

# ¿De qué hablamos cuando hablamos de Sensibilización Central?

**C. Goicoechea García.** Catedrático de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

## Resumen

Los cambios que se producen en el sistema nociceptivo cuando un estímulo nocivo se perpetúa en el tiempo explican que el dolor crónico deba considerarse como una patología, diferente del dolor agudo, una señal de alarma que debe mantenerse para la supervivencia del individuo. Algunos de estos cambios se conocen con el nombre genérico de Sensibilización, y puede diferenciarse en central y periférica. La Sensibilización, un mecanismo relacionado exclusivamente con el dolor, no debe confundirse con la Sensibilidad, que puede afectar a cualquier tipo de sistema sensorial. La Sensibilización, una vez establecida, provoca circuitos redundantes que pueden llevar a una generalización del dolor, más allá del lugar de origen del estímulo.

**Palabras clave:** *Sensibilización Central; Dolor; Cronificación; Nocicepción.*

## Abstract

The changes that occur in the nociceptive system when a noxious stimulus is perpetuated in time, explain that chronic pain should be considered as a pathology, different from acute pain, an alarm sign that must be maintained for the survival of the individual. Some of these changes are known by the generic name of sensitization, and can be differentiated into central and peripheral. Sensitization, a mechanism related exclusively to pain, should not be confused with sensitivity, which can affect any type of sensory system. Sensitization, once established, causes redundant circuits that can lead to a generalization of pain beyond the site of origin of the stimulus.

**Key words:** *Central Sensitization; Pain; Chronification; Nociception.*

## Introducción

"No podemos hacer nada más, tiene usted un síndrome de sensibilización central". Me escribió hace poco una paciente comentándome que su médico le había dicho esta frase mientras se despedía de ella, una paciente con dolor continuado, de alta intensidad, todos (o casi todos) los días desde hace mucho, demasiado, tiempo. Me había localizado buscando en internet y me escribió pidiendo ayuda. Yo no soy médico, solo pude ponerla en contacto con una especialista amiga mía. Lo que sí hice, fue explicarle qué era eso de la Sensibilización Central, de la que todo el mundo habla últimamente y que parece haberse convertido casi en una enfermedad en sí misma. A continuación, repasaremos qué es el dolor, cómo se cronifica, y qué es la Sensibilización Central. Si no tienes ganas de leerte el artículo entero, ve saltando de *spoiler* en *spoiler* (frase resumen), y tendrás una buena visión de conjunto...

*Spoiler:* La Sensibilización central no es una enfermedad, ni siquiera un síndrome; es un proceso fisiológico implicado en la cronificación del dolor.

El dolor es una sensación, o una emoción, o ambas... Definitivamente ambas. Tal vez debemos definirla como una "experiencia", un conjunto de aspectos fisiológicos, personales, sociales, culturales, que determinan cómo se encuentra una persona en un momento dado... Porque el dolor no se localiza fácilmente: ¿Duele una rodilla o es el cerebro el que crea ese dolor en base a la información que llega

**La Sensibilización central no es una enfermedad, ni siquiera un síndrome; es un proceso fisiológico implicado en la cronificación del dolor**

desde la rodilla? Y más preguntas importantes: ¿Cuándo el dolor deja de ser una señal de alarma para convertirse en una patología? ¿Cuándo el dolor deja de ser útil para el paciente, y para el médico? Lo primero que deberíamos diferenciar es el dolor “agudo” del dolor “crónico”. Todos tenemos la idea de que la diferencia entre el dolor agudo y el crónico es la duración, siendo crónico aquel que dura más de 3 meses.

*Spoiler:* La diferencia entre dolor agudo y crónico no está en la duración (o no solo), sino en cómo cambia el sistema nociceptivo, encargado de transmitir esa información.

## El dolor agudo

El dolor es una señal de alarma, encargada de detectar, transmitir y modular, la presencia de señales potencialmente peligrosas para la supervivencia del individuo. Esa información se genera en la periferia (normalmente) y se transmite hacia los centros superiores del Sistema Nervioso Central (SNC) (Figura 1).

La detección de las señales potencialmente dañinas o peligrosas corre a cargo de un conjunto de neuronas, denominadas nociceptores. Son células muy especializadas que cuentan en la superficie de sus membranas con unos receptores especializados en reconocer esas señales: el frío, el calor, la presión, la rotura tisular, un cambio de pH...

Cada una de ellas (al menos en situaciones de dolor agudo) va a ser detectada por un tipo de receptor concreto. Se trata de conjuntos de proteínas, más o menos complejas, agrupadas formando canales que se abren, de forma selectiva, cuando detectan la presencia de estas señales y, al abrirse, permiten la entrada masiva de iones positivos (calcio, sodio) al interior del nociceptor (Figura 1A).

De la importancia de estos receptores da fe el hecho de que dos de los científicos implicados en su descubrimiento y caracterización acaban de ser premiados con el Nobel de Medicina, los Dres. Julius y Patapoutian. David Julius identificó los receptores encargados de detectar los cambios de temperatura: se denominan de forma genérica, receptores TRP (del inglés *Transient Receptor Potential*). Esta familia de receptores es capaz de detectar un gradiente realmente amplio de temperaturas, desde las más “frías”, por debajo de 10°C, hasta muy altas, por encima de 38°C<sup>(1)</sup>. Gracias a estos receptores somos capaces de detectar, y de protegernos, frente a temperaturas potencialmente dañinas. La capacidad de detección de estos receptores está relacionada con la intensidad de la señal, puesto que temperaturas extremas (muy fría o demasiado caliente), hacen que nuestro cerebro no sea capaz de matizar esas diferencias de temperatura y pueden darse situaciones paradójicas como que tocar el frío produzca la misma señal de quemazón que produciría poner la mano en una plancha muy caliente. Como curiosidad científico-culinaria podemos citar el caso de la capsaicina, el ingrediente activo de los chiles, las guindillas, los jalapeños. Esta sustancia, responsable del intenso picor y calor que acompaña el consumo de estos pimientos, produce este efecto porque es capaz de unirse directamente a estos receptores, en concreto a los TRPV1, causando la misma sensación que si el receptor hubiera sido estimulado por una fuente de calor. Este dato sirve para comprender cómo el cerebro puede ser confundido por una señal periférica que no tiene por qué corresponderse con una situación de daño real y la importancia del cerebro a la hora de interpretar dichas señales.

Otros receptores detectan otros tipos de señales, pero todos, como se ha comentado, son canales, que introducen cargas positivas en el interior de la neurona, causando la despolarización responsable de la transmisión de la señal eléctrica, en este caso, nociceptiva, que va a llegar hasta la médula espinal. La despolarización provoca la activación de canales voltaje-dependientes que juegan un papel fundamental en la transmisión de la señal nerviosa, tanto que su bloqueo supone la interrupción de la señal, de cualquier señal, que intente transmitir esta neurona. Son los canales que se inactivan al emplear anestésicos locales como la lidocaína que, al bloquear el poro que forma el canal, impiden físicamente la entrada de cargas positivas al interior de la neurona. Los canales de sodio voltaje-dependientes forman una amplia familia muy relevante farmacológicamente y que, actualmente están siendo estudiados en profundidad dado el papel que algunas alteraciones genéticas en los mismos pueden producir en la detección y percepción del dolor. A modo de ejemplo, un cambio puntual en el gen del canal de sodio Nav1.7 puede causar una insensibilidad congénita al dolor o, al contrario, estar relacionado con una hiperalgesia continua conocida con el nombre de eritromelalgia<sup>(2)</sup>.

Esa única neurona, llamada nociceptor termina, en el caso de los nervios espinales, en el asta dorsal de la médula espinal (en el núcleo espinal trigeminal si hablamos de estímulos orofaciales). Allí se establece una sinapsis con una (o varias) neuronas espinales, para así transmitir la información a los centros superiores del SNC (Figura 2). El principal neurotransmisor implicado en esta transmisión es el glutamato que, tras liberarse de la primera neurona, va a unirse a receptores específicos localizados en

**La diferencia entre dolor agudo y crónico no está en la duración (o no solo), sino en cómo cambia el sistema nociceptivo, encargado de transmitir esa información**

## Panel de expertos

¿De qué hablamos cuando hablamos de Sensibilización Central?

la segunda neurona (también canales) y provocar la despolarización que permite la transmisión de la señal nociceptiva (Figura 1B)<sup>(3)</sup>.

Desde la médula espinal la información llegará al tálamo y, desde allí, alcanzará distintos núcleos cerebrales implicados en el dolor: la corteza somatosensorial, el sistema límbico, y finalmente, la corteza prefrontal. La estimulación de la corteza somatosensorial permite saber dónde se ha producido el estímulo nocivo y cuál es su intensidad. El sistema límbico, que controla las emociones y la memoria, al activarse provocará la respuesta emocional que se asocia a cualquier estímulo nocivo. Finalmente, todo el proceso se integra en la corteza prefrontal, donde se "añaden" el resto de componentes que acompañan al dolor (educacionales, culturales, genéticos, sociales...), y se crea la "experiencia" dolorosa<sup>(4)</sup>(Figura 1C).

### No hay dos dolores iguales

*Spoiler:* No hay dos dolores iguales.

La corteza prefrontal del individuo está en continua transformación, como receptora de innumerables estímulos que se generan diariamente, luego no hay dos cortezas iguales y, por lo tanto, no hay dos dolores iguales. La información "periférica" no provoca siempre la misma respuesta, y existen numerosos filtros fisiológicos que van a crear una respuesta única, y personal, en cada paciente. Y, además, no es posible ni predecir la respuesta, ni asegurar que siempre que se vaya a provocar el mismo estímulo, la respuesta vaya a ser la misma. El cerebro, basándose en las experiencias previas del sujeto, en su memoria, en su educación, en su entorno sociocultural e incluso económico, y en todo lo que, finalmente, nos convierte en seres humanos, es capaz de crear un tipo de interpretación única a cada estímulo nociceptivo que le llega.

Y aquí no acaba todo... Nuestro organismo dispone de sistemas de modulación endógena (no del todo voluntarios) para determinar la cantidad de información nociceptiva que alcanza el cerebro. En realidad, se trata de dos sistemas; uno puramente espinal, y otro descendente, cerebro-espinal, que modulan, a nivel espinal ambos, la transmisión nociceptiva.

### "Sana, sana, culito de rana" es un remedio eficaz para el alivio del dolor... agudo

*Spoiler:* "Sana, sana, culito de rana" es un remedio eficaz para el alivio del dolor... agudo.

A la médula espinal llegan diversos tipos de neuronas sensitivas encargadas de transmitir distintos tipos de señales, entre ellas, señales táctiles; se trata de las neuronas/fibras denominadas Abeta. Estas fibras Abeta, además de enviar información a sus propias "segundas neuronas", estimulan unas pequeñas interneuronas inhibitorias que, a su vez, conectan con neuronas espinales encargadas de transmitir información nociceptiva<sup>(5)</sup>. Por eso, frotar una zona dolorida provoca una inhibición de la señal nociceptiva espinal, va a disminuir la cantidad de información nociceptiva que llega al encéfalo (Figura2A).

### Aumentar la actividad física puede disminuir el dolor

*Spoiler:* Aumentar la actividad física puede disminuir el dolor.

Existe otro mecanismo, en este caso descendente, que regula la información que se genera a nivel espinal<sup>(6)</sup>. Se trata de vías moduladoras descendentes de dos tipos, estimuladoras ("ON") e inhibitorias ("OFF") que se inician en el cerebro y terminan en el asta dorsal (Figura 1D). Las vías OFF frenan la transmisión de información ascendente, las vías ON la facilitan. Desde un punto de vista de control del dolor, lo interesante es potenciar las vías OFF, las que frenan la transmisión de información nociceptiva. Sin embargo, esas vías no se activan de forma consciente, no son controladas por el paciente. Pero se activan por la liberación de endorfinas, unos neurotransmisores inhibitorios que también se liberan, por ejemplo, mediante el ejercicio físico, así que el movimiento activa su liberación y frenan la transmisión ascendente de información nociceptiva, es decir, menos dolor. Otra situación en la que se liberan endorfinas es cuando se ponen en marcha los procesos que denominamos, de forma genérica, "efecto placebo". Si las expectativas del sujeto son las adecuadas, si existe confianza, por ejemplo, en un determinado terapeuta, remedio o fármaco, el cerebro va a sintetizar endorfinas que van a poner en marcha las vías OFF: el dolor se atenúa, incluso puede desaparecer durante un tiempo determinado (nunca todo el que quisiéramos).

### Las experiencias negativas, las malas expectativas del paciente, la falta de empatía por parte del terapeuta, pueden aumentar el dolor

*Spoiler:* Las experiencias negativas, las malas expectativas del paciente, la falta de empatía por parte del terapeuta, pueden aumentar el dolor.

Recientemente se ha acuñado un nuevo concepto, el denominado "nocebo" para explicar cómo estas vías moduladoras descendentes pueden provocar también un efecto incrementador de la señal nerviosa<sup>(7)</sup>. Se debe a la activación de un neurotransmisor denominado colecistoquinina. La colecistoquinina se encarga de activar las vías "ON". Y esta colecistoquinina se libera (de nuevo, de forma inconsciente), cuando se desarrollan sensaciones de frustración, de miedo, de desconfianza. Esta señal provoca que el dolor se transmita con más facilidad desde la médula espinal y el sujeto refiere más dolor, más incluso del generador en la periferia.

El dolor agudo, la señal de alarma que indica que algo no funciona bien es necesario, imprescindible para el correcto funcionamiento del organismo y, generalmente, es un buen sistema de alerta, que guarda una buena correlación "causa-efecto". El problema viene cuando el estímulo que provocó ese dolor no finaliza, se mantiene en el tiempo, más allá de lo esperado, y entonces el procedimiento se adapta a ese nuevo estatus de actividad mantenida, modificando completamente el funcionamiento del sistema nociceptivo.

## El dolor crónico

El sistema nociceptivo está "diseñado" para enviar una información de alarma a los centros superiores del SNC. Y el sistema no diferencia entre agudo y crónico, ni entre útil e inútil. Si el estímulo no desaparece, lo que va a suceder es que se pone en marcha un mecanismo de amplificación y redundancia, a todos los niveles, para hacer llegar la información al cerebro de la forma más rápida e intensa posible (Figura 2).

*Spoiler:* Si el estímulo se mantiene en el tiempo, en la periferia, las neuronas se vuelven más sensibles y más activas.

Si el estímulo se mantiene, los receptores de membrana disminuyen su umbral de respuesta<sup>(8)</sup>, es decir, empiezan a responder (en el caso de los canales, a abrirse) a intensidades menores, de forma que el mismo estímulo va a ser transmitido de forma más intensa y a activarse por otros tipos de estímulos. Por ejemplo, el receptor TRPV1, se activará también por la presencia de otras sustancias que se liberan durante la cronificación, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), o incluso la bradiquinina, una importante sustancia inflamatoria (Figura 2A), haciendo que se abra antes, que empiece a responder a intensidades nociceptivas menores. Incluso se produce un aumento de la presencia de receptores TRPV1 en el nociceptor, de forma que su sensibilidad aumenta de forma muy relevante<sup>(3)</sup>.

También los canales de sodio voltaje-dependientes que se expresan en situaciones de dolor mantenido tienen una cinética más rápida: se abren antes y permanecen más tiempo abiertos. Estos canales transmiten "más y mejor" la señal nociceptiva hacia la médula espinal<sup>(3)</sup>.

Y se genera un cambio importante en la periferia, con la aparición de circuitos redundantes que dan lugar a un círculo vicioso: "Estímulo doloroso genera inflamación...que genera liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas...que generan más estímulo...que provoca la llegada de más neurotransmisores... que van a provocar más activación neuronal...que provoca más transmisión del estímulo nociceptivo..." lo que, en suma, va a suponer que la información llegue más rápidamente, y amplificada, a la médula espinal.

*Spoiler:* La Sensibilización Central amplifica la información y modifica el sistema encargado de transmitirla. La intensidad del estímulo no guarda relación con la cantidad de información enviada al cerebro.

Las neuronas transmiten más información, y más rápidamente, hacia la médula espinal. Cuando esa información penetra por el asta dorsal, va a verse modificado el medio ambiente espinal existente, de forma que también las características de las neuronas espinales se ven modificadas. Estos cambios van a modificar así la secreción de neurotransmisores y activación de otros tipos celulares presentes<sup>(9)</sup>.

Además de glutamato, la llegada masiva de información desde la periferia va a provocar la liberación de otros neurotransmisores, como la sustancia P, el BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), o el CGRP (*Calcitonin Gene Related Peptide*). Más neurotransmisores significa más capacidad para estimular neuronas, luego más información espinal. Se activarán así otros receptores postsinápticos y las neuronas fabricarán más mediadores citoplasmáticos (COX, óxido nítrico...) que, liberados al espacio intersináptico, aumentan la actividad neuronal tanto pre como postsináptica. En conclusión "sale" de la médula espinal más información nociceptiva de la que entró. A este proceso por el que, a nivel del SNC, se amplifica la información a nivel medular, se le denomina Sensibilización Central<sup>(9)</sup> (Figura 2B).

Los cambios producidos a nivel espinal conllevan, igualmente, la activación de las células gliales espinales (la microglía y los astrocitos), el equivalente, a nivel del SNC, de las células del sistema inmune<sup>(10)</sup>. Se trata de células que, al activarse, liberan sustancias proinflamatorias y pronociceptivas, capaces de estimular las neuronas espinales, aumentando la cantidad de información que se transmite a los centros superiores del SNC. Esa "inflamación neurogénica" contribuye al aumento de la señal nociceptiva medular<sup>(11)</sup> (Figura 2B).

**Si el estímulo se mantiene en el tiempo, en la periferia, las neuronas se vuelven más sensibles y más activas**

**La Sensibilización Central amplifica la información y modifica el sistema encargado de transmitirla. La intensidad del estímulo no guarda relación con la cantidad de información enviada al cerebro**

## Panel de expertos

¿De qué hablamos cuando hablamos de Sensibilización Central?

**Un estímulo nociceptivo mantenido empeora el funcionamiento de los sistemas de analgesia endógena espinal y supraespinal**

*Spoiler:* Un estímulo nociceptivo mantenido empeora el funcionamiento de los sistemas de analgesia endógena espinal y supraespinal.

La neuroinflamación presente en la médula espinal, así como la “necesidad” de transmitir más información nociceptiva hacia los centros superiores del SNC hace que los sistemas de control endógeno del dolor no sean tan eficaces en situaciones de dolor mantenido. La actividad de las vías OFF disminuye (lo que supone un predominio de la actividad ON, facilitadora de la llegada de información al cerebro). Por otro lado, las interneuronas inhibitorias espinales ven modificadas sus características fisicoquímicas y, al ser activadas, provocan excitación en lugar de inhibición, contribuyendo al fenómeno de alodinia, muy frecuente en situaciones de dolor crónico, sobre todo con componente neuropático. (Figura 3B).

Una vez establecida la Sensibilización Central, la aparición de esos circuitos redundantes, en la periferia y en la médula espinal, suponen que la importancia del estímulo inicial es claramente menor, y la actividad del sistema nociceptivo se mantiene por acción espinal y puede contribuir a una generalización del dolor, de forma que la percepción del dolor por parte del paciente se extienda más allá de la localización inicial del mismo.

**Sensibilización y Sensibilidad no son lo mismo**

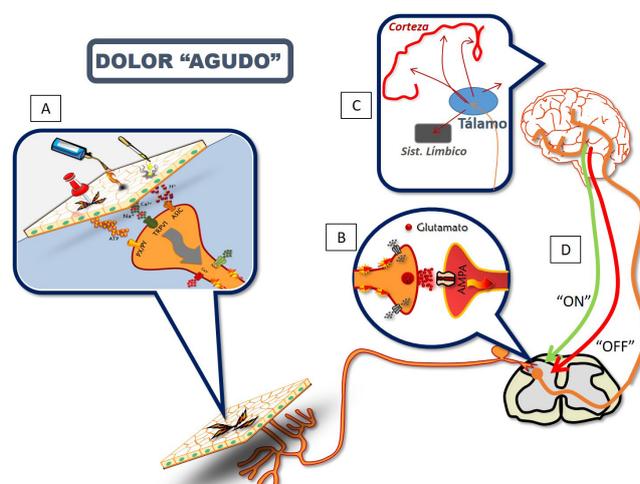
*Spoiler:* Sensibilización y Sensibilidad no son lo mismo.

La IASP (*International Association for the Study of Pain*) definió la Sensibilización como “una respuesta aumentada de las neuronas nociceptivas a estímulos normales o presencia de respuesta neuronal a estímulo sub-umbrales”. Cuando ese proceso se produce en la periferia se denomina sensibilización periférica y, cuando afecta a las neuronas de la médula espinal, Sensibilización Central. Por lo tanto, la Sensibilización es el proceso fisiopatológico que está detrás de la cronificación del dolor, el mecanismo que explica la enfermedad de dolor crónico, no una enfermedad en sí, de igual modo que la hiperglucemia mantenida explica la diabetes, pero no es ni un síndrome ni una enfermedad.

La definición de la IASP explica un fenómeno que afecta a las neuronas nociceptivas, no a todas las neuronas en general, ni siquiera a todas las neuronas del SNC. Patologías como la fibromialgia, o la fatiga crónica, no se explican por la presencia de sensibilización central (que puede estar presente o no), sino, por la presencia de un fenómeno de sensibilidad central aumentada, que afecta no solo al componente nociceptivo sino sensorial en un sentido más amplio.

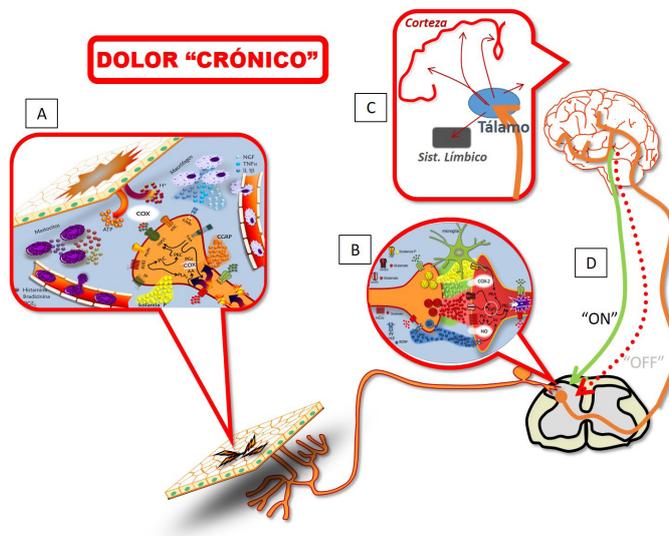
## Tablas y figuras

Figura 1. Fisiopatología del dolor agudo



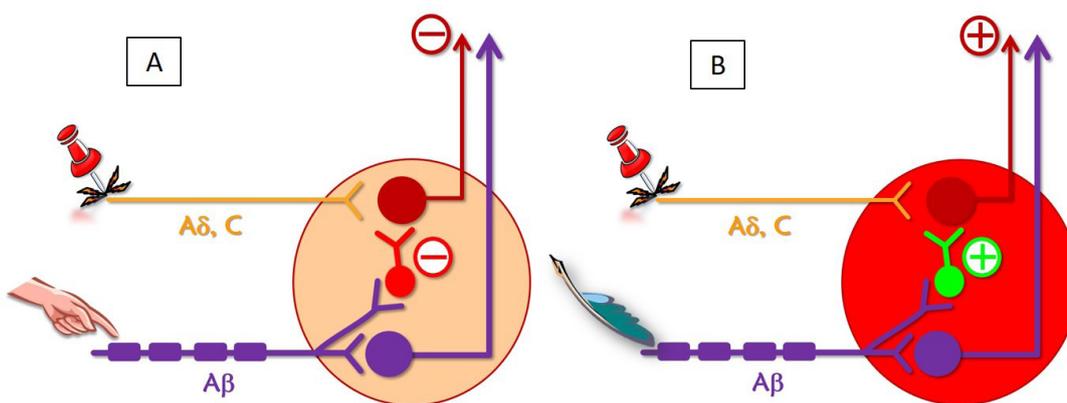
En **A** se muestran los receptores de membrana implicados en la detección de los estímulos, en **B** la neurotransmisión espinal, en **C** la integración cerebral de la nocicepción, en **D** la modulación descendente de la actividad espinal. Ver texto para una información más detallada.

Figura 2. Fisiopatología del dolor crónico



En **A** se muestran los cambios que conducen a la sensibilización periférica, en **B** los procesos de sensibilización central, en **C** la integración cerebral de la nocicepción, en **D** la desaparición de la inhibición descendente por efecto de la sensibilización central. Ver texto para una información más detallada.

Figura 3. Modulación espinal endógena de la información nociceptiva



**A:** la presencia de interneuronas inhibitoras disminuye la transmisión de información al ser activadas por las neuronas táctiles Abeta. **B:** la sensibilización central modifica las interneuronas que pasan a estimular las neuronas espinales aumentando la transmisión de información táctil que será percibida como dolorosa (alodinia).

## Bibliografía

1. Nazroğlu M, Braidy N. Thermo-Sensitive TRP Channels: Novel Targets for Treating Chemotherapy-Induced Peripheral Pain. *Front Physiol.* 2017; 8:1040.
2. Nguyen PT, Yarov-Yarovoy V. Towards Structure-Guided Development of Pain Therapeutics Targeting Voltage-Gated Sodium Channels. *Front Pharmacol.* 2022;13:842032.
3. Bannister K, Kucharczyk M, Dickenson AH. Hopes for the Future of Pain Control. *Pain Ther.* 2017;6(2):117-128.
4. Tracey I y Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron.* 2007; 55 (3): 377-391.
5. Guo D, Hu J. Spinal presynaptic inhibition in pain control. *Neuroscience.* 2014; 283:95-106.
6. Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol.* 2017; 595(13):4159-4166.
7. Blasini M, Corsi N, Klinger R, Colloca L. Nocebo and pain: An overview of the psychoneurobiological mechanisms. *Pain Rep.* 2017;2(2). pii: e585.
8. Julius D y Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413:203-210.
9. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011; 152(3 Suppl):S2-15.
10. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *TINS,* 2001; 24: 450-455.
11. Raoof R, Willemen HLD, Eijkelkamp N. Divergent roles of immune cells and their mediators in pain. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(3):429-440.

## PREGUNTAS TIPO TEST

1. Señale la opción **CORRECTA**. Con respecto a la transmisión del dolor, las neuronas aferentes se denominan:
  - a) Nociceptores.
  - b) Aferencias primarias.
  - c) Neuronas de primer orden.
  - d) Primera neurona.
  - e) Neurona doliente.
2. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es **CORRECTA**. La diferencia entre el dolor agudo y el dolor crónico:
  - a) En el dolor agudo las neuronas tienen el umbral de respuesta más bajo, transmiten la información más rápidamente.
  - b) En el dolor crónico se producen cambios que incrementan la transmisión de la información nociceptiva.
  - c) En el dolor crónico, no se libera sustancia P.
  - d) En el dolor crónico se activan menos receptores de membrana.
  - e) En el dolor agudo se activan las células gliales.
3. Señale la opción **INCORRECTA**:
  - a) Las vías descendentes inhibitorias explican el efecto placebo.
  - b) La vía descendente de control del dolor puede ser activada por las expectativas.
  - c) Uno de los principales neurotransmisores implicados en el control descendente del dolor son las endorfinas.
  - d) El efecto nocebo se debe a la liberación de colecistoquinina.
  - e) El ejercicio, incluso moderado, empeora siempre el dolor por liberar endorfinas.

**Respuestas en la página 157**