

Mecanismos moleculares de la Sensibilización Periférica.

Carlos Goicoechea García

Profesor Titular de Farmacología
Área de Farmacología
Dpto. CC. Básicas de la Salud
Fac. CC. de la Salud
Universidad Rey Juan Carlos
Email: carlos.goicoechea@urjc.es

El dolor es una experiencia. En esto coincide todo aquel que lo conoce: directa o indirectamente, desde la clínica o la investigación básica, como paciente o como cuidador, desde el ámbito sanitario o social, etc, etc... Sí, tantas son las perspectivas desde las que se puede (se debe) mirar hacia el dolor. Y, con todo, no hay que olvidar que bajo esa visión global coexisten también fenómenos moleculares, bioquímicos, que contribuyen a la aparición de este fenómeno y, sobre todo, a su cronificación.

El dolor agudo en la periferia

El proceso de detección, transmisión e interpretación del dolor agudo se debe a un circuito ciertamente reducido de neuronas: un primera neurona, denominada nociceptor, detecta un estímulo potencialmente nocivo, y los trasmite desde donde se genera (normalmente la periferia) hasta la médula espinal, la entrada al Sistema Nervioso Central. Allí una segunda neurona, una neurona espinal, recibe esa señal eléctrica y la hace llegar hasta el encéfalo, concretamente hasta el tálamo. Y, “finalmente”, desde el tálamo, la señal nociceptiva se transmite por distintos núcleos cerebrales hasta llegar a la corteza prefrontal, allí donde el estímulo se hace consciente y se trasforma, pues, en dolor.

En la periferia, en lo que denominamos dolor agudo, el estímulo nocivo activa un receptor (un canal iónico), localizado en la membrana del nociceptor, que es específico para un tipo de estímulo (presión, temperatura, pH,...). La activación de este receptor provoca una despolarización de la neurona y la transmisión del estímulo eléctrico desde la periferia hasta la médula espinal. Allí, en el asta dorsal, el nociceptor libera glutamato, el principal neurotransmisor excitador, que se une a receptores postsinápticos específicos (AMPA/KAINATO), lo que supone una segunda despolarización y el envío de la señal nociceptiva desde la médula espinal hacia el tálamo.

El estímulo nociceptivo, tras hacer sinapsis en la médula espinal, asciende a través de los tractos espinotalámicos y llega al Sistema Nervioso Central. Penetra, a través del tálamo, y se distribuye por el encéfalo llegando a núcleos que aportarán el componente afectivo al dolor (como es el tálamo, sistema límbico, la amígdala, la ínsula), núcleos que informarán al paciente de la localización y la intensidad del dolor (como la corteza somatosensorial), o la corteza prefrontal que actúa, en último término, como aglutinadora de toda la información del sistema nociceptivo.

Cuando el estímulo nociceptivo se prolonga en el tiempo, o alcanza suficiente intensidad, se producen determinados cambios fisiológicos que van a contribuir a la cronificación del dolor, mediante la repetición, amplificación y perpetuación de la señal.

Estos cambios pueden suponer una activación de las células del sistema inmune; un sistema preparado para detectar la presencia de anomalías en el organismo (y el dolor mantenido es una anomalía) y de combatirlas mediante la activación de distintos tipos celulares y la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas. Prostaglandinas, bradicinina, histamina, etc actuando sobre sus receptores específicos son capaces de sensibilizar al nociceptor, es decir, hacer disminuir su umbral de respuesta, de forma que su frecuencia de disparo aumente.

Si el organismo es capaz de reparar la zona dañada, el proceso finaliza eficazmente y de forma más o menos rápida; pero si la lesión se mantiene, o se agrava, o el proceso de regeneración no es eficaz, se producen cambios adaptativos conocidos como sensibilización (que puede ser periférica o central) y suponen la cronificación del dolor.

Sensibilización Periférica.

La liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas en el entorno de la lesión provocará la activación de nociceptores próximos, lo que ampliará la zona que va a transmitir información nociceptiva hacia el Sistema Nervioso Central. Este aumento de la señal supone que llega un momento en que se pierde la correlación entre la cantidad de dolor que genera el estímulo y la cantidad de dolor que llega a la médula espinal.

Además, dentro de los fenómenos claramente implicados en el proceso de sensibilización periférica figura la activación de receptores de citocinas en la membrana del nociceptor. El receptor de membrana TRPV1, que se activa fundamentalmente por cambios de temperatura, se sensibiliza por la presencia de sustancias liberadas por las células del sistema inmune, fundamentalmente el factor de crecimiento nervioso, NGF (de sus siglas en inglés, *Nerve Growth Factor*). El NGF, liberado por los macrófagos, se une al receptor trkA, presente en la membrana del nociceptor, activándolo. Esta señal conjunta (trkA-TRPV1), junto con el aumento de actividad nociceptiva periférica, parece ser fundamental para provocar, en el ganglio de la raíz dorsal, la síntesis de sustancia P y de CGRP (el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, de nuevo de sus siglas en inglés *Calcitonin Gene Related Peptide*) que migran, hacia la periferia. Esta señal estimuladora desencadena del proceso conocido como Sensibilización Periférica, una cascada de acciones que romperán el equilibrio entre la cantidad de estímulo generado en la periferia y la cantidad de señal nociceptiva que llega a la médula espinal. La sustancia P se une a receptores específicos (NK1) localizados en las células del sistema inmune y en los vasos, lo que supone un aumento de la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas. El CGRP es un potente agente vasodilatador lo que facilitará la llegada de células inmunes secretoras. Las evidencias que demuestran el importante papel jugado por el sistema inmune en la sensibilización periférica son cada vez mayores, lo que ha convertido a estas células en una interesante diana para el desarrollo de nuevas terapias.

Finalmente la llegada continua de información a la médula espinal terminará por sensibilizar igualmente a las neuronas espinales, de forma que la señal aumentará y se enviará más información nociceptiva hacia el cerebro.

Aunque el tema es motivo aun de discusión y controversia, de la experimentación animal parece concluirse que para que exista un proceso de sensibilización central (una pérdida de relación causa-efecto similar a la que aquí hemos comentado, y que es la base del proceso de cronificación), es necesaria la presencia de un estímulo periférico mantenido, o de intensidad suficiente. Evitar el proceso de sensibilización periférica, es decir reducir la llegada de señal nociceptiva desde la periférica a la médula espinal, sería por tanto fundamental para disminuir el riesgo de cronificación tras un proceso de daño mantenido en el tiempo.