



Jornada Científica de Anestesiología y Reanimación de la Región Central. *Anestecien2022*

## Mecanismos moleculares involucrados en la producción del dolor

Aliena Núñez González<sup>1</sup> ORCID:<https://orcid.org/0000-0001-9389-7942>

<sup>1</sup>Residente de Segundo Año de Bioquímica Clínica, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Departamento de Ciencias Fisiológicas.

### RESUMEN

El dolor es tan antiguo como la propia humanidad. Desde las representaciones artísticas a las escenas de la vida cotidiana, todos hemos experimentado esta sensación compleja que se integra en centros cerebrales superiores y conscientes. La mayoría de los procesos morbosos poseen en su semiotecnia al dolor, cuya función fisiológica es señalar qué zona del organismo está expuesta a una situación lesiva. Esta señal de alarma desencadena una serie de mecanismos cuyo objetivo es limitar los daños o hacer frente al estrés, y por ende producir analgesia. Con la intención de describir desde el punto de vista molecular cuáles son los mecanismos implicados en el desarrollo del dolor, se realizó esta investigación de tipo revisión bibliográfica. Desde el análisis realizado se consideró que el tratamiento del dolor debe basarse en los fundamentos fisiopatológicos involucrados en su producción a fin de evitar molestias y posibles complicaciones en la evolución de los pacientes.

Palabras claves: dolor, centros cerebrales superiores, analgesia.



## INTRODUCCIÓN

El dolor es tan antiguo como la propia humanidad. Desde las representaciones artísticas a las escenas de la vida cotidiana, todos hemos experimentado esta sensación compleja que se integra en centros cerebrales superiores y conscientes. La mayoría de los procesos morbosos poseen en su semiótica al dolor, cuya función fisiológica es señalar qué zona del organismo está expuesta a una situación lesiva.<sup>1</sup>

Muchas, si no todas, las vías nerviosas esenciales para la transmisión, percepción y modulación del dolor están presentes y funcionando a las 24 semanas de gestación, aunque las conexiones centrales, particularmente las vías talamocorticales que están involucradas en la integración y percepción del dolor consciente, no se encuentran del todo desarrolladas.<sup>2</sup>

Las vías nociceptivas periféricas, la médula espinal y el cerebro se perfeccionan mediante una serie de etapas hasta el segundo y tercer trimestre del embarazo. En la semana 26 hay suficiente maduración de la periferia y transmisión aferente espinal para que el feto pueda responder a la lesión o inflamación del tejido con ausencia de reflejos, excitación autónoma y respuestas al estrés metabólico hormonal.<sup>1,2</sup>

La participación tanto de fenómenos psicológicos como somáticos o biológicos en el dolor varía según su tipo y el individuo que lo manifiesta. Existen muchos estudios que tratan de establecer dicha interrelación y explicar la vivencia dolorosa. El dolor, sobre todo el dolor crónico, es una experiencia subjetiva pluridimensional. Y es distinguido por los siguientes componentes:

- El componente sensorial-discriminativo correspondiente a los mecanismos neurofisiológicos de la nocicepción. Detectan el estímulo, su naturaleza (quemaduras, descargas eléctricas, torsión), su duración, su evolución, su intensidad, y el análisis de sus características espaciales.<sup>3</sup>
- El componente afectivo que expresa la connotación desagradable, dolorosa, relacionada con la percepción del dolor. Según la neurofilósofa Magali Fernández-Salazar, la representación mental del dolor crónico (estados mentales aversivos causados por las emociones provocadas por el sufrimiento) posee un valor negativo capaz de transformar los circuitos neuronales.<sup>3</sup>
- El componente cognitivo se refiere a todos los procesos mentales que acompañan y dan sentido a la percepción mediante la adaptación de las respuestas de comportamiento tales como los procesos de atención, la anticipación y la desviación, interpretaciones y valores atribuidos al dolor, así como el lenguaje y el conocimiento sobre el dolor (semántica), y los fenómenos de la memoria de experiencias pasadas dolorosas personales (memoria episódica), la decisión sobre el comportamiento apropiado.<sup>3</sup>

En 1956, el anestesista Henry Beecher demostró la importancia del significado que se le da a la enfermedad en niveles de dolor. Mediante diversos estudios se compararon dos grupos de heridos, soldados y civiles que tenían lesiones idénticas en apariencia, se observó que los soldados exigieron menos analgésicos. Lo que muestra que el traumatismo y su contexto tienen significados muy diferentes: positivos en los militares (representa el final del combate, estar a salvo, la buena reputación en el medio social), en comparación con los resultados negativos que presentaron los civiles (representación de la pérdida del empleo, pérdida financiera, desintegración social).<sup>4</sup>

De ahí se introduce el concepto de *umbral doloroso*<sup>3</sup> como la intensidad mínima de un estímulo que despierta la sensación de dolor. O bien, en psicofísica, como el nivel en el que el 50 % del estímulo es reconocido como doloroso. El significado exacto del término se refiere al momento en que el sujeto diferencia entre las sensaciones no dolorosas de la dolorosa propiamente dicha a medida que un estímulo potencialmente doloroso va acrecentando su intensidad.

### Objetivo

El objetivo de este trabajo es describir desde el punto de vista molecular cuáles son los mecanismos implicados en el desarrollo del dolor

### DESARROLLO

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de neuronas sensitivas primarias, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios raquídeos. Esto quiere decir que los nociceptores no están rodeados de estructuras especiales, como es el caso de otros receptores sensoriales de la piel, como los corpúsculos de Paccini que detectan las vibraciones, o los discos de Merkel, capacitados para percibir cambios en la presión.<sup>5</sup>



La señal nociceptiva debe transformarse en una señal eléctrica para que pueda ser interpretada por el cerebro. Este proceso de transformación se denomina *transducción*. La transducción de la señal nociceptiva está ligada a la activación, en la membrana de las terminaciones nerviosas de los nociceptores, de proteínas que conducen a la apertura de canales iónicos. Cuando estos canales iónicos se abren, se produce una despolarización de la membrana, que conlleva la generación de potenciales de acción que se propagan, a través del axón del nociceptor, hacia el sistema nervioso central.<sup>6</sup>

En conjunto, los nociceptores deben ser capaces de detectar diferentes tipos de estímulos nocivos, sobre todo químicos, físicos y térmicos, y deben estar equipados de *mecanismos de transducción* diferentes para cada categoría de estímulo nocivo.<sup>5</sup>

La primera proteína identificada de transducción nociceptiva es el receptor para los vanilloides, como *la capsaicina*, el agente activo de los pimientos picantes y responsable de la sensación de ardor que se siente en la boca cuando se consumen comidas muy picantes. Este receptor se identificó en neuronas en cultivo obtenidas a partir de ganglios raquídeos disociados. Las neuronas medianas y pequeñas responden a la capsaicina, al calor o al pH ácido.<sup>7</sup>

Esta respuesta es una despolarización debida a la entrada de cationes en la célula. A partir de neuronas C y A-delta, se ha podido clonar el gen responsable de la proteína que responde a la capsaicina, el receptor a los vanilloides 1 (denominado originalmente VR1 y luego TRPV1, "Transient Receptor Potential for Vanilloids - 1").<sup>6,7</sup>

En ratones que carecen de las dos copias del gen TRPV1<sup>-/-</sup> (ratones knock-out) las neuronas ganglionares en cultivo no responden a 45 °C. Los ratones TRPV1<sup>-/-</sup> tienen 3 veces menos de fibras C sensibles al calor. Por tanto, el receptor TRPV1 no es el único receptor al calor moderado, pero es el responsable de la mayor parte de las respuestas a este tipo de estímulos.<sup>8</sup>

Esto ha llevado al descubrimiento de otros canales iónicos pertenecientes a la superfamilia TRP, relacionados con la nocicepción, como el TRPM8 o el TRPA1. El TRPM8 relacionado con la sensación de frío inocuo y nocivo, así como la sensación refrescante del mentol y el eucaliptol. Por otra parte, el TRPA1 ha sido relacionado con la mecano-nocicepción, la sensación de frío doloroso y dolor por agentes irritantes como el aceite de mostaza, el cinemaldehído o la nicotina.<sup>9</sup>

La transmisión sináptica entre los nociceptores periféricos y las neuronas del asta dorsal de la médula se realiza mediante neurotransmisores liberados por las terminaciones centrales de los nociceptores. Estos neurotransmisores son de dos tipos: glutamato y neuropéptidos.<sup>8</sup>

El neurotransmisor principal de las fibras sensoriales aferentes a nivel de la médula, tanto para los nociceptores como para las neuronas no nociceptoras, es el glutamato. Este aminoácido produce potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del asta dorsal, y actúa sobre receptores para el glutamato de tipo AMPA (siglas en inglés del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico), permeables a los iones Na<sup>+</sup>. En determinadas circunstancias, la repetición de estímulos dolorosos próximos despolariza la neurona del asta dorsal, por adición de potenciales sinápticos excitatorios. Si la despolarización es suficiente, se activa un segundo receptor para el glutamato: el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) presente en las neuronas de la lámina I.<sup>10</sup>

Este receptor sólo se activa (se hace permeable a los iones Ca<sup>2+</sup>) si la despolarización es suficiente. La entrada de calcio en la célula hace que los receptores AMPA sean más eficaces; como consecuencia, los potenciales sinápticos excitatorios (despolarizantes) son mayores y el dolor aumenta. Este mecanismo de activación de los receptores NMDA explica una parte de los fenómenos de sensibilización central: si se bloquean estos receptores, el fenómeno desaparece.<sup>11</sup>

Las aferencias nociceptivas primarias que se activan debido a la presencia de lesiones tisulares o estimulaciones excesivas de los nervios periféricos inician también potenciales sinápticos más lentos en las neuronas del asta dorsal, que se deben a la liberación de neuropéptidos, de los cuales los más conocidos son la sustancia P y el CGRP.<sup>12</sup>

Aunque el glutamato y los neuropéptidos se liberan simultáneamente, tienen efectos diferentes sobre las neuronas post-sinápticas: los neuropéptidos amplifican y prolongan el efecto del glutamato. Además, el glutamato tiene un radio de acción limitado a la sinapsis en la cual se libera, debido a que existen mecanismos de recaptura muy eficaces y rápidos, tanto en las terminaciones nerviosas como en las células gliales.



Sin embargo, no existen mecanismos de recaptura para los neuropéptidos, que pueden difundirse y ejercer su efecto a distancia. Parece ser que este hecho, combinado con un incremento en la tasa de liberación de neuropéptidos, contribuye al aumento de la excitabilidad del asta dorsal de la médula y a la localización difusa del dolor en muchas situaciones clínicas.<sup>11, 12, 13</sup>

Cuando se produce una lesión o traumatismo directo sobre un tejido por estímulos mecánicos, térmicos o químicos se produce daño celular, desencadenándose una serie de sucesos que producen liberación de potasio, síntesis de bradiquinina del plasma, y síntesis de prostaglandinas en la región del tejido dañado. A su vez aumentan la sensibilidad del terminal a la bradiquinina y otras *sustancias productoras del dolor o algógenas*.<sup>14</sup>

Las sustancias algógenas inducen la activación de los terminales nociceptivos aferentes, produciendo potenciales de acción que se propagan hacia el sistema nervioso central (SNC) a través de la médula espinal. Estos potenciales de acción se transmiten en sentido inverso e invaden además otras ramas nerviosas colaterales donde estimulan la liberación de neuropéptidos, como la sustancia P.<sup>15</sup> La misma está asociada con aumento en la permeabilidad vascular y ocasiona liberación marcada de bradiquinina, la producción de histamina desde los mastocitos y de la serotonina desde las plaquetas. Tanto la histamina como de serotonina son potentes activadores de los nociceptores.

La liberación de histamina combinada con liberación de sustancia P aumenta la permeabilidad vascular, generando edema (inflamación) y cambios de coloración en la zona afectada. El aumento local de histamina y serotonina, por la vía de activación de nociceptores ocasiona incremento de la sustancia P que autoperpetúa el estímulo doloroso.<sup>16</sup>

Los niveles de histamina y serotonina aumentan en el espacio extracelular, sensibilizando secundariamente a otros nociceptores y es lo que produce la hiperalgesia. Esta última involucra dos fenómenos que resultan como consecuencia de un proceso de sensibilización, el cual puede ser a nivel periférico o a nivel central, inducido por una lesión. Ambos se caracterizan por la disminución del umbral de activación de los nociceptores.<sup>14, 17</sup>

La alodinia consiste en la percepción de estímulos que en condiciones normales no son nocivos como capaces de generar dolor. Por otra parte, la hiperalgesia consiste en que estímulos normalmente nocivos son percibidos de manera exacerbada. La sensibilización periférica se produce cuando una estimulación normalmente no nociva en la piel produce una sensación de dolor, o cuando estímulos dolorosos se perciben con más intensidad de lo normal.<sup>17</sup>

El ejemplo típico es el dolor anormal que se siente en la piel en contacto con la ropa después de una quemadura solar. La sensibilización de los nociceptores después de una lesión o un proceso inflamatorio (como una quemadura solar) se debe a la presencia de agentes químicos, los algógenos, liberados por los tejidos dañados y por la inflamación.<sup>18</sup>

Las sustancias algógenas despolarizan los nociceptores, bien directamente ( $K^+$ ) o activando los receptores de membrana (por ejemplo, histamina, serotonina, sustancia P, bradiquinina, ATP). Su liberación en un tejido dañado y su difusión por este, explica que el dolor pueda persistir largo tiempo después de que haya desaparecido el estímulo nocivo.<sup>17</sup>

En las lesiones severas o persistentes, las fibras C descargan de manera continua y la respuesta de las neuronas nociceptoras del asta dorsal de la médula aumenta progresivamente con el tiempo. Este fenómeno se denomina *wind-up o de dar cuerda*; también puede ser producido por la *potenciación a largo plazo* estímulos pequeños, de corta duración pero mantenidos en el tiempo, consecuencia de un cambio en la eficacia de las sinapsis glutamatérgicas entre los axones de los nociceptores periféricos y las neuronas del asta dorsal.<sup>19</sup>

La analgesia es la eliminación de la sensación de dolor, sin pérdida de consciencia. El cuerpo posee un sistema endógeno de analgesia, que puede complementarse con analgésicos para regular la nocicepción y el dolor. La analgesia puede producirse en el sistema nervioso central, en los nervios periféricos o en los nociceptores. De acuerdo con la teoría de control de entrada del dolor, la percepción del dolor puede ser modulada por el cuerpo.<sup>18, 19</sup>

El sistema central de analgesia endógena está mediado por tres componentes principales:

- la sustancia gris periacueductal;



- el núcleo mayor del rafe;
- las interneuronas inhibitoras del asta posterior de la médula espinal, que inhiben las neuronas que transmiten la nocicepción.<sup>17</sup>

El sistema periférico de regulación consiste de diferentes tipos de receptores de opioides que se activan en respuesta a la unión de las endorfinas del organismo. Estos receptores existen en muchas áreas del cuerpo e inhiben la descarga de neuronas estimuladas por nociceptores.<sup>19</sup>

La teoría de control de entrada del dolor postula que la nocicepción es *modulada* por estímulos no nocivos como la vibración. Así, frotarse una rodilla golpeada parece reducir el dolor al evitar su transmisión al cerebro. El dolor también se *controla* por señales que descienden del cerebro hacia la médula espinal para suprimir (o en algunos casos aumentar) la información nociceptiva entrante.

Actualmente el tratamiento del dolor se enfrenta a diversas cuestiones donde vuelven a tener peso el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de su desarrollo. Desde las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud con la escalera analgésica hasta los controversiales usos de los opioides a veces de manera indiscriminada, no cabe duda que falta mucho por transitar en el camino de este particular.

#### CONCLUSIONES

El tratamiento del dolor debe basarse en los fundamentos fisiopatológicos involucrados en su producción con la finalidad de lograr mejores resultados terapéuticos y evitar posibles complicaciones en la evolución de los pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Mark P. Jensen, University of Washington, Seattle, USA Tomonori Adachi, Osaka University, Osaka, Japan Catarina Tomé-Pires, Rovira and Virgili University, Tarragona, Catalonia, Spain Jikwan Lee, University Putra Malaysia, Selangor, Malaysia Zubaidah Jamil Osman, and University Putra Malaysia, Selangor, Malaysia Jordi Miró Rovira and Virgili University, Tarragona, Catalonia, Spain (2015). «MECHANISMS OF HYPNOSIS: Toward the Development of a Biopsychosocial Model». Int J Clin Exp Hypn. 2015.
2. «Cortical plasticity related to chronic pain in a continuous interaction of neuronal and mental processes.» Cog. Critique, vol. 8, 2014.
3. Julius, D.; Basbaum, A.I. (2001), «Molecular mechanisms of nociception», Nature 413 (6852): 203-210, archivado desde el original el 28 de noviembre de 2015, consultado el 1 de julio de 2009.
4. Welch, J.M.; Simon, S.A.; Reinhart, P.H. (2000), «The activation mechanism of rat vanilloid receptor 1 by capsaicin involves the pore domain and», Proceedings of the National Academy of Sciences 97 (25): 13889, consultado el 29 de junio de 2009
5. McKemy, D.D.; Neuhauser, W.M.; Julius, D. (2002), «Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation.», Nature 416 (6876): 52-58, consultado el 24 de abril de 2012.
6. Knowlton, W.M.; Bifolck-Fisher, A.; Bautista, D.M.; McKemy, D.D. (2010), «TRPM8, but not TRPA1, is required for neural and behavioral responses to acute noxious cold temperatures and cold-mimetics in vivo.», Pain 150 (2): 340-350, consultado el 24 de abril de 2012.
7. Story, G.M.; Gereau, R.W. (2006), «Numbing the senses: role of TRPA1 in mechanical and cold sensation», Neuron 50 (2): 177-180, consultado el 30 de junio de 2009.
8. Talavera, K.; Gees, M.; Karashima, Y.; Meseguer, V.M.; Vanoirbeek, J.A.; Damann, N.; Everaerst, W.; Benoit, M.; Janssens, A.; Vennekens, R.; Viana, F.; Nemery, B.; Janssens, A.; Nilius, B.; Voets, T. (2009),
9. «Nicotine activates the chemosensory cation channel TRPA1.», Nature Neuroscience 12 (10): 1293-1299, consultado el 24 de abril de 2012.
10. Ahmadi, Alireza; Bazargan-Hejazi, Shahrzad; Heidari Zadi, Zahra; Euasobhon, Pramote; Ketumarn, Penkae; Karbasfrushan, Ali (julio de 2016). «Pain management in trauma: A review study» [Manejo del dolor: un estudio de revisión]. J Inj Violence Res (en inglés) (Kermanshah University of Medical Sciences) (2): 89-98. doi:10.5249/jivr.v8i2.707. PMID 27414816. Consultado el 5 de mayo de 2017.
11. Anesthesiologists, J. (2019). Practical guide for the management of systemic toxicity caused by local anesthetics. Journal of Anesthesia, 33(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2542-4>
12. Anker, R., & Kaur, N. (2017). Regional anaesthesia for ophthalmic surgery. BJA Education, 17(7), 221-227. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw078> Barrington, M. J., & Kluger, R. (2013). Ultrasound



guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 38(4), 289-299. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318292669b>

13. Basaranoglu, G., Teker, M. G., Saidoglu, L., Muhammedoglu, N., & Haluk, Ö. (2010). Lokal anestezi kullanan hekimlerin toksisite ve intralipid tedavisi hakkında bilgileri. *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi Dergisi*, 38(4), 262-267. <https://doi.org/10.5222/JTAICS.2010.262>
14. Beecroft, C., & Davies, G. (2016). Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 17(4), 179-181. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.12.014>
15. Berde, P. L. y C. B. (2020). Local anesthetics. In *Miller's Anesthesia* (Ninth Edit, pp. 865-890). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-06524-5.00014-3>
16. Bern, S., & Weinberg, G. (2011). Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 24(3), 262-267. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834654df>
17. Bhagat, N., Sharma, R., Rawat, S., Abrar, S., & Jaiprakash, S. P. (2020). To assess dentist knowledge about lipid treatment of local anesthetic systemic toxicity. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 14(2), 37-40.
18. Byrne, K., & Engelbrecht, C. (2013). Toxicity of local anaesthetic agents. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 3(1), 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2012.11.002>
19. Fettiplace, M. R., & Weinberg, G. (2018). The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 43(2), 138-149. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000719>.
- 20.