa inmunitaria y la fagocitación de elementos potencialmente dañinos para las neuronas.**

Mediadores Sensibilización Central



- **ACTIVACIÓN MICROGLIA Y ASTROCITOS**
- **Infiltración de células autoinmunes: Macrófagos, neutrófilos, linfocitos T**
- **Aumento gliotransmisores pro-inflamatorios (SOPA INFLAMATORIA)**
 - **Chemokinas; CCL2,CCL7, CXCL1**
 - **Citokinas; IFN (ALFA, BETA, GAMMA), IL-6, IL-8**
 - **Factores Crecimiento celular; BDNF**
 - **Proteasas; MMP-2**
 - **Wnt ligandos; 3a, 5a**
 - **ATP, Glutamato**

Receptores de Glutamato



- Los receptores de glutamato son un tipo de moléculas receptoras del principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, el glutamato.
- Existen tres familias de receptores ionotrópicos de glutamato, que actúan como canales de cationes: los receptores de N-metil-D-aspartato (receptores NMDA); los de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (receptores AMPA); y los de kainato (receptores de kainato).
- Los receptores ionotrópicos se hallan relacionados con el proceso de plasticidad sináptica. El incremento o disminución del número de receptores ionotrópicos en la célula postsináptica puede conducir a la activación o depresión de esta célula a largo plazo, respectivamente.

Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity

Alban Latremoliere and Clifford J. Woolf

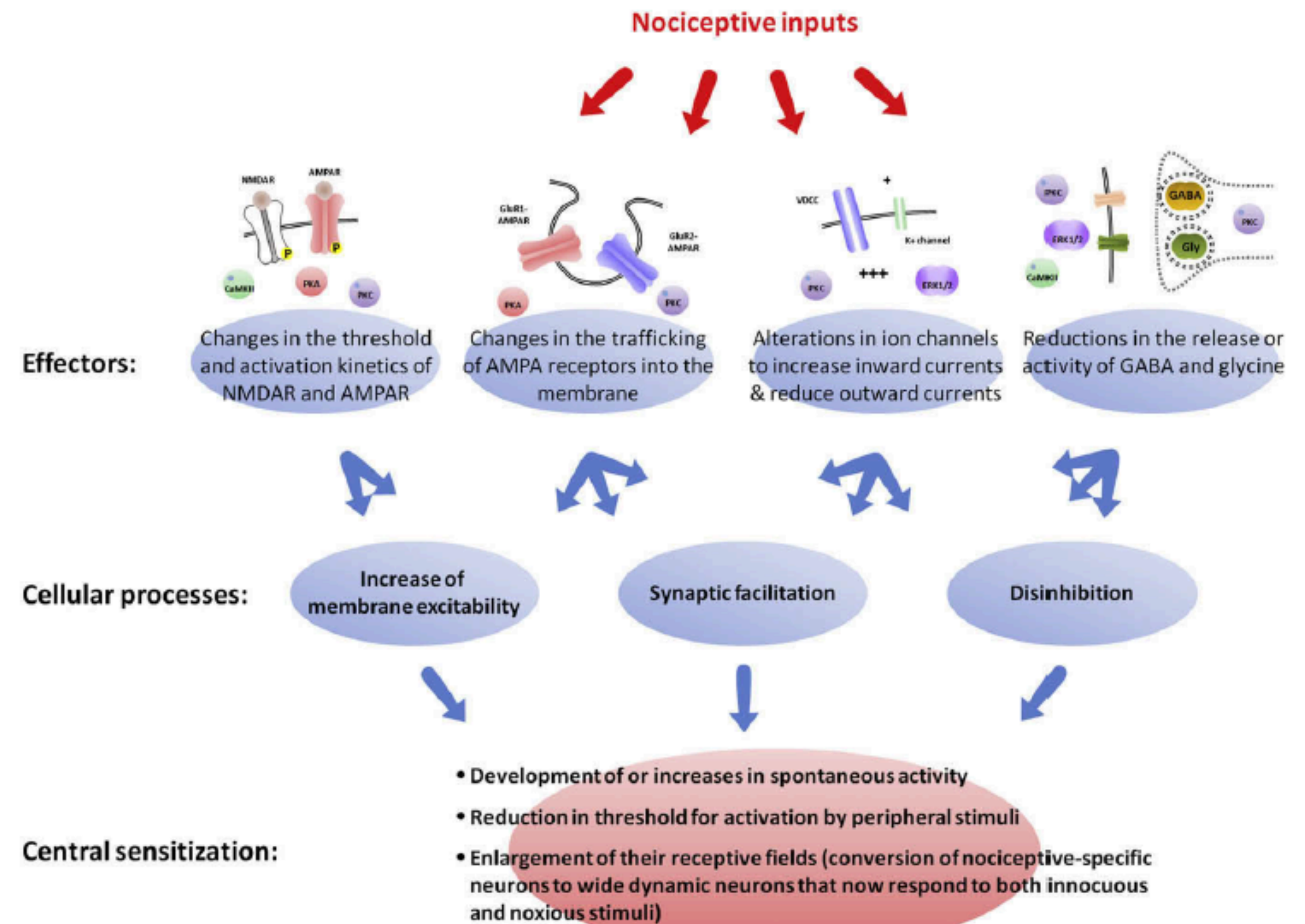
Neural Plasticity Research Group, Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts.

The Journal of Pain, Vol 10, No 9 (September), 2009: pp 895-926

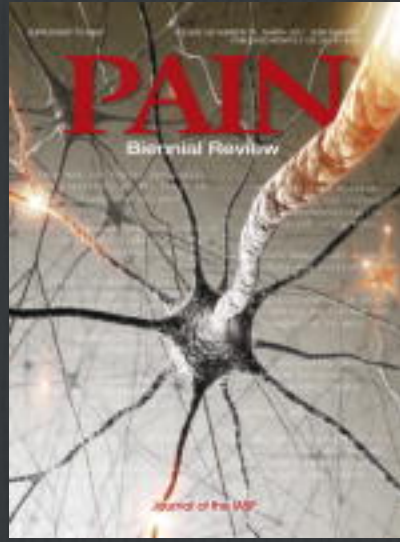
- Existen múltiples vías intracelulares de activación
- Procesos celulares de plasticidad neural:
 - Aumento excitabilidad neuronal
 - Facilitación postsináptica
 - Desinhibición neuronal

Latremoliere and Woolf

905



Diagnóstico de la Sensibilización central



PAIN® 152 (2011) S2–S15

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Review

Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain

Clifford J. Woolf

Program in Neurobiology and FM Kirby Neurobiology Center, Children's Hospital Boston, Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

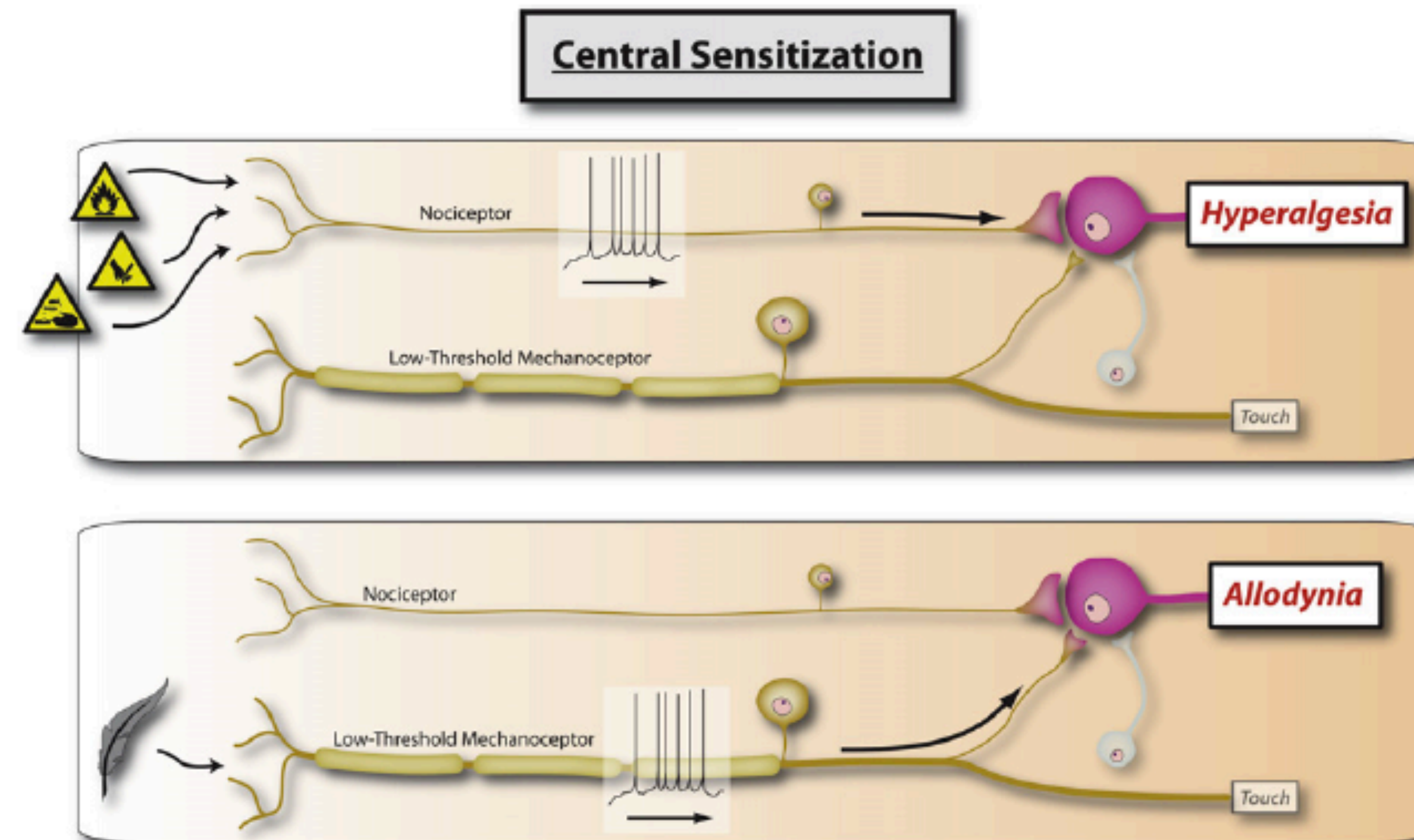
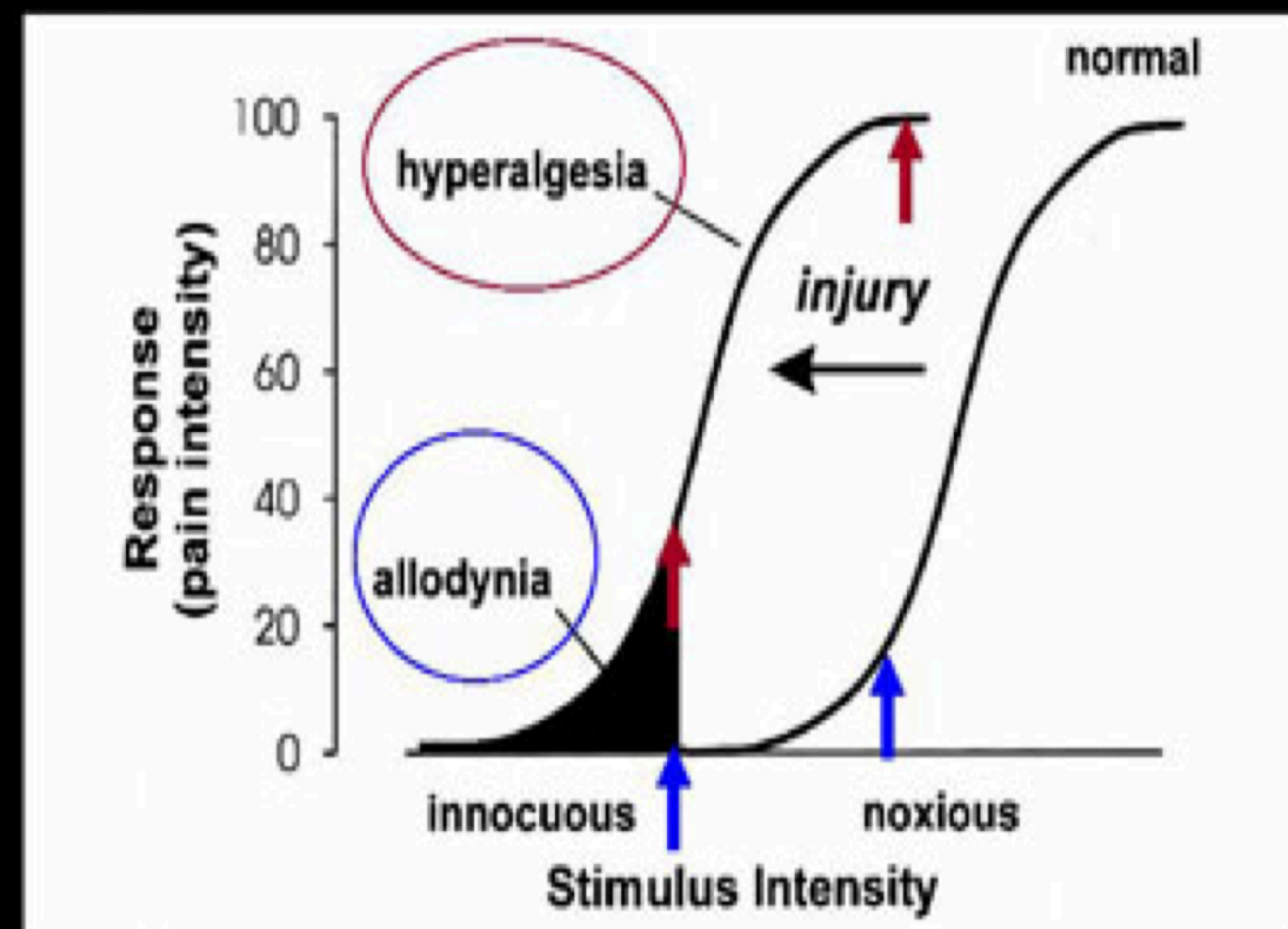


Fig. 2. Central sensitization. With the induction of central sensitization in somatosensory pathways with increases in synaptic efficacy and reductions in inhibition, a central amplification occurs enhancing the pain response to noxious stimuli in amplitude, duration and spatial extent, while the strengthening of normally ineffective synapses recruits subliminal inputs such that inputs in low threshold sensory inputs can now activate the pain circuit. The two parallel sensory pathways converge.

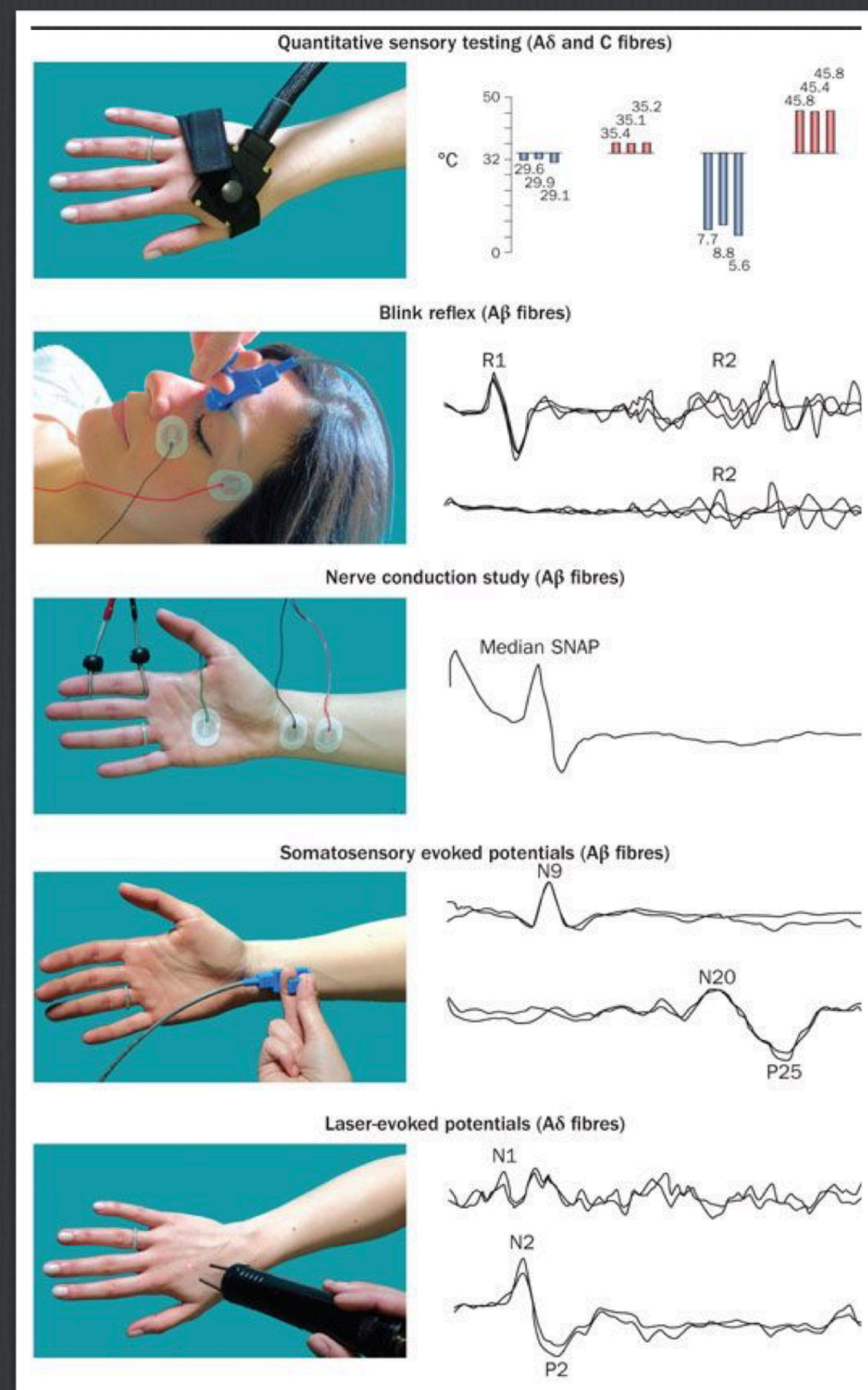
Hiperalgesia y Alodinia

Injury Alters the Response to Painful and Nonpainful Stimuli



- 1º local por inflamación y/o 2º por sensibilización medular o fármacos opioides a dosis altas.
- Alteración analgesia/pronocicepción
- Implicaciones:
 - Disminución Umbral del dolor Hiperalgesia **Fibras A δ** y Alodinia **Fibras A β**
 - Mayor consumo de analgésicos y de la intensidad del dolor y del % de dolor crónico

QST: test cuantitativo sensorial



- La prueba sensorial cuantitativa es **una técnica no invasiva y sin dolor** que puede ayudar en la detección temprana, la selección de la terapia y el monitor de la progresión y recuperación de pacientes con trastornos sensoriales.
- El poder de diagnóstico de las pruebas sensoriales cuantitativas como herramienta para diagnosticar trastornos de los sistemas nervioso **es una combinación única de instrumentación y tecnología**, integrada con software y hardware específico para la misión.

Diagnóstico: QST

Box 2

Available methods of QST⁴¹

Modalities of stimulation

- Thermal (heat, cold)
- Mechanical (tactile, pressure, vibration)
- Electrical
- Ischaemic
- Chemical

Location of stimulation

- Cutaneous
- Muscle
- Visceral organs

Common QST measurements

- Perceptual responses
 - Pain threshold
 - Pain tolerance
- Dynamic responses
 - Spatial summation
 - Temporal summation

QST, quantitative sensory testing.

- **No existen test diagnósticos de rutina**
- **Sólo en el ámbito hospitalario especializado**
- **Neurología: 30-45 min**
- **Simple: alodinia térmica y táctil: prueba del algodón con alcohol, hiperalgesia con pinprick test con clip**

Sumación temporal

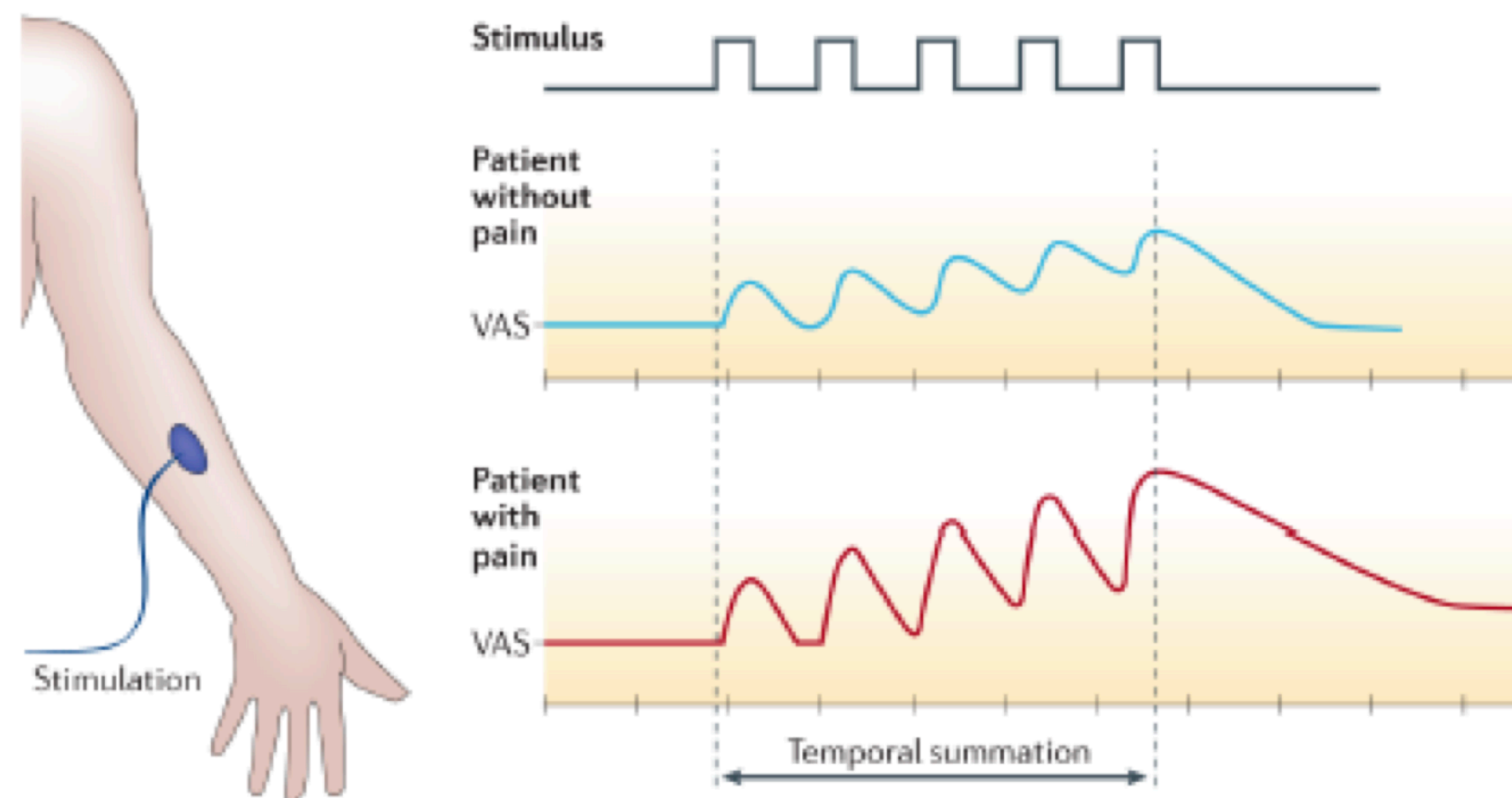


Figure 2. Temporal summation

During quantitative sensory testing, the perception of pain intensity assessed with a visual analogue scale (VAS) in response to a repetitive thermal stimulation of uniform intensity applied to the forearm will gradually increase owing to central sensitization. In a patient with chronic pain, central sensitization facilitates temporal summation, whereas, in a healthy person, this intensity does not increase owing to habituation to the stimulus. Modified with permission obtained from Springer © Arendt-Nielsen, L. *Handb. Exp. Pharmacol.* 227, 79–102 (2015).

- La escala EVA va en aumento cuando se repite el estímulo doloroso a lo largo del tiempo, indicando signos de sensibilización central.

The Central Sensitization Index

THE
ES
IDE
OU

Ranc
[Can
May

Worksheet

CSI Inventory (Part A)

Name _____ Date _____

Please circle the best response to the right of each statement.
Key for Scoring: Never = 0, Rarely = 1, Sometimes = 2, Often = 3, Always = 4

1. I feel tired and unrefreshed when I wake from sleeping.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
2. My muscles feel stiff and achy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
3. I have anxiety attacks.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
4. I grind or clench my teeth.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
5. I have problems with diarrhea and/or constipation.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
6. I need help in performing my daily activities.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
7. I am sensitive to bright lights.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8. I get tired very easily when I am physically active.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
9. I feel pain all over my body.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
10. I have headaches.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
11. I feel discomfort in my bladder and/or burning when I urinate.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
12. I do not sleep well.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
13. I have difficulty concentrating.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
14. I have skin problems such as dryness, itchiness, or rashes.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15. Stress makes my physical symptoms get worse.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
16. I feel sad or depressed.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
17. I have low energy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
18. I have muscle tension in my neck and shoulders.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
19. I have pain in my jaw.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
20. Certain smells, such as perfumes, make me feel dizzy and nauseated.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
21. I have to urinate frequently.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
22. My legs feel uncomfortable and restless when I am trying to go to sleep at night.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
23. I have difficulty remembering things.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
24. I suffered trauma as a child.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
25. I have pain in my pelvic area.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
Total Each Column					
Overall Total					

G.

- El Inventario Central de Sensibilización (CSI) se puede usar para determinar la severidad de la sensibilización central (CSP). **El CSI consta de 25 preguntas y puede ser autoevaluado.** Cada pregunta se puede responder de la siguiente manera: **Nunca (0 puntos), Rara vez (1 punto), A veces (2 puntos), A menudo (3 puntos) o Siempre (4 puntos).**
- Los puntos totales reflejan la severidad de la CSP.; **Subclínico: 0 a 29, Suave: 30 a 39, Moderado: 40 a 49, Severo: 50 a 59, Extremo: 60 a 100**
- El CSI tiene dos partes, la Parte A y la Parte B.** Para la puntuación, solo verá las 25 preguntas de la Parte A. La Parte B se utilizó inicialmente para ayudar a correlacionar los resultados con los diagnósticos anteriores.

Correlación clínica CSI con la sensibilización central

Table 1

Prevalence of CSSs (Diagnosed by a Physician) and CSI Scores in the CSS Patient Sample (N = 89)

Diagnosis	*N (%)	CSI
		M (SD)
<u>CSS (n=89, 73.6%)</u>		
Tension Headache/Migraines	47 (39%)	55.6 (13.1)
Myofascial Pain Syndrome	47 (39%)	49.6 (15.8)
Fibromyalgia	38 (31%)	57.7 (13.0)
Irritable Bowel Syndrome	18 (15%)	60.7 (13.6)
Temporomandibular Joint Disorder	14 (12%)	66.1 (12.9)
Posttraumatic Stress Disorder	14 (12%)	56.0 (14.7)
Adult onset	10 (8.3%)	52.8 (13.3)
Childhood onset	4 (3.3%)	64.0 (17.0)
Restless Leg Syndrome	10 (8%)	53.9 (12.9)
Chronic Fatigue Syndrome	5 (4%)	66.8 (15.0)
Interstitial Cystitis	5 (4%)	55.0 (17.1)
Complex Regional Pain Syndrome	3 (2%)	66.3 (11.4)
Multiple Chemical Sensitivity	1 (1%)	75 (–)

* note: 46 of these 89 patients had more than 1 CSS diagnosis

50-60 : grado moderado
> 60 puntos : grado extremo

Worksheet

CSI Inventory (Part B)

Name _____ Date _____

Have you been diagnosed by a doctor with any of the following disorders?

Please check the box to the right for each diagnosis and write the year of the diagnosis.

		No	Yes	Year Diagnosed
1	Restless Leg Syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2	Chronic Fatigue Syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3	Fibromyalgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Temporomandibular Joint Disorder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Migraine or tension headaches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6	Irritable Bowel Syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Multiple Chemical Sensitivities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8	Neck injury (including whiplash)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9	Anxiety or panic attacks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10	Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Reprinted with permission

Principales cuadros clínicos con Sensibilización central

Box 1

Central sensitization syndromes²⁶

- Restless legs syndrome
- Periodic limb movement disorder
- Endometriosis
- Fibromyalgia syndrome
- Irritable bowel syndrome
- Primary (dysfunctional) dyspepsia
- Tension-type headache
- Migraine
- Myofascial pain syndrome
- Myofascial temporomandibular disorder
- Primary chronic neck pain
- Primary lower back pain
- Primary dysmenorrhea
- Painful bladder syndrome/ interstitial cystitis
- Vulvodynia/vulvar vestibulitis
- Chronic prostatitis/chronic male pelvic pain
- Post-traumatic stress disorder
- Multiple chemical sensitivity (chemical intolerance)
- Primary burning mouth syndrome
- Primary chronic cough
- Primary chronic tinnitus/primary chronic hearing loss

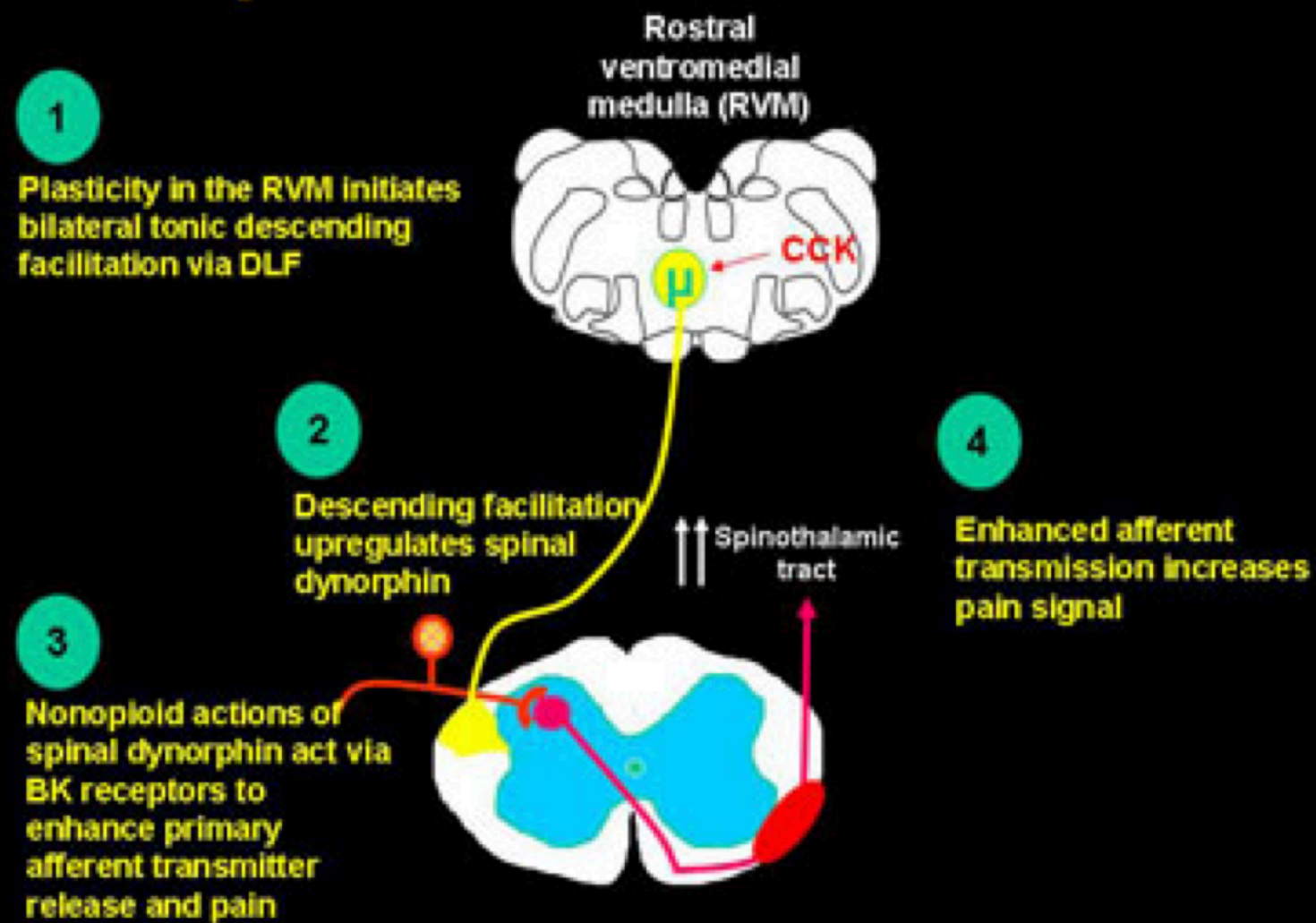
- Existen gran variedad de cuadros clínicos con un importante componente de sensibilización central pero este hecho no implica una estrategia común en el tratamiento
- Engloban un cajón de sastre con patologías de difícil abordaje

Focused Review

A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia

Marion Lee, MD¹, Sanford Silverman, MD², Hans Hansen, MD³, Vikram Patel, MD⁴, and Laxmaiah Manchikanti, MD⁵

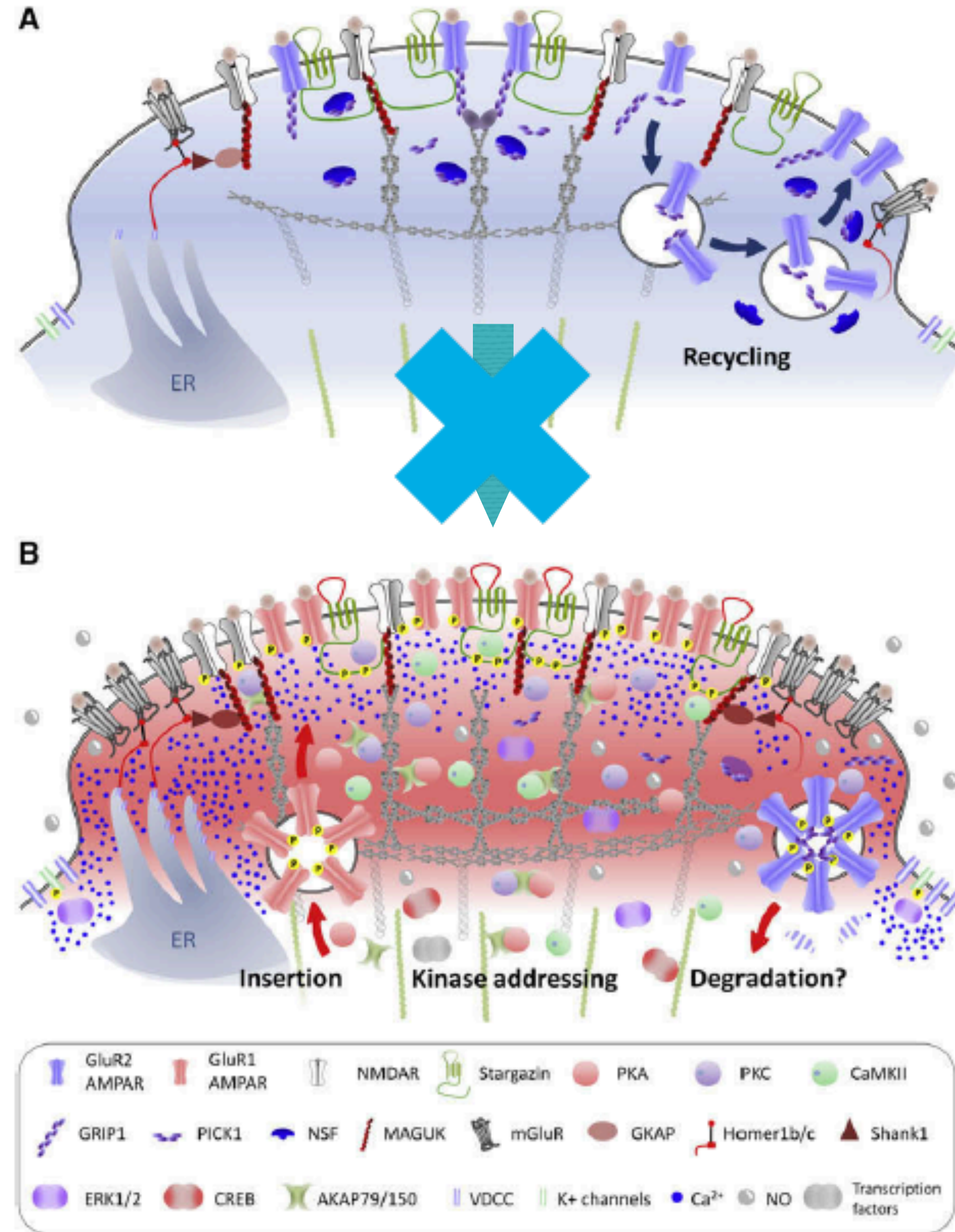
Descending Facilitation, Opioid-Induced Pain



- **Los médicos debemos sospechar OIH** cuando el efecto del tratamiento opiode parece disminuir en ausencia de progresión de la enfermedad, particularmente si se encuentran en el contexto de dolor inexplicable o alodinia difusa no asociada con el dolor original, y mayores niveles de dolor con el aumento de las dosis.
- **El tratamiento implica reducir la dosificación de opiodes**, reducirlos gradualmente o suplementar con moduladores del receptor de NMDA como **KETAMINA**.
- **En el contexto de dolor postoperatorio se ha descrito tras dosis altas de remifentanilo** (> 3 mcg/kg/min) intraoperatorio y posteriores requerimientos analgésicos elevados.

Orientación en el tratamiento

¿Como conseguimos
evitar pasar de una
función sensorial
normal (A) a un
estado de
hiperexcitabilidad
neuronal medular(B)?



Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions

L. Arendt-Nielsen¹, B. Morlion², S. Perrot³, A. Dahan⁴, A. Dickenson⁵, H.G. Kress⁶, C. Wells⁷, D. Bouhassira⁸, A. Mohr Drewes⁹

EJP

European Journal of Pain

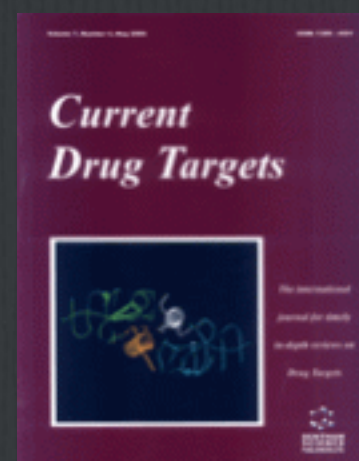
Eur J Pain **22** (2018) 216–241

- Fundamentalmente, se conocen dos métodos diferentes para amortiguar la Sensibilización Central:
 - (1) bloquear el target periférico que mantiene la sensibilización (**actuar sobre fibras nerviosas o ganglio raíz dorsal: anestésicos locales/ estimulación o radiofrecuencia periférica o ganglionar**)
 - (2) interactuar con los sistemas de transmisores centrales involucrados en la facilitación descendente (**tto médico y estimulación Medular/ Cerebral**)

Abordaje farmacológico

Potenciación vías descendentes inhibitorias

- **Antidepresivos tricíclicos:** Amitriptilina, imipramina
- **Inhibidores selectivos recaptación serotonina:** Duloxetina, Venlafaxina
- **Gabapentinoides:** ligandos de una subunidad auxiliar (proteína $\alpha 2\text{-}\delta$) de los canales de calcio dependientes del voltaje; gabapentina, pregabalina.
- **Inhibición canales Na^+ :** Lidocaína (local o en infusión IV)
- **Receptores NMDA:** Ketamina, Amantadina, Dextrometorfano
- **Alfa 2 agonistas:** Dexmedetomidina
- **Opioides mixtos:** tramadol (MOR + SEROTONINA), Tapentadol (MOR + NORADENALINA)



Review Article

Insight into Pain Modulation: Nociceptors Sensitization and Therapeutic Targets

Author(s): [Amna Khan](#), Salman Khan*, [Yeong Shik Kim](#).

Journal Name: Current Drug Targets

Volume 20 , Issue 7 , 2019

DOI : [10.2174/1389450120666190131114244](https://doi.org/10.2174/1389450120666190131114244)

- **Numerosos tipos de receptores se activan en la sensación de dolor que varía en su vía de señalización.**
- **Estas vías de señalización pueden considerarse como un lugar para la modulación del dolor dirigiéndose a las moléculas de transducción del dolor para producir analgesia.**

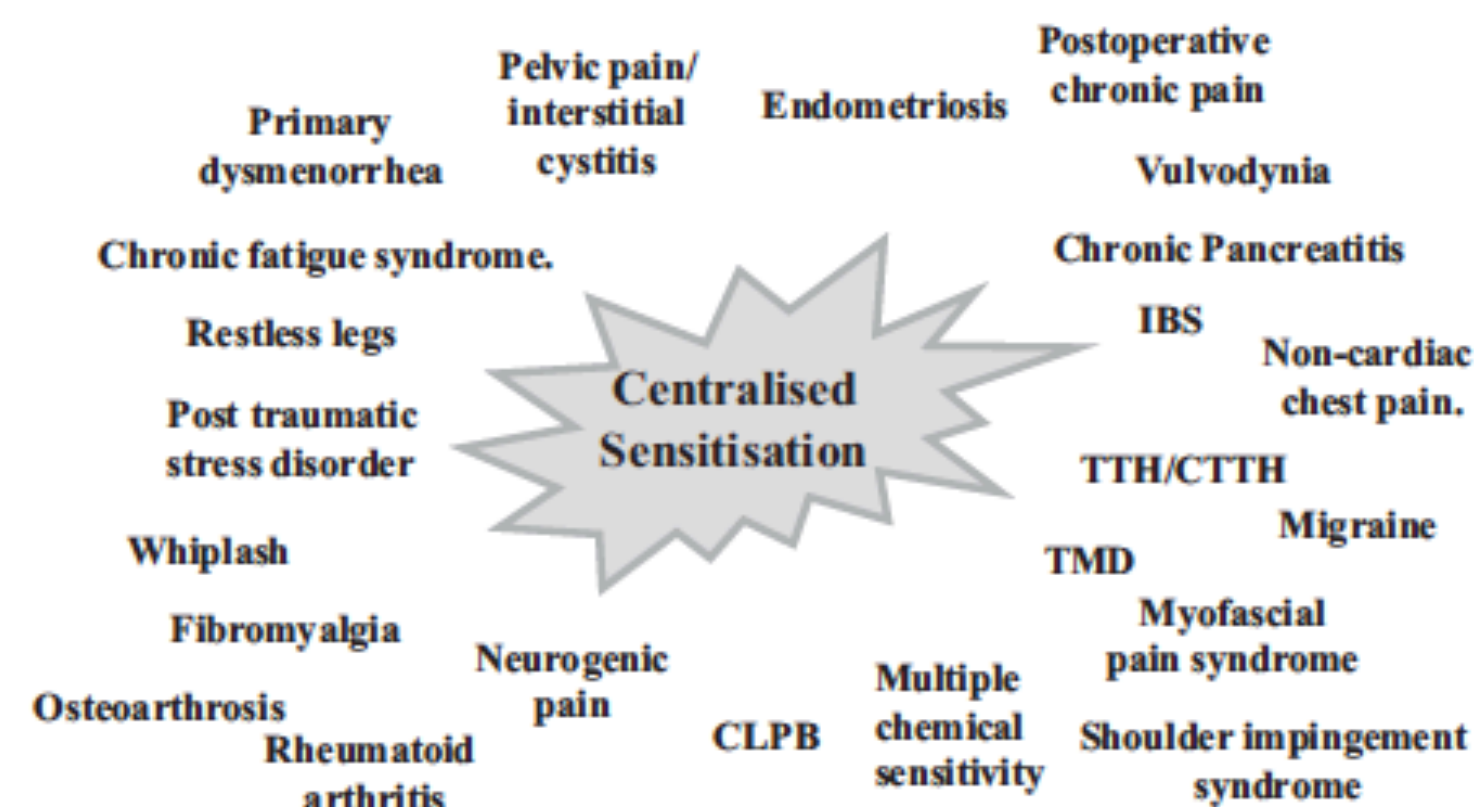
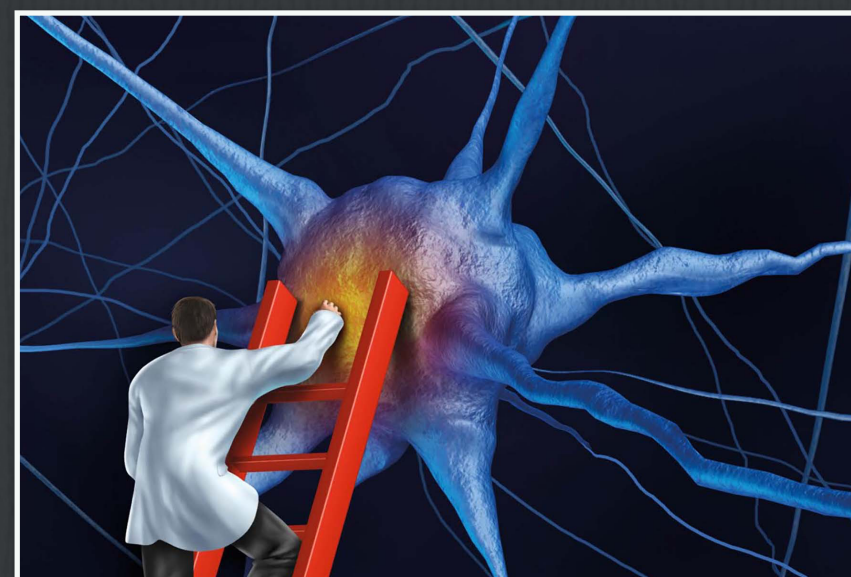


Figure 2 A listing of the many chronic pain conditions in which different aspects of the central sensitisation phenomenon have been assessed and validated mechanistically with quantitative sensory testing. (OA = Osteoarthritis, CLBP = Chronic Low Back Pain, TMD = Temporomandibular Disorders, TTH/CTTH = Tension Type Headache/Chronic Tension Type Headache, IBS = Irritable Bowel Syndrome).

Dianas terapéuticas presentes y futuras

- Varios inhibidores de los receptores TRPV1, TRPV2, TRPM8, Piezo 2, ASIC, P2X, P2Y, B1, B2, AMPA, NMDA, mGlu, NK1 y CGRP han mostrado un alto valor terapéutico en modelos experimentales de dolor.
- De manera similar, la regulación inhibitoria local por la activación de los receptores adrenérgicos, serotoninérgicos y opioides mixtos y cannabinoides ha mostrado propiedades analgésicas mediante la modulación de la percepción central y periférica de los estímulos dolorosos.



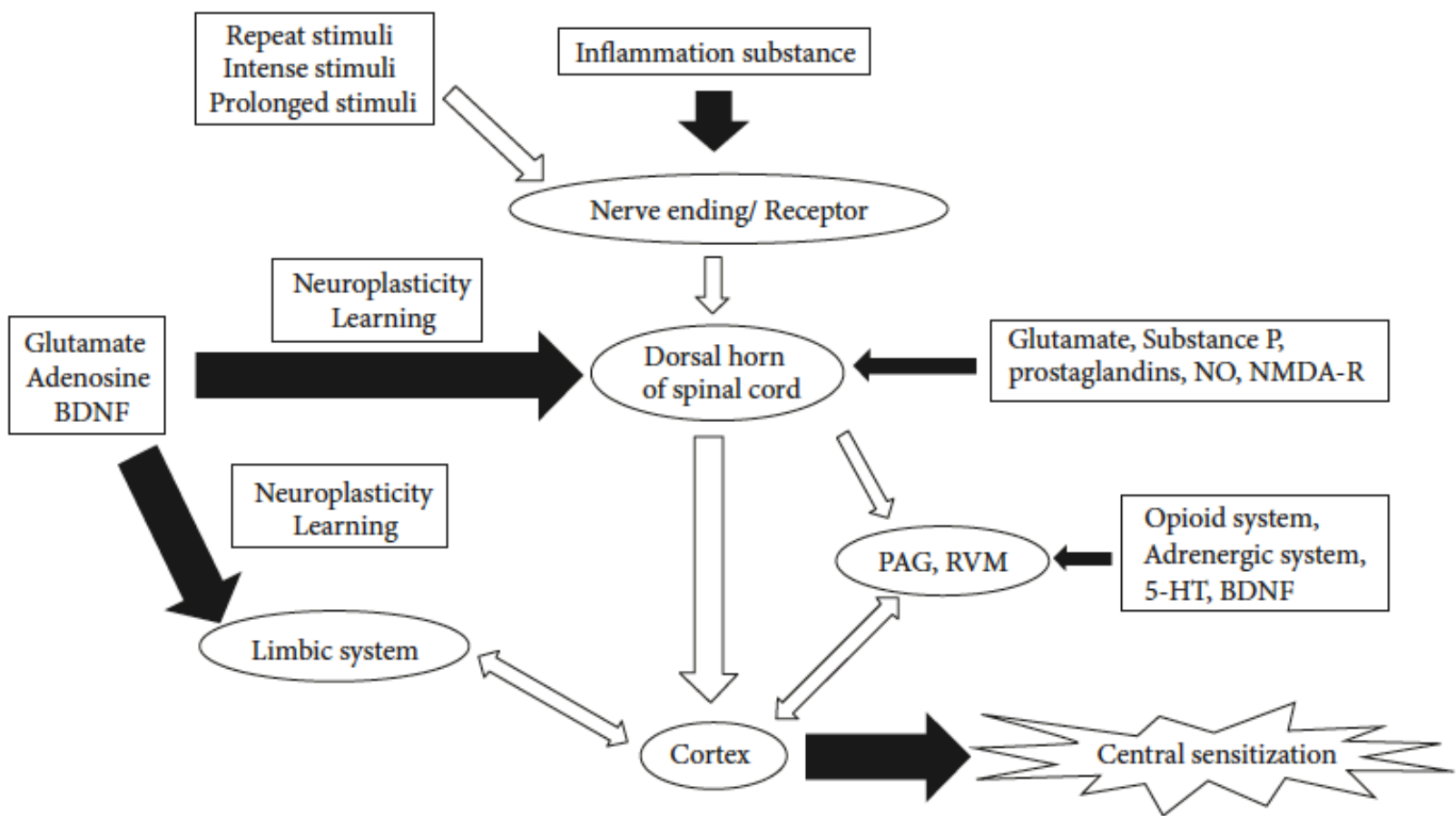


FIGURE 2: Mechanisms of pain-induced central sensitization. Pain transduction pathway (hollow arrows); upregulation of central sensitization (solid broad arrows); downregulation of central sensitization (solid thin arrows). 5-HT: 5-hydroxytryptamine; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; NDMA: N-methyl-D-aspartic acid; NO: nitric oxide; PAG: periaqueductal gray; RVM: rostral ventromedial medulla.

TABLE 1: Possible pathways through which acupuncture analgesia alleviates central sensitization.

Mechanism	Related part of neuron/nucleus
(1) Segmental inhibition	dorsal horn
(2) Endogenous opioid pathway	dorsal horn, PAG, NRM, dorsal raphe nucleus
(3) Adrenergic pathway	dorsal horn, PAG, raphe nuclei, locus coeruleus and brainstem (A1, A2, A4-7 nuclei), forebrain
(4) 5-Hydroxytryptamine pathway	NRM, RVM, trigeminal nucleus caudalis
(5) NDMA pathway	dorsal horn
(6) Local inflammatory environment	nerve ending, dorsal horn

NMDA: N-methyl-D-aspartic acid; PAG: periaqueductal gray; NRM: nucleus raphe magnus; RVM: rostral ventromedial medulla.

CONCLUSIONES

- ❑ **La Sensibilización central es un proceso presente en múltiples entidades que cursan con dolor crónico.**
- ❑ **Su fisiopatología es muy compleja**
- ❑ **Su diagnostico es difícil**
- ❑ **Su abordaje clínico actual es insuficiente**



Gracias por su atención
Eskerrik Asko