

el sufrimiento del paciente, sino además genera un mayor requerimiento de analgésicos. Lo mismo puede ocurrir cuando la expectativa pesimista es producto de estados depresivos, creencias y prejuicios, o ha sido inducida por manipulaciones como la sugestión, la brujería, el vudú, el mal de ojo, etc.

#### REFERENCIAS

1. Vanegas H. Una expectativa optimista disminuye el dolor: mecanismos cerebrales de la analgesia por placebo. *Gac Méd Caracas*. 2014;122:93-97.
2. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3:679-684.
3. Keltner JR, Furst A, Fan C, Redfern R, Inglis B, Fields HL. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*. 2006;26:4437-4443.
4. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996;64:535-543.
5. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006;26:12014-12022.
6. Tortorici V, Nogueira L, Salas R, Vanegas H. Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Pain*. 2003;102:9-16.
7. Tortorici V, Nogueira L, Aponte Y, Vanegas H. Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain*. 2004;112:113-120.
8. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res*. 1984;321:135-141.
9. Fields HL, Vanegas H, Hentall ID, Zorman G. Evidence that disinhibition of brain stem neurones contributes to morphine analgesia. *Nature (Lond.)*. 1983;306:684-686.
10. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:565-575.
11. Heinricher MM, Neubert MJ. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol*. 2004;92:1982-1989.

---

*Gac Méd Caracas* 2014;122(2):101-104

## Contribución de la neuroglía a los mecanismos del dolor

Dr. Horacio Vanegas

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

e-mail: horaciovan@gmail.com

Estudios realizados en el último siglo y medio han revelado importantes mecanismos que explican por qué se siente dolor cuando se produce un daño en alguno de nuestros tejidos, y también por qué los fármacos analgésicos actúan como tales. Estos estudios asignan un papel protagónico a las neuronas del sistema nociceptivo, y hasta hace poco se pensaba que las otras células del sistema nervioso, llamadas genéricamente neuroglía, tenían solamente una función de sostén y mantenimiento pero no participaban activamente en los mecanismos del dolor. Estudios realizados en animales experimentales en los últimos 10 años, sin embargo, han demostrado que las células neurogliales afectan marcadamente el funcionamiento de las neuronas nociceptivas del sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC), contribuyendo así a la intensificación y cronificación del dolor. Más aún, la contribución de la neuroglía al dolor y la analgesia es un ejemplo de las relaciones entre el sistema inmune y el sistema nervioso.

En el SNC hay dos tipos principales de neuroglía que tienen el mismo origen embrionario que las neuronas: los astrocitos y los oligodendrocitos. A los astrocitos se le reconocen funciones de nutrición y mantenimiento de las neuronas y de las sinapsis, y son un vínculo importante entre los vasos sanguíneos y el parénquima neural. Los oligodendrocitos son los que forman la vaina de mielina alrededor de los axones, y son equivalentes a las células de Schwann del SNP. Hay un tercer tipo de neuroglía, las células microgliales, que no son de origen neural pero se han establecido en el sistema nervioso, y tienen una función principalmente inmunitaria.

En la membrana de las células gliales se encuentran, expuestos al medio extracelular, receptores para una gran variedad de mediadores intercelulares, tales como neurotransmisores (e.g., glutamato, ATP), neuropéptidos [e.g., sustancia P (SP), *brain derived neurotrophic factor* (BDNF)], cannabinoides endógenos (e.g., anandamida, 2-araquidonoil glicerol), y mediadores inmunitarios como interleukinas proinflamatorias [e.g., IL-1, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF)], interleukinas antiinflamatorias (e.g., IL-4, IL-10), quimiokinas, que atraen a las células inmunitarias, y muchos otros. La unión de estos mediadores a sus receptores en la membrana neuroglial desencadena varios procesos dentro de la neuroglía, los cuales dan lugar a la síntesis y liberación de TNF y otras interleukinas, interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), óxido nítrico (NO), prostaglandina

E2 (PGE2), BDNF, etc. Muchos de estos mediadores actúan de nuevo sobre las células neurogliales en una especie de reacción en cadena. Igualmente, las interleukinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6) y el IFN- $\gamma$  actúan sobre las neuronas, y de esta manera la neuroglía facilita los mecanismos del dolor y contribuye a la hiperalgesia (dolor exagerado) y la alodinia (dolor ante estímulos que normalmente no lo producen, como el contacto, el roce, el frío, etc.).

El presente artículo describe hallazgos que vinculan a la neuroglía con las neuronas nociceptivas de los nervios periféricos, la médula espinal y el tálamo, y con el sistema descendente de control del dolor. Una descripción más amplia y detallada fue publicada en 2010 (1).

## NERVIOS PERIFÉRICOS, MÉDULA ESPINAL Y TÁLAMO

### Nervios periféricos

Cuando se produce un daño a un nervio periférico, las células de Schwann se desdiferencian y comienzan a liberar mediadores [*calcitonin gene related peptide* (CGRP), bradikinina (BK), SP, NO] que actúan sobre los vasos sanguíneos y facilitan la invasión del tejido por linfocitos, mastocitos y macrófagos. Estos liberan entonces PGs, interleukinas (IL-1, IL-6, TNF), quimiokinas y neurotrofinas. Como resultado, aumenta la excitabilidad de los axones aferentes dañados y estos comienzan a disparar potenciales de acción espontáneamente, lo cual causa dolor espontáneo, o exageradamente cuando sus terminales son excitados por agentes mecánicos, térmicos (tanto frío como calor) o químicos, lo cual causa hiperalgesia y alodinia. Al mismo tiempo, los aferentes primarios comienzan a expresar TNF (lo que no hacen normalmente) y quimiokinas como la CCL2 (o MCP1) y la fractalkina. Las PGs y las citocinas también actúan sobre los axones que han quedado sanos, generando un cuadro de hipersensibilidad a estímulos mecánicos, térmicos y químicos que contribuye a la hiperalgesia y la alodinia.

### Médula espinal

Cuando llegan a la médula espinal los potenciales de acción a lo largo de los aferentes primarios nociceptivos, se produce una excitación de las neuronas nociceptivas espinales. Simultáneamente los aferentes primarios que no se encargan del dolor (sino, por ejemplo, del tacto, la presión, etc.) excitan interneuronas espinales que inhiben a las neuronas nociceptivas. Si la excitación es mayor

que la inhibición, las neuronas nociceptivas espinales disparan potenciales de acción y excitan a las neuronas nociceptivas del tálamo; estas a su vez excitan a las neuronas de la corteza cerebral, dando lugar a la vivencia del dolor. Este orden se altera cuando, como consecuencia de inflamación de un tejido, daño a un nervio o daño en la propia médula espinal, se activa la neuroglía en la médula y entonces se liberan en el asta dorsal mediadores tales como PGs, interleukinas y quimiokinas. Las interleukinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) y el IFN- $\gamma$  inducen un aumento de la expresión de receptores tipo AMPA y NMDA en la membrana neuronal, con lo cual aumenta la excitación producida por el glutamato en las neuronas espinales. Simultáneamente, las PGs aumentan la liberación sináptica de glutamato y otros mediadores excitatorios, y además facilitan el disparo de potenciales de acción por las neuronas nociceptivas. Al mismo tiempo, las interleukinas proinflamatorias hacen que disminuya la actividad de las sinapsis inhibitorias GABAérgicas y glicinérgicas. Este conjunto de fenómenos se llama "sensibilización central", y es una de las causas de la hiperalgesia y la alodinia porque, al llegar los impulsos por los aferentes primarios, las neuronas nociceptivas de la médula envían ahora mucho más potenciales de acción hacia el tálamo.

Quienes informan a la neuroglia de la médula sobre la existencia de un daño periférico son los propios aferentes primarios. Además de glutamato, ATP, SP y CGRP, los aferentes primarios que han sufrido un daño comienzan a liberar quimiokinas como la CCL2 y la fractalkina. En casos de inflamación de un tejido o de daño a un nervio periférico, aumenta la liberación de estos mediadores porque los aferentes primarios disparan ahora un número mayor de potenciales de acción. Estos mediadores, junto con el TNF y el IFN- $\gamma$ , inducen una activación de la microglía y la astrogliá en el asta dorsal de la médula, con la consiguiente liberación de una serie de citokinas que, como ya se mencionó, aumentan la excitabilidad de las neuronas nociceptivas espinales y por lo tanto contribuyen a empeorar la hiperalgesia y la alodinia.

Más aún, cuando la microglía se activa como consecuencia de un daño a un nervio periférico, se hace más sensible al ATP liberado por los aferentes primarios y comienza por su parte a liberar BDNF. El BDNF actúa entonces sobre las neuronas nociceptivas espinales y hace que, cuando el GABA de las interneuronas inhibitorias actúa sobre ellas, en lugar de inhibirlas las excita. Esta excitación, sumada a la excitación (usual) producida por los aferentes

primarios nociceptivos, hace que las neuronas disparen más potenciales de acción hacia el tálamo y se sienta más dolor. Además, como ahora la excitación táctil de los aferentes primarios gruesos puede excitar a las neuronas nociceptivas a través de las interneuronas GABAérgicas, se siente dolor ante estímulos que normalmente no lo producen, como el contacto, el roce, el frío, etc. (alodinia).

En casos donde el daño se ubica, no en los tejidos o los nervios periféricos, sino en la propia médula espinal, existe evidencia de que el TNF contribuye a la activación de la neuroglia y consiguientemente a la hiperexcitabilidad neuronal, la hiperalgesia y la alodinia.

A pesar de su ya larga historia, las PGs no han perdido vigencia como uno de los mediadores más importantes en el dolor. Un daño por contusión de la médula espinal, por ejemplo, activa las células microgliales en el asta dorsal, estas liberan PGE<sub>2</sub>, la cual induce hiperexcitabilidad en las neuronas nociceptivas espinales, y de esta manera se produce hiperalgesia y alodinia.

### **Tálamo**

No solamente participa en los mecanismos del dolor la neuroglía de los aferentes primarios y de la médula espinal. También la neuroglía del tálamo está involucrada en la hiperalgesia y la alodinia que se producen como consecuencia de una lesión de la médula espinal en animales de laboratorio. En las semanas siguientes a la lesión se van activando progresivamente las células microgliales del núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL), que es una estructura muy importante para la sensibilidad somática. La microglía aumenta entonces su expresión de la quimioquina CCL21 en el VPL, y esto causa una exageración de las descargas de las neuronas del VPL ante la estimulación mecánica o térmica de, por ejemplo, una de las patas del animal, y un aumento progresivo de la hiperalgesia y la alodinia.

### **SISTEMA DESCENDENTE**

El sistema descendente de control nociceptivo está constituido por estructuras del SNC que se encargan de aumentar o disminuir nuestra sensibilidad al dolor cuando se presentan situaciones internas o ambientales, o en respuesta a fármacos analgésicos. Un componente importante del sistema descendente es la sustancia gris del acueducto de Silvio, la cual recoge influencias del hipotálamo, el tálamo, la amígdala, la corteza cerebral y otras estructuras del encéfalo, y las

canaliza hacia la región rostroventromedial del bulbo raquídeo (RVM), cuyas neuronas envían sus axones a la médula espinal. En la RVM hay neuronas que inhiben, y otras que facilitan, la excitabilidad de las neuronas espinales y por lo tanto la transmisión de mensajes dolorosos desde el asta dorsal. El efecto analgésico de los opiáceos y los opioides endógenos, de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y de los cannabinoides tanto endógenos como exógenos, se debe en gran parte a que activan a las neuronas inhibitorias de la RVM. Por contraste, en caso de daño periférico, como inflamación o neuropatía, hay una activación de las neuronas de la RVM que facilitan la transmisión de impulsos dolorosos a nivel de la médula espinal, con lo cual se hace mayor la ya exagerada intensidad del dolor. Recientemente se ha descubierto que la neuroglía de la RVM participa en estos mecanismos. Veremos un ejemplo con dolor neuropático y otro con dolor inflamatorio.

Si se lesiona un nervio periférico en animales de laboratorio, se activa la microglía de la RVM en la primera semana y esto contribuye al desarrollo de la alodinia. En la segunda semana, sin embargo, la contribución de la microglía es suplantada por la activación de la astrogliá, que mantiene a la alodinia por tiempo adicional. Se ha demostrado que en esta etapa la astrogliá libera TNF e IL-1, y que estas interleukinas aumentan la activación de las neuronas de la RVM que son responsables de aumentar a su vez la transmisión de impulsos dolorosos en la médula espinal.

Si a una rata de laboratorio se le induce una inflamación en una pata, tres horas más tarde se detecta una activación tanto de la microglía como de la astrogliá en la RVM, y esto contribuye a la generación de hiperalgesia térmica y alodinia mecánica en la pata inflamada.

### EN RESUMEN

- Las lesiones de los nervios periféricos generan una activación de las células gliales en los propios nervios periféricos y en la médula espinal.

- Las células gliales activadas liberan entonces citokinas, quimiokinas, PGs, neurotrofinas, etc. que aumentan la excitabilidad de los aferentes primarios y de las neuronas nociceptivas de la médula, lo cual causa dolor espontáneo, hiperalgesia y alodinia.
- En casos de daño directo en la médula espinal, se presenta un cuadro parecido tanto en la médula como en el tálamo.
- En casos de daño periférico, también se activan las células neurogliales de la RVM, y estas liberan mediadores que a su vez activan a las neuronas encargadas de aumentar la excitabilidad de las neuronas nociceptivas espinales, con lo cual aumenta la hiperalgesia y la alodinia.

Los hallazgos que vinculan al sistema inmunológico con el sistema nervioso han venido apareciendo de manera cada vez más acelerada, y entre estos hallazgos están los que demuestran que los mecanismos del dolor tienen un componente inmunológico muy importante a nivel tanto del sistema nervioso periférico como del sistema nervioso central. Sin menospreciar la eventual invasión del sistema nervioso por células inmunocompetentes, la vinculación entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso tiene como base fundamental la interacción entre células propias del sistema nervioso, es decir, la neuroglía y las neuronas. Los neurotransmisores y otros mediadores que se liberan cuando las neuronas disparan potenciales de acción pueden actuar sobre la neuroglía, y los muchos mediadores producidos por la neuroglía modifican a su vez la función de las neuronas. Esta interrelación abre oportunidades para nuevos hallazgos etiológicos y para nuevas manipulaciones terapéuticas contra el dolor.

### REFERENCIA

1. Vanegas H. Papel de la neuroglía en el dolor. En: Bistre S, editor. Dolor y cuidados paliativos. Diagnóstico y tratamiento. 2a Edición. México: Editorial Trillas. 2010.p.407-413