

Mecanismos periféricos y centrales del dolor

C. Goicoechea y M.I. Martín

Área de Farmacología. Departamento de Ciencias de la Salud III. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid. España.

Introducción

Desde que se publicó, en 1965, el artículo de Melzack et al¹ que proponía una nueva hipótesis para explicar los fenómenos de modulación de la estimulación nerviosa nociceptiva (la conocida como teoría de la puerta), el estudio de los mecanismos subyacentes a la transmisión dolorosa ha conocido un desarrollo exponencial. En gran medida esto se debe a la convergencia de 3 factores: el concepto del dolor como enfermedad (no sólo como síntoma), el desarrollo de nuevos modelos animales y técnicas bioquímicas, y la colaboración entre la investigación básica y la experiencia clínica. Aunque no siempre con resultados satisfactorios (en ocasiones resultados prometedores obtenidos en animales de experimentación no se han correspondido con éxitos terapéuticos en humanos), esta colaboración ha dado lugar a algunos nuevos fármacos que sí han contribuido a mejorar el tratamiento de los pacientes con dolor crónico. Se espera asimismo que, en un futuro, nuevas tecnologías, como la terapia génica, permitan una más precisa selección de la diana farmacológica y, en consecuencia, un mayor éxito en el tratamiento analgésico.

Para entender el fenómeno de la transmisión nociceptiva es necesario aclarar las diferencias entre el dolor nociceptivo y el dolor crónico. El dolor “agudo” se origina con un estímulo nocivo y causa una reacción inmediata de alarma en la persona (y se debe preservar porque significa una adaptación al medio que es fundamental para el mantenimiento de la vida). Sin embargo, el dolor crónico, que puede ser inflamatorio o neuropático y subyacente o no a alguna afección, ha perdido su característica de defensa para convertirse en una entidad que no aporta nada al proceso curativo (generalmente al contrario, suele ser un freno), empeora la calidad de vida y aumenta el sufrimiento del paciente².

Dolor nociceptivo

Para la respuesta a un estímulo nocivo (sea químico, térmico, de presión o de cualquier otra característica que pueda producir dolor), existen en la periferia unas estructuras sensibles a dichos estímulos: son los nociceptores³. Se trata realmente de terminaciones nerviosas libres, que presentan una serie de proteínas, muy variadas y especializadas, que actúan como receptores de esa información nociceptiva y la transmiten al sistema nervioso central (SNC) por fibras nerviosas de tipo A δ y C. Estos receptores pueden ser canales iónicos (que modifican el tránsito de iones dentro y fuera de la neurona) o receptores metabotrópicos (es decir que generan cambios en la síntesis de proteínas citoplásmicas). Los receptores vanilloides, que codifican la información relacionada con la temperatura y los cambios de pH, pertenecen al grupo de los receptores iónicos, por ejemplo, mientras que algunos receptores purinérgicos, es decir sensibles a la unión de adenosintrifosfato (ATP), son metabotrópicos.

Una vez estimulados los nociceptores, éstos inducen cambios en la carga eléctrica de la membrana neuronal, lo que resulta en la propagación del estímulo nervioso hasta el asta dorsal de la médula (fig. 1). Allí se libera glutamato, un aminoácido excitador que se une a un receptor específico, denominado AMPA y localizado en una neurona postsináptica, que transmite la información hacia los centros superiores del SNC, hasta el tálamo y la corteza cerebral⁴. Desde estos mismos núcleos superiores, se ponen en marcha vías descendentes que llegan de nuevo al asta dorsal de la médula y liberan sustancias endógenas inhibitoras (fundamentalmente opioides y GABA). Estas sustancias inhibitoras actúan modulando la transmisión del estímulo, por un lado disminuyendo la liberación de glutamato y por otra hiperpolarizando la membrana de la neurona postsináptica⁵. También entran en juego unas interneuronas inhibitoras que, liberando también opioides endógenos, imitan y potencian el efecto inhibitor de las vías descendentes (fig. 1). En esencia, ésta es la explicación fisiológica a la teoría de la puerta que propusieron Melzack et al en 1965¹.

Correspondencia: Dr. C. Goicoechea.
Área de Farmacología. Departamento de Ciencias de la Salud III.
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.
Av. de Atenas, s/n. 28922 Alcorcón. Madrid. España.
Correo electrónico: carlos.goicoechea@urjc.es

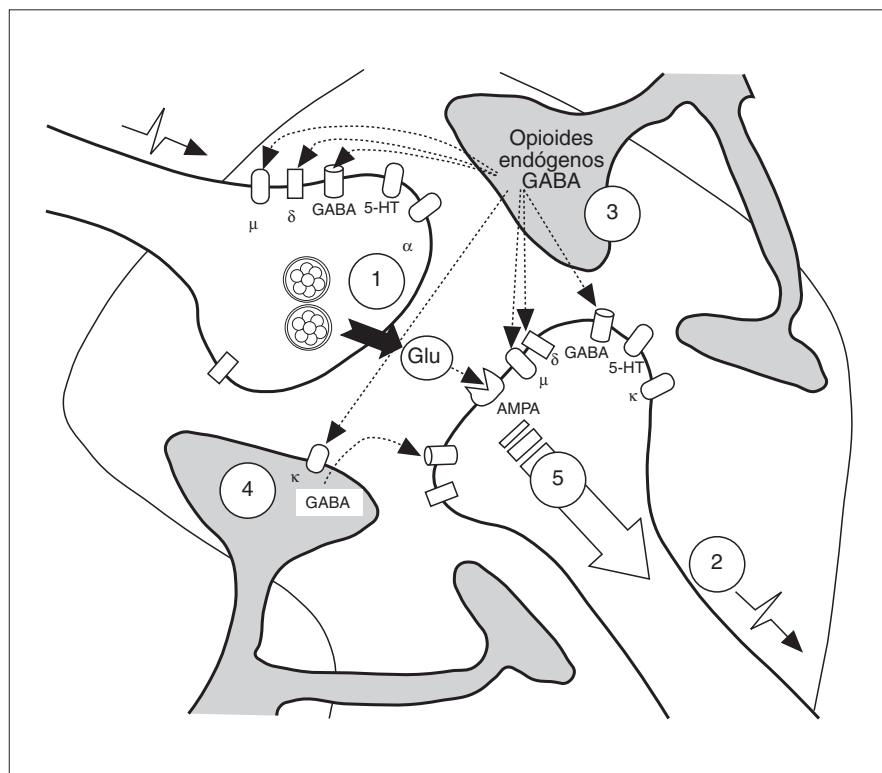


Figura 1. Modulación de la información nociceptiva en el asta dorsal de la médula. La flecha negra indica liberación y las flechas punteadas, unión a receptor (véase el texto para una explicación más completa). Glu: glutamato; 5-HT: receptor de serotonina; μ , δ , κ : receptores opioides; α : receptor adrenérgico; GABA: ácido gamma-aminobutírico; AMPA: receptor de glutamato; 1: liberación de glutamato; 2: transmisión a los centros superiores; 3: liberación de sustancias inhibitoras desde las vías ascendentes; 4: liberación de sustancias inhibitoras desde las interneuronas; 5: transmisión de la señal modulada al sistema nervioso central.

Este sistema de transmisión del estímulo doloroso es fundamental, como decíamos al principio, para la defensa y la preservación de la vida y, en la medida de lo posible, siempre se debe preservar.

Dolor crónico

En situaciones de dolor crónico, la “lógica dolorosa” desaparece y no existe una relación entre el estímulo doloroso y la respuesta que causa en el SNC: se produce una importantísima amplificación de la señal nociceptiva, que se conoce como sensibilización neuronal, de forma que la información transmitida al cerebro origina una reacción dolorosa desproporcionada. Este desarreglo se produce tanto a nivel periférico como a nivel central.

Sensibilización periférica⁶

En una situación de dolor crónico, sea inflamatorio o neuropático, la periferia sigue mandando información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula. Entonces la propia neurona envía, desde su soma, vesículas que liberan tanto sustancia P como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estas dos sustancias, una vez liberadas en la periferia, se unen a receptores localizados en distintas células relacionadas con el proceso inflamatorio, como son neutrófilos, mastocitos

y basófilos. Esta unión causa la liberación de una serie de sustancias proinflamatorias (citocinas, bradicinina, histamina) (fig. 2). Además, se favorece la síntesis de otras, como las ciclooxigenasas (COX), que a su vez promueven la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides. También se liberan factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF). Incluso se ha descrito que los neutrófilos pueden liberar pequeñas cantidades de opioides endógenos en un intento de modular la respuesta nociceptiva que se produce en la periferia. Toda esta “sopa inflamatoria” produce cambios de pH, liberación de ATP de las células lesionadas, síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), etc., lo que induce la amplificación de la señal hacia la médula espinal y los centros superiores y causa lo que se conoce como sensibilización periférica, que contribuye de forma muy importante al mantenimiento del dolor crónico (fig. 2).

Sensibilización central⁷

Existe también una sensibilización central (fig. 3): al llegar la señal aumentada desde la periferia, se produce un incremento en la liberación de glutamato, que se une a unos receptores específicos, los receptores NMDA, y más tarde al receptor metabotrópico del glutamato. Estos receptores no se expresan en situaciones de dolor agudo. Al activarse, contribuyen no sólo a despolarizar la neurona postsináptica, sino a generar una serie de

cambios intracelulares, con expresión de oncogenes, síntesis de proteínas, activación enzimática (proteínas, COX, etc.), que aumentarán la señal nociceptiva. En respuesta a la sensibilización periférica, las vías aferentes primarias también liberan sustancia P (que sólo se libera en dolores crónicos), que se une a unos recep-

tores específicos, que son los receptores para neurocininas, llamados receptores NK (en concreto, la sustancia P se une a un subtipo determinado, el receptor NK1) (fig. 3). Este hecho hizo que, durante cierto tiempo, se pensara que el bloqueo farmacológico de estos receptores serviría para controlar selectivamente las manifesta-

Figura 2. Sensibilización periférica en situaciones de dolor crónico. Las flechas blancas indican liberación y las punteadas, unión a receptor (véase el texto para una explicación más completa). NGF: factor de crecimiento nervioso; BDNF: factor nervioso derivado del cerebro; COX: ciclooxigenasa; NO: óxido nítrico; Sust. P: sustancia P; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; TNF: factor de necrosis tumoral; IL-1 β : interleucina 1 β ; ATP: adenosintrifosfato; μ , δ : receptores opioides; PG: prostaglandinas; LT: leucotrienos; TX: tromboxanos; P2X: receptor de ATP; TPRV1: receptor vanilloide; 1: la lesión origina el envío de información al asta dorsal; 2: liberación de sustancia P y CGRP; 3: liberación de sustancias pronociceptivas e inflamatorias desde los mastocitos y los neutrófilos; 4: activación de los receptores vanilloides y sensibles a ATP; 5: transmisión de la señal amplificada al sistema nervioso central.

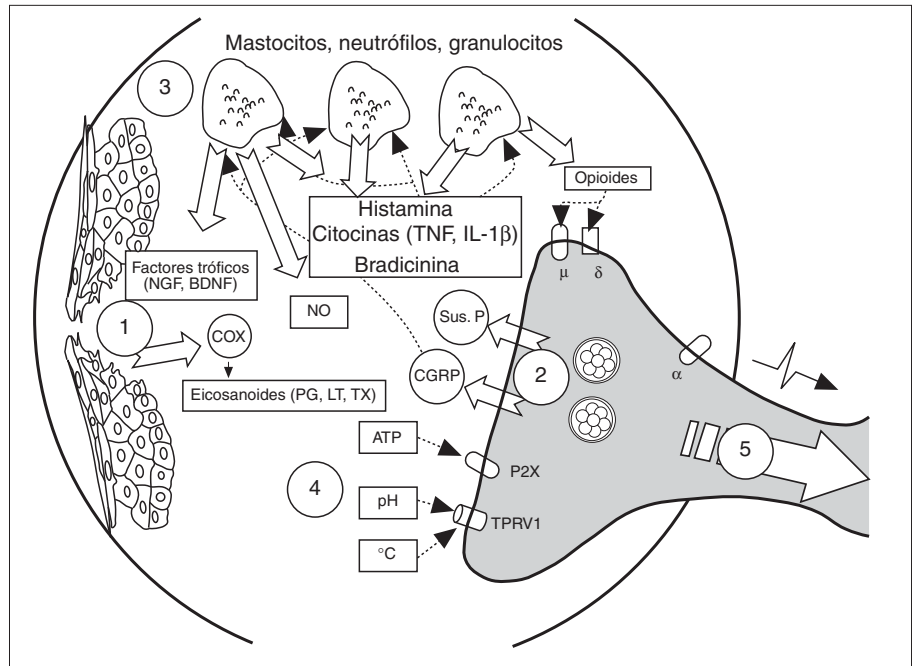
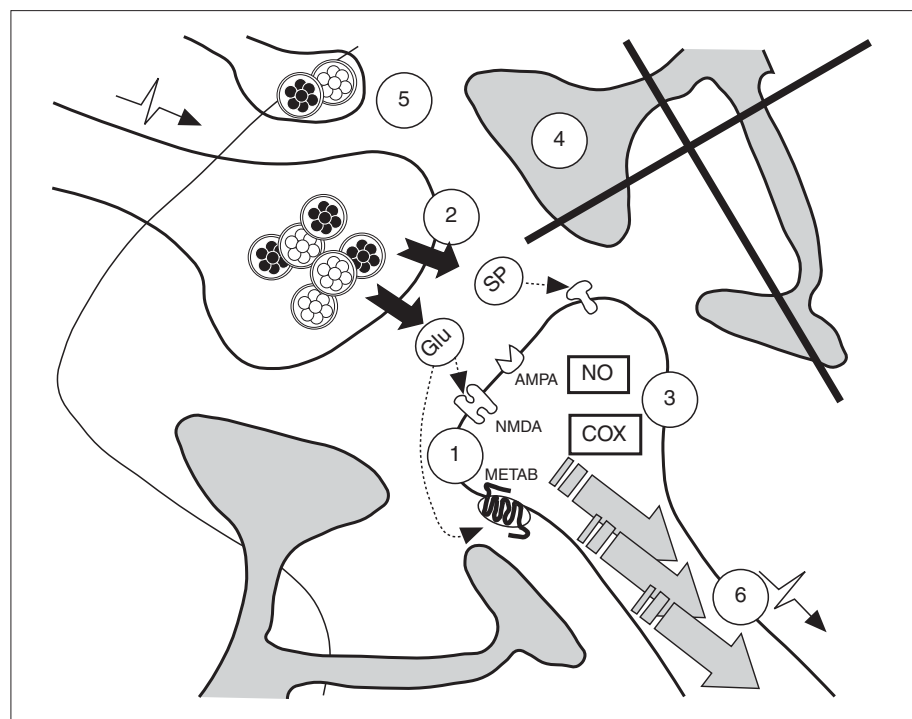


Figura 3. Sensibilización central en el asta dorsal de la médula en situaciones de dolor crónico. Las flechas blancas indican liberación y las punteadas, unión a receptor (véase el texto para una explicación más completa). COX: ciclooxigenasa; NO: óxido nítrico; SP: sustancia P; Glu: glutamato; NMDA: receptor de glutamato; METAB: receptor de glutamato; 1: liberación de glutamato y unión a receptores específicos (NMDA y METAB); 2: liberación de sustancia P; 3: liberación de sustancias pronociceptivas (NO, COX); 4: inhibición de las vías moduladoras centrales; 5: desarrollo de nuevas colaterales axónicas; 6: transmisión de la señal amplificada al sistema nervioso central.



ciones del dolor crónico. Las pruebas llevadas a cabo en animales de experimentación demostraron que estos antagonistas poseían un importante efecto antinociceptivo, pero las pruebas realizadas en humanos no han permitido hasta el momento su uso generalizado debido a los efectos adversos que su administración ocasiona en el ser humano.

Entre otros fenómenos adaptativos que se producen en la neurona postsináptica, está el incremento de la síntesis de COX y NO (fig. 3). Ambas sustancias son capaces de difundir hacia la neurona presináptica, donde producen un incremento de la señal, el NO activando la liberación de la sustancia P y las COX favoreciendo la síntesis de prostaglandina (PG) E₂, que es una importante sustancia algógena.

En situaciones de dolor crónico se produce además una reorganización de la estructura neuronal: aparecen ramificaciones de colaterales axónicas que aumentan la cantidad de señal nociceptiva aferente (lo que aumenta la liberación de glutamato al espacio intersináptico) (fig. 3). Por otro lado, se ha descrito una pérdida de eficacia de la inhibición producida por las vías descendentes, con disminución de la liberación de opioides endógenos, e incluso degeneración celular de dichas neuronas descendentes, lo que de forma indirecta aumenta también la señal nociceptiva que se envía a los centros superiores.

Todos estos cambios amplifican de forma muy importante y mantenida la señal nociceptiva que se produce en el asta dorsal de la médula, y producen lo que se conoce como sensibilización central. La principal manifestación clínica de la sensibilización nerviosa es los fenómenos de hiperalgesia y alodinia, es decir una respuesta exagerada tanto a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) como a estímulos que en condiciones normales no desencadenarían ninguna respuesta dolorosa (alodinia).

Participación de la glía en el mantenimiento del dolor crónico

A finales de los años noventa se empezó a estudiar en profundidad la participación de la glía en el mantenimiento del dolor neuropático⁸. Clásicamente se había considerado a la glía como a un conjunto de células que participaba únicamente en cuestiones de soporte físico y nutricional de las neuronas del SNC. En la actualidad está demostrada su participación en procesos de inflamación, crecimiento tumoral, respuesta inmunitaria y dolor. En lo que concierne al dolor, está prácticamente descartada la participación de la glía en el procesamiento del dolor agudo, ya que no se ha detectado ningún signo de actividad glial en animales sometidos a estímulos nociceptivos de corta duración. Sin embargo, en el dolor neuropático está claramente demostrada la par-

ticipación de la microglía y de los astrocitos, 2 de las 3 especies celulares que forman la glía⁹. Hasta el momento no se ha podido confirmar la participación de los oligodendrocitos, la tercera especie de la glía.

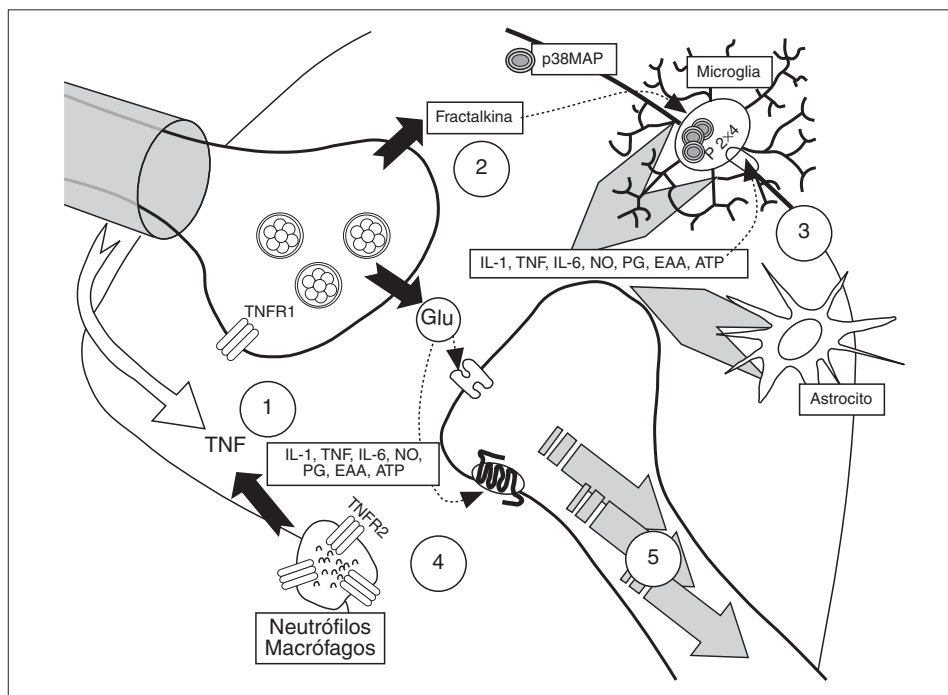
Resumiendo, los aspectos más importantes de la teoría que se baraja en este momento (fig. 4), la participación de la glía en el mantenimiento del dolor neuropático se iniciaría con la presencia de factor de necrosis tumoral (TNF) en la sinapsis del asta dorsal de la médula¹⁰, que puede ser liberado por neutrófilos infiltrados en el SNC, pero también por las células de Schwann que aportan la mielina a las neuronas. Una vez liberado, se une a unos receptores presinápticos específicos, denominados TNFR1. La unión a este receptor favorece una serie de cambios metabólicos en la neurona, entre ellos, la síntesis y la liberación de una quimiocina denominada fractalcina (CX3CL1), que se libera al espacio intersináptico y se une a un receptor específico localizado en la membrana microglial, denominado CX3CR1¹⁰. Esta unión produciría la migración y la activación de la microglía, así como la síntesis de una enzima, denominada p38map cinasa, que en último lugar facilita la liberación de sustancias algógenas y proinflamatorias. Otros datos parecen indicar que el ATP, ya sea liberado por la propia microglía o por otros tipos celulares, puede unirse específicamente a otro tipo de receptor purinérgico, denominado P2X4, que se expresa únicamente en la microglía. Esta unión al receptor aumenta la expresión de p38map cinasa, lo que redundaría en la activación microglial¹¹ (fig. 4). Es especialmente interesante, desde un punto de vista farmacológico, la participación de la p38map cinasa y el receptor P2X4, ya que en el asta posterior de la médula estas entidades sólo se expresan en la microglía y no en las neuronas. Por lo tanto, podría suponer una interesante diana farmacológica para la síntesis de fármacos que bloquearan específicamente el propio receptor de ATP o la activación de la p38map cinasa, para impedir o al menos disminuir así la sensibilización central que ocurre en el dolor neuropático.

Hay indicios de la participación de otro subtipo de células gliales, los astrocitos, que se activarían más tardíamente que la microglía, una vez bien desarrollada la neuropatía, y participarían liberando el mismo tipo de sustancias algógenas y proinflamatorias que la microglía (citocinas, aminoácidos excitadores, PG, NO, COX, etc.) (fig. 4).

Papel del TNF α ¹²

Cuando se empezó a emplear en clínica el bloqueo farmacológico del TNF α mediante el uso de anticuerpos selectivos, se comprobó que, además de conseguir frenar el desarrollo de la artritis reumatoide y mejorar el estado general de los pacientes, se producía una disminución importante del dolor asociado a esta afección,

Figura 4. Participación de las células gliales en el mantenimiento del dolor neuropático. Las flechas blancas indican liberación y las punteadas, unión a receptor (véase el texto para una explicación más completa). IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; NO: óxido nítrico; EAA: aminoácidos excitadores; ATP: adenosin trifosfato; PG: prostaglandina; 1: liberación de TNF desde los neutrófilos y las células de Schwann; 2: liberación de quimiocinas; 3: activación glial y liberación de factores pronociceptivos; 4: activación de receptores de TNF en los macrófagos; 5: transmisión de la señal amplificada al sistema nervioso central.



que se asoció directamente con el efecto antiinflamatorio de dicha terapia.

Sin embargo, cada vez son más los trabajos que demuestran que el bloqueo del TNF produce un efecto antinociceptivo *per se*. Se ha demostrado que en el dolor inflamatorio agudo, el TNF α contribuye a la sensibilización periférica neuronal, que induce una cascada de citocinas (entre ellas, las interleucinas [IL] 1 β , IL-6, y IL-8) y la liberación de PG y otros mediadores desde las células inmunitarias.

El TNF se une a 2 tipos de receptores, el TNFR1 y el TNFR2. Aunque se sabe que ambos subtipos están presentes en el SNC, la distribución celular no parece homogénea, particularmente en situaciones de dolor inflamatorio crónico. En modelos animales, se ha comprobado que los receptores TNFR2 se localizan exclusivamente en las membranas de los macrófagos que infiltran el SNC en situaciones de inflamación¹². Clásicamente se pensaba que la presencia de macrófagos estaba únicamente relacionada con tareas de reparación, pero la presencia de un subtipo específico de receptores para el TNF, distinto del que se expresa en las neuronas, es indicio de una mayor participación del TNF en el mantenimiento del dolor, probablemente aumentando, también en el SNC, la liberación de sustancias pronociceptivas (citocinas, PG, etc.) (fig. 4).

Por lo tanto, las modificaciones fisiológicas que se producen en situaciones de dolor crónico conducen, todas ellas, a un incremento muy importante de la información nociceptiva transmitida a los centros superiores del SNC, lo que genera una profunda sensación de malestar e in-

cluso sufrimiento en el paciente con dolor. Es de esperar, en cualquier caso, que gracias al mayor conocimiento de los mecanismos implicados que se va obteniendo, se pueda desarrollar estrategias farmacológicas cada vez más perfeccionadas que ofrezcan, a corto y medio plazo, un tratamiento más eficaz para el dolor crónico.

Bibliografía

- Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-9.
- Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomy of pain. En: Loesser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, editores. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 17-25.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-10.
- Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal Horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. En: Wall P, Melzack R, editores. *Textbook of Pain*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 165-82.
- Mason P. Deconstructing endogenous pain modulation. *J Neurophysiol*. 2005;94:1659-63.
- Levine JD, Reichling DB. Peripheral mechanisms of inflammatory pain. En: Wall P, Melzack R, editores. *Textbook of Pain*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 59-84.
- Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. En: Loesser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, editores. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 73-152.
- Haydon PG. Glia: listening and talking to the synapse. *Nat Neurosci Rev*. 2001;2:185-93.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *TINS*. 2001;24:450-5.
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Rev (Neurosci)*. 2005;6:521-32.
- Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia. *TINS*. 2005;28:101-7.
- Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R807-16.