

ANDRÉS **QUEVEDO GARCÍA**
ALEXANDRA **ALONSO SAL**
JOSÉ LUIS **ALONSO PÉREZ**

TERAPIA MANUAL ORTOPÉDICA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR



Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta



ELSEVIER

Terapia manual ortopédica en el tratamiento del dolor

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Página deliberadamente en blanco

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Terapia manual ortopédica en el tratamiento del dolor

Coordinadores

Andrés Quevedo García

Director de Posgrado y profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Alexandra Alonso Sal

Directora de Posgrado y profesora del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Cofundadora del Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

José Luis Alonso Pérez

Vicedecano y profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Cofundador del Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º 08029 Barcelona, España

Terapia manual ortopédica en el tratamiento del dolor, 1.ª ed
de Andrés Quevedo García, Alexandra Alonso Sal y José Luis Alonso Pérez

© 2023 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-1382-020-0

eISBN: 978-84-1382-339-3

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B 17139-2022

Impreso en Polonia

Prefacio

El dolor es la pandemia silente que se introduce en todos los hogares y rincones del mundo, y que asola a más del 20% de la población mundial.

El dolor, a diferencia de otras pandemias que recientemente sufrimos, como la de COVID-19, no mata, pero destruye la calidad de vida de millones de personas.

Por ello, el propósito de esta obra científica es proporcionar una visión integral del tratamiento del dolor, aportando todas las novedades y conocimientos que, desde la terapia manual ortopédica, puedan enriquecer a los profesionales que así lo deseen.

Este libro, diseñado para fisioterapeutas, está escrito por un grupo de profesionales de la salud que durante más de 15 años han trabajado juntos en el desarrollo docente, clínico e investigador, que hoy plasman en sus capítulos.

Aunque la historia de la terapia manual ortopédica es muy antigua (podríamos remontarnos más allá de 2000 años), podemos decir que desde comienzos del siglo XX, y muy en especial con la llegada de internet, el conocimiento basado en la evidencia ha conectado a todos los fisioterapeutas del mundo.

Hoy en día se puede afirmar que la fisioterapia ha dado un giro radical y forma parte de ese magnífico y nutrido grupo de ciencias de la salud que operan desde la rigurosidad que aportan los conocimientos científicos.

Atrás quedan esos oscuros años de la fisioterapia en los que el conocimiento transferido no estaba basado en la evidencia científica. Esta obra quiere aportar un granito de arena a todo ese conocimiento.

El libro está estructurado en diversos capítulos, siguiendo un hilo conductor que va desde el cono-

cimiento de la neurofisiología del dolor hasta la aplicación de las técnicas más avanzadas de terapia manual. Hemos querido trasladar en la obra las principales necesidades a las que un fisioterapeuta se puede enfrentar en el abordaje de pacientes con dolor.

La ejecución de este libro surge del esfuerzo y la dedicación de un equipo docente e investigador durante más de una década, y de la editorial Elsevier que confió en nuestra idea original desde el primer momento.

Esta primera edición está diseñada con cariño para que pueda llegar a todos los estudiantes de fisioterapia de habla hispana en todo el mundo, y para todos aquellos profesionales que quieran profundizar en la visión de un paciente con dolor.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos los colegas que a lo largo de estos años de carrera profesional han influido de manera muy especial en nuestros conocimientos sobre el dolor y la terapia manual.

Es aquí donde quisiera agradecer muy especialmente a dos personas, a mi querida Maribel Martín Fontelles, por su inestimable ayuda en los pilares sobre los que hoy se construye la formación y la visión del dolor, y a mi querido Jesús Sanz Villorajo, el verdadero culpable de que hoy sea posible esta obra.

A todo mi EQUIPO, a mis respetados y admirados Alexandra Alonso y Andrés Quevedo, con los que tengo la fortuna de editar este libro y trabajar codo a codo durante los últimos 15 años.

Y por último, quiero agradecer a los miles de alumnos y amigos de todos los rincones del mundo que han confiado en nosotros.

A todos, gracias.

José Luis Alonso

Página deliberadamente en blanco

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Colaboradores

José Luis Alonso Pérez, Vicedecano y profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España. Cofundador del Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Alexandra Alonso Sal, Directora de Posgrado y profesora del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Cofundadora del Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Carlos Barragán Carballar, Coordinador de Posgrado y profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Joel E. Bialosky, Clinical Associate Professor del departamento de Physical Therapy, University of Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

Brooks-PHHP Research Collaboration, University of Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

Mark Donald Bishop, Associate Professor del departamento de Physical Therapy, University of Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

Center for Pain Research and Behavioral Health, University of Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

Pablo Cañada Sánchez, Fisioterapeuta. Salamanca, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Josué Fernández Carnero, Profesor Titular del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Melanie Fernández Lago, Directora de Posgrado y profesora del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Suelo Pélvico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Carlos Goicoechea García, Catedrático de Farmacología del departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Vicepresidente de la Sociedad Española de Dolor. España.

Francisco Gómez Esquer, Profesor Contratado Doctor de Anatomía y Embriología Humana del departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Subdirector de Calidad de la Escuela de Más-teres Oficiales de la Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

José Luis González Gutiérrez, Profesor Titular de Universidad del departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Kelly Ickmans, Associate Professor, Pain in Motion research group (PAIN) Department of Physiotherapy, Human Physiology and Anatomy (KIMA), Faculty of Physical, Education & Physiotherapy, Vrije Universiteit Brussel. Bruselas, Bélgica. Physiotherapist, Department of Physical Medicine and Physiotherapy, University Hospital Brussels. Bruselas, Bélgica.

Investigador, Pain in Motion Research Group and Institute of Neuroscience. Bélgica.

Almudena López López, Vicerrectora de estudiantes y Profesor Titular de Universidad del departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Pedro Madrigal Márquez, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Canarias La Orotava. Santa Cruz de Tenerife, España.

Fisioterapeuta y cofundador de Frimad Centro de Fisioterapia Avanzada, Unidad de Fisioterapia. La Matanza de Acentejo, Tenerife, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

María Isabel Martín Fontelles, Catedrática de Universidad (jubilada) del departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Vicepresidenta de la Sociedad Madrileña de Dolor. Madrid, España.

Vocal del Grupo de Ciencias Básicas de Dolor y Analgesia (SED). España.

Vocal del Grupo de Investigación Básica (SEM-DOR). España.

Sebastián Eustaquio Martín Pérez, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Canarias La Orotava. Santa Cruz de Tenerife, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Borja Matías Pompa, Profesor Ayudante Doctor del departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Guillermo Molinero Carlier, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Juan Montaña Ocaña, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Alberto Carlos Muñoz Fernández, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Jo Nijs, Profesor, Department of Physiotherapy, Human Physiology and Anatomy, Vrije Universiteit Brussel. Bruselas, Bélgica.

Physiotherapy, Chronic Pain Rehabilitation, University Hospital Brussels. Bruselas, Bélgica.

Investigador del Pain in Motion Research Group and Institute of Neuroscience and Physiology, University of Gothenburg. Bélgica y Suecia.

Nancy Antonieta Paniagua Lora, Profesor Visitante del departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España.

Vocal del Grupo de Dolor Neuropático de la SED. España.

María Fernanda Quesada Rodríguez, Fisioterapeuta.

Andrés Quevedo García, Director de Posgrado y profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Mariano Rocabado Seaton, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Clinical Instructor en el servicio Kinesiológico, centro SKRocabado. Santiago de Chile, Chile.

Director/profesor de Técnicas en Terapia Manual Ortopédica, Instituto Rocabado. Chile.

Iván Ruiz Rodríguez, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta y fundador del Centro Kapalúa Fisioterapia. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Eleuterio A. Sánchez Romero, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en el centro Elu Sánchez Romero Fisioterapia. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

María Dolores Sosa Reina, Profesora del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid, Madrid, España.

Lucy Thomas, Senior Lecturer, School of Health and Rehabilitation Sciences, Faculty of Health and Behavioural Sciences, University of Queensland. Brisbane, Australia.

Musculoskeletal Physiotherapist, Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital. Brisbane, Australia.

Gonzalo Vicente de Frutos, Profesor del departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Actividad Física y Deporte y Fisioterapia, Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Fisioterapeuta en la Unidad de Fisioterapia y Ejercicio Terapéutico, Onelife Center, Centro Multidisciplinar en Prevención y Tratamiento del Dolor. Madrid, España.

Miembro del Grupo de Investigación en Dolor Musculoesquelético y Control Motor de la Universidad Europea de Madrid. Madrid, España.

Página deliberadamente en blanco

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Índice de capítulos

CAPÍTULO 1

Anatomía y fisiología del dolor
(Carlos Goicoechea García y Francisco Gómez Esquer) 1

CAPÍTULO 2

Interacción de la farmacología y la terapia manual en el tratamiento del dolor (María Isabel Martín Fontelles y Nancy Antonieta Paniagua Lora) 21

CAPÍTULO 3

Factores psicológicos del dolor: bases teóricas y pautas de tratamiento
(Almudena López López, José Luis González Gutiérrez y Borja Matías Pompa) 33

CAPÍTULO 4

Razonamiento clínico en pacientes con dolor (José Luis Alonso Pérez y Juan Montaña Ocaña) 55

CAPÍTULO 5

Educación en neurociencia en pacientes con dolor (Juan Montaña Ocaña, María Fernanda Quesada Rodríguez, Jo Nijs, Kelly Ickmans y Mark Donald Bishop) 71

CAPÍTULO 6

Mecanismos y efectos terapéuticos de la terapia manual ortopédica (Sebastián Eustaquio Martín Pérez, Josué Fernández Carnero y María Dolores Sosa Reina) 87

CAPÍTULO 7

Terapia manual ortopédica para el tratamiento del dolor de la región craneocervical
(Josué Fernández Carnero, José Luis Alonso Pérez, Mariano Rocabado Seaton y Lucy Thomas) 111

CAPÍTULO 8

Terapia manual ortopédica para el tratamiento del dolor de la región dorsal (Alberto Carlos Muñoz Fernández y Alexandra Alonso Sal) 149

CAPÍTULO 9

Terapia manual ortopédica para el tratamiento del dolor de la región lumbar (Alexandra Alonso Sal, Alberto Carlos Muñoz Fernández, Melanie Fernández Lago, Mark Donald Bishop y Joel E. Bialosky) 177

CAPÍTULO 10

Unidad funcional del miembro superior
(Carlos Barragán Carballar, Iván Ruíz Rodríguez, Gonzalo Vicente de Frutos y Pablo Cañada Sánchez) 199

CAPÍTULO 11

Terapia manual ortopédica para el tratamiento del dolor de la cintura escapular (Carlos Barragán Carballar, Gonzalo Vicente de Frutos, Iván Ruíz Rodríguez y Pablo Cañada Sánchez) 209

CAPÍTULO 12

Terapia manual ortopédica para el dolor del codo (Iván Ruíz Rodríguez, Pablo Cañada Sánchez, Gonzalo Vicente de Frutos y Carlos Barragán Carballar) 241

CAPÍTULO 13

Terapia manual ortopédica para el tratamiento del dolor de muñeca-mano (Pablo Cañada Sánchez, Iván Ruíz Rodríguez, Carlos Barragán Carballar y Gonzalo Vicente de Frutos) 269

CAPÍTULO 14

Unidad funcional del miembro inferior

(Andrés Quevedo García, Guillermo Molinero Carlier
y Pedro Madrigal Márquez) 295

CAPÍTULO 15

**Terapia manual ortopédica
para el tratamiento del dolor
de la cadera**

(Andrés Quevedo García,
Pedro Madrigal Márquez y Guillermo Molinero Carlier) 309

CAPÍTULO 16

**Terapia manual ortopédica
para el tratamiento del dolor
de la rodilla**

(Pedro Madrigal Márquez,
Eleuterio A. Sánchez Romero, Andrés Quevedo García
y Guillermo Molinero Carlier) 333

CAPÍTULO 17

**Terapia manual ortopédica
para el tratamiento del dolor
del tobillo-pie**

(Guillermo Molinero Carlier,
Andrés Quevedo García y Pedro Madrigal Márquez) 361

Índice alfabético

391

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Anatomía y fisiología del dolor

Carlos Goicoechea García y Francisco Gómez Esquer

El dolor agudo es una señal de alarma, un mecanismo de defensa del organismo para hacer frente a posibles agresiones, externas e internas, que puedan hacer peligrar su integridad. El dolor crónico ha sido definido ya como una enfermedad, una patología que debe ser tratada como una condición propia, independiente de esa agresión que pudo originarla inicialmente (incluso se puede hablar de dolor primario, un dolor cuyo origen o causa se ignora pero que provoca las mismas sensaciones y emociones que un dolor «secundario» que se produce en respuesta a una casusa identificable). La definición actual de la International Association for the Study of Pain (IASP) explica el dolor como «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, un daño tisular real o potencial». En realidad, al hablar de dolor estamos hablando, en realidad, de dos procesos que se producen de forma simultánea: por un lado, está la sensación, es decir, la detección y la transmisión de ese estímulo que puede llegar a ser dañino, y por otro lado la emoción, es decir, cómo la persona se siente con respecto a ese estímulo. Ambas, sensación y emoción, son inseparables y deben ser estudiadas y tratadas para poder conseguir un alivio del dolor.

A la sensación que se transmite se la llama nocicepción; se trata de todo un sistema, el sistema nociceptivo, dirigido a recoger, transmitir y modular esas señales que llegan desde la periferia. Las emociones que acompañan al dolor no son únicas, ni siquiera específicas, no se refieren solo a la interpretación de la señal nociceptiva, sino que son comunes a otros estados de ánimo, y de ahí que la tristeza, la ira o, por qué no, incluso a veces el placer, puedan estar directamente vinculados al dolor.

El conocimiento de los mecanismos del dolor crece constantemente. La investigación, básica y clínica, permite avanzar en ambos aspectos del dolor, de forma un poco más detallada en el caso de la nocicepción, pero también, cada vez más, en el ámbito de las emociones y de la respuesta psicológica al fenómeno doloroso. En este capítulo nos centraremos únicamente en los aspectos anatómicos y fisiopatológicos del dolor, más bien de la nocicepción.

Los «elementos del sistema nociceptivo»

El sistema nociceptivo, como el resto de los sistemas, se define como una unidad estructural y funcional del cuerpo humano formada por un conjunto de elementos (órganos, tejidos y células) que se encargan de la detección, la transmisión y la modulación de las señales nociceptivas, es decir, de estímulos potencialmente nocivos para el organismo.

Órganos y tejidos

El sistema nervioso está compuesto por el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central, e igualmente se puede hablar de un sistema nociceptivo periférico y de un sistema nociceptivo central.

En el sistema periférico se localizan:

- Terminaciones nerviosas: extremidades neuronales donde se localizan los receptores sensitivos que detectan los estímulos periféricos.
- Nervios periféricos: un conjunto de neuronas (nociceptivas y no nociceptivas) que transmiten

la información a la médula espinal (o al tronco encefálico si se trata de nervios craneales).

- Ganglios: estructuras donde se localizan los cuerpos de las neuronas.

La transmisión de información nociceptiva se realiza a través de los nervios. Estos están formados por haces de axones, o fibras, que pueden ser aferentes (transmiten la información hacia la médula espinal) o eferentes (desde la médula hacia la periferia). Estas fibras pueden estar mielinizadas o no mielinizadas (amielínicas), lo que influye en la velocidad de transmisión (mayor en las mielinizadas que en las no mielinizadas). Las fibras aferentes penetran en la médula por el asta dorsal, mientras que las fibras eferentes abandonan la médula por el asta ventral.

La sustancia gris espinal se subdivide en diferentes láminas o capas, denominadas láminas de Rexed. El asta dorsal comprende las láminas I a VI, de carácter sensitivo. En la médula espinal se produce el intercambio de información entre la proyección central del nociceptor (la porción de la neurona que penetra en el sistema nervioso central) y las neuronas espinales. Esas neuronas espinales se van a encargar de transmitir la señal nociceptiva, a través de tractos nerviosos ascendentes (conjunto de fibras nerviosas) hasta el tronco encefálico, hasta el tálamo.

El tracto espinotalámico se encuentra situado lateral y anterior en la sustancia blanca de la médula espinal. Conduce información sobre las sensaciones dolorosas, pero también sobre sensaciones térmicas, presión y tacto no discriminativo. La información nociceptiva se transmite por el tracto espinotalámico lateral, que se subdivide, a su vez, en una porción neoespinotalámica y una porción paleoespinotalámica,

Los axones de las neuronas del tracto espinotalámico lateral que se originan en las láminas I y V envían mayoritariamente proyecciones directas a las porciones ventrobasal y posterior del tálamo, donde establecen sinapsis con las neuronas que alcanzan la corteza somatosensorial. Las neuronas de las láminas IV a IX, y también un subgrupo de neuronas de la lámina I⁷, envían proyecciones al tálamo (tracto paleoespinotalámico) y de ahí a estructuras límbicas (amígdala, ínsula, hipotálamo, etc.) del prosencéfalo por medio de circuitos complejos y con otras regiones del encéfalo. A todas las estructuras anteriores se les ha dado el nombre de tracto o haz paleoespinotalámico.

Finalmente, tanto desde la corteza somatosensorial como desde el sistema límbico, la información alcanza la corteza prefrontal dorsomedial y se genera una «experiencia dolorosa», que integra la sensación y la emoción.

En el caso del dolor orofacial, los impulsos nerviosos se reciben fundamentalmente por parte del trigémino (V par craneal), a través del tracto trigeminotalámico, aunque también intervienen, en menor magnitud, el glossofaríngeo (IX), el facial (VII) y el neumogástrico o vago (X).

También existen unas vías moduladoras descendentes, que se originan en los centros superiores del sistema nervioso central, y que, tras hacer sinapsis en el tronco encefálico, van a llegar al asta dorsal de la médula espinal, donde regulan la cantidad de información nociceptiva que se transmite a ese nivel.

Células

Las células encargadas de la detección y la transmisión de las señales nociceptivas son las neuronas denominadas nociceptores. Estas neuronas están dotadas de receptores de membrana selectivos para detectar distintos tipos de estímulos potencialmente nocivos, como el frío o el calor, la presión, los cambios de pH (inflamación) o el daño tisular. Estas neuronas pueden responder a un único estímulo (se denominan entonces neuronas unimodales) o a más de uno (son entonces neuronas polimodales), y también pueden clasificarse en función de la velocidad de conducción de la señal, aspecto este que, como se ha comentado, está directamente relacionado con la cantidad de mielina. Las fibras C y A δ son las encargadas de transmitir la información nociceptiva, siendo las más rápidas las A δ debido a la presencia de mielina rodeando sus axones. Además de estos tipos de fibras nociceptivas, en los nervios espinales se localizan fibras que transmiten otro tipo de sensaciones, como las fibras A β , encargadas de funciones propioceptivas. Estas fibras se mencionan aquí por el papel que desempeñan en la modulación de la señal nociceptiva, como se comentará más adelante.

Además de las neuronas, en relación con la señal nociceptiva, debemos citar igualmente otros dos tipos de células relacionadas: las células del sistema inmunitario y las células gliales. Estos dos tipos de células, unas en la periferia (las primeras) y otras en el sistema nervioso central (las segundas), partici-

pan en la respuesta inflamatoria que acompaña frecuentemente a la nocicepción. Cuando se produce algún tipo de agresión o daño, se desencadena una respuesta fisiológica relacionada con la presencia de distintas sustancias «ajenas» a una situación de homeostasia y que se denominan de forma genérica DAMP (*Damage Activated Molecular Patterns*). Estas señales pueden incluir proteínas, restos de ADN, citocinas, metaloproteasas, etc., y van a provocar la activación del sistema inmunitario y, con ello, la aparición de inflamación.

En el sistema nervioso central, la respuesta inflamatoria se debe, fundamentalmente, a la presencia de células gliales (microglía y astrocitos) que van a provocar una neuroinflamación espinal que guarda relación con los fenómenos de cronificación. Estas células, al igual que las células del sistema inmunitario, son capaces de liberar sustancias proinflamatorias en respuesta a determinados estímulos. Estas sustancias inflamatorias disponen de receptores en las neuronas nociceptivas, provocando, por lo tanto, la activación neuronal que contribuye a incrementar la transmisión de información desde la médula espinal hacia los centros superiores del sistema nervioso central.

Sustancias

Los principales agentes implicados en la transmisión de información nociceptiva son los neurotransmisores. Son sustancias que se fabrican en el interior de las neuronas y, en respuesta a un estímulo nervioso, se liberan para unirse a receptores de otras neuronas y provocar así la transmisión de la información. En función del tipo del receptor al que se unen, estos neurotransmisores pueden provocar la estimulación o la inhibición de la siguiente neurona. Cuando la unión del neurotransmisor al receptor provoca una hiperpolarización de la neurona, es decir, impide la entrada de iones positivos, potencia su salida, o bien activa la entrada de iones negativos, esta neurona disminuye su capacidad de transmitir la información; si, por el contrario, la neurona se despolariza, es decir, entran iones positivos o salen iones negativos, la señal se transmite.

Los neurotransmisores no se unen exclusivamente a otras neuronas. También existen receptores en la membrana de otras células, como las del sistema inmunitario y las células gliales, y de forma similar estos neurotransmisores pueden activar o

inhibir a esas células favoreciendo o inhibiendo la liberación de sustancias proinflamatorias. Finalmente, algunos neurotransmisores pueden unirse a receptores localizados en los vasos sanguíneos, provocando vasodilatación (que facilite, p. ej., la llegada de células del sistema inmunitario) o vasoconstricción.

Otras sustancias que tienen un importante papel en la nocicepción son las sustancias liberadas por las células del sistema inmunitario, denominadas de forma genérica citocinas (incluyen principalmente interleucinas [IL], factor de necrosis tumoral [TNF, *Tumor Necrosis Factor*] e interferones). Las citocinas son liberadas por los linfocitos y los macrófagos, y pueden provocar respuestas inflamatorias, pero también antiinflamatorias. En el caso de la nocicepción, pueden unirse además a receptores localizados en los nociceptores, aumentando la transmisión de información nociceptiva.

Mecanismos implicados en la nocicepción

La transmisión de la información nociceptiva es un proceso relativamente sencillo que se puede resumir en cuatro fases: detección, transmisión, integración y modulación.

Detección

La detección de un estímulo nocivo depende, como ya se ha comentado, de la activación de unos receptores específicos localizados en la membrana del nociceptor y que pueden clasificarse en tres categorías principales: los receptores ASIC (*Acid Sensing Ion Channels*), los receptores purinérgicos y los receptores TRP (*Transient Receptor Potential*). Estos tres tipos de receptores (tabla 1.1) se encargan de transformar estímulos nocivos de distintos orígenes en estímulos eléctricos que, mediante despolarización neuronal, serán transmitidos hasta el asta posterior de la médula espinal (fig. 1.1). Se trata de receptores de amplio rango, lo que significa que son capaces de detectar cambios de temperatura o de pH de varios órdenes de magnitud, un abanico suficientemente amplio como para poder discriminar las sensaciones nocivas de las que no lo son. Al tratarse de receptores acoplados a canales iónicos, su estimulación provoca cambios rápidos,

Tabla 1.1. Principales receptores de membrana en los nociceptores

	Estructura molecular	Tipo de estímulo	Características
Receptor ASIC (<i>Acid Sensing Ionic Channel</i>)	Complejos proteínicos multiméricos de 4 o más proteínas, canal homómero o heterómero	Estímulo químico: • Cambios de pH	6 subtipos Se activan a pH <6,9
Receptor purinérgico	• P2X: receptores ionotópicos. Canal homómero o heterómero • P2Y: metabotrópicos, 7 segmentos transmembrana (acoplados a proteínas G)	Estímulo químico: • Adenosina, ATP y ADP • Cambios de pH Estímulo mecánico: • Responde a presión	5-HT y capsaicina también los activan P2X, 7 subtipos P2Y, 8 subtipos
Receptor TRP (<i>Transient Receptor Potential</i>)	Canales iónicos homómeros o heterómeros	Estímulo térmico: • Desde 17 hasta más de 50 °C	6 subtipos TRPV1 sensibilizado por bradicinina, capsaicina, pH

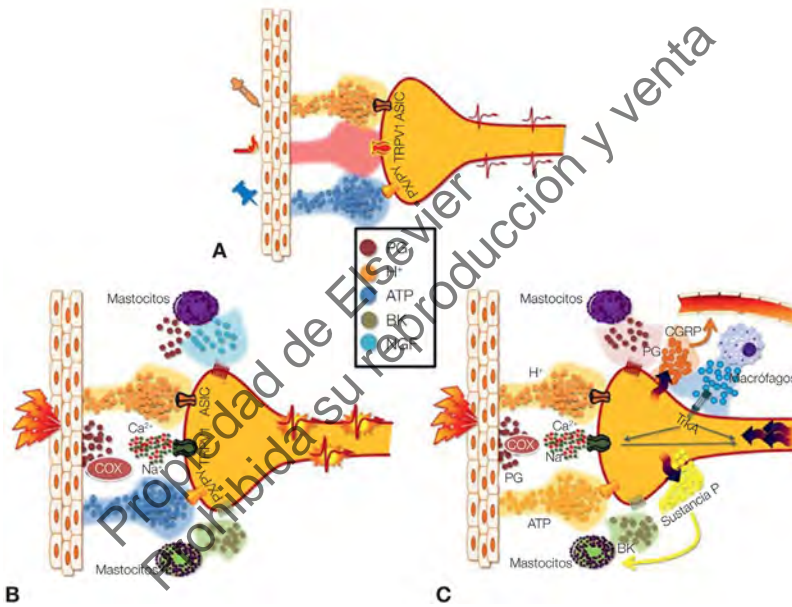


Figura 1.1. Mecanismos de detección de la señal nociceptiva en una situación «fisiológica» (A), cuando se inicia el proceso inflamatorio (B) y en situación de sensibilización periférica (C). ASIC, canal iónico sensible al ácido (*Acid Sensing Ionic Channel*); ATP, adenosín-trifosfato; BK, bradicinina; Ca²⁺, ion calcio; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*Calcitonin Gene Related Peptide*); COX, ciclooxigenasa; H⁺, hidrogeniones (cambios de pH); Na⁺, ion sodio; NGF, factor de crecimiento nervioso (*Nerve Growth Factor*); PG, prostaglandinas; TrkA, receptor TrkA para NGF; TRPV1, receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid type 1*).

fundamentales para asegurar una adecuada transmisión del estímulo nervioso.

Transmisión

La transmisión de la señal nociceptiva se lleva a cabo mediante las fibras nerviosas que componen los nervios (espinales o craneales).

Las fibras A δ son fibras mielínicas de pequeño diámetro (2-5 mm) y constituyen, en la piel, un 10% de las fibras aferentes sensitivas. Su velocidad de conducción es rápida (6 a 30 m/s) y transmiten información procedente de nociceptores de tipo mecánico y térmico. Algunas fibras A δ pueden tener respuestas polimodales y comenzar a excitarse después de que se haya alcanzado un umbral

alto de excitación (fibras silentes). Las fibras C son amielínicas, de menor diámetro (0,4 a 1,2 mm) y constituyen el 70-90% de las fibras aferentes sensitivas en la piel. Su velocidad de conducción es lenta (0,5 a 2 m/s) y también son nociceptores polimodales, es decir, responden a múltiples estímulos (térmicos, mecánicos, químicos). Se calcula que existen alrededor de 200 fibras de tipo C por centímetro cuadrado de piel. La velocidad de conducción está directamente relacionada con el diámetro de las fibras nerviosas. La mayoría de los nociceptores corresponden a fibras A δ o a fibras C que conducen el dolor primario o rápido y el dolor secundario o lento, respectivamente.

Integración

La información nociceptiva alcanza finalmente la médula espinal entrando, como ya se ha comentado, por el asta dorsal. Las neuronas aferentes primarias, en función del tipo de fibra y de la información que transporten, llegarán hasta alguna de las láminas de Rexed (principalmente las localizadas en el asta dorsal, de carácter sensitivo), donde harán sinapsis con una neurona espinal. Las fibras A δ llegan fundamentalmente a las láminas I y II, aunque algunas pueden penetrar hasta capas más profundas (láminas V y X). Las fibras A β alcanzan, principalmente, las láminas III a V. Las fibras C terminan casi de manera exclusiva en las láminas I y II, aunque algunas pueden alcanzar la lámina V. Es importante hacer notar que, antes de su ingreso

en la sustancia gris, las neuronas aferentes emiten fibras colaterales descendentes y ascendentes que forman el haz de Lissauer (también llamado tracto posterolateral). Estas fibras colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta en dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. En el caso de las fibras implicadas en la nocicepción, las fibras A δ envían sus subdivisiones de tres a seis segmentos en sentido rostral y en el mismo número en sentido caudal, mientras que las fibras C se distribuyen en dos o tres segmentos por arriba y por debajo del nivel de penetración.

Cuando el estímulo nocivo penetra en la médula espinal se genera una sinapsis con la neurona espinal. Desde la aferencia se libera glutamato, que se une a receptores específicos. Existen cuatro tipos de receptores a los que se une el glutamato: los receptores de AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), los receptores para kainato (ácido 2-carboxi-3-carboximetil-4-isopropilpirrolidina), los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) y los receptores metabotrópicos de glutamato (mGLU), que por su mecanismo de acción (los otros tres tipos de receptores son canales iónicos, y por lo tanto encargados de respuestas rápidas) participan en cambios más relevantes, como la síntesis de proteínas o la fosforilación de receptores. En la transmisión «fisiológica» de la señal nociceptiva se estimulan principalmente los receptores AMPA/kainato (fig. 1.2).

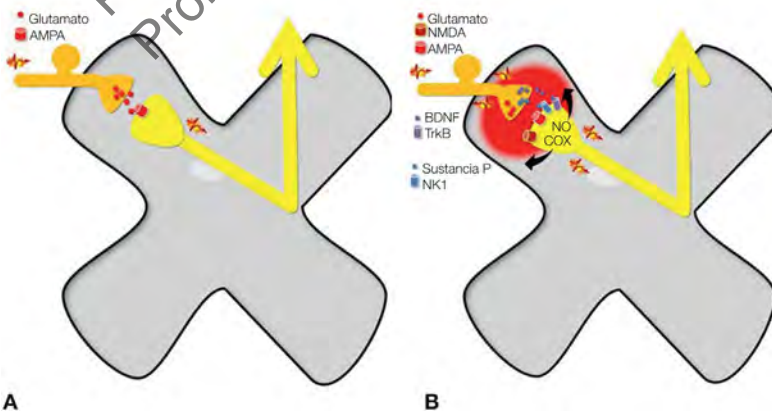


Figura 1.2. Mecanismos de integración espinal de la señal nociceptiva en una situación «fisiológica» (A) y en situación de sensibilización central (B). AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; BDNF, factor nervioso derivado del cerebro (*Brain Derived Nerve Factor*); COX, ciclooxigenasa; NK1, receptor para sustancia P; NMDA, N-metil-D-aspartato; NO, óxido nítrico; TrkB, receptor para BDNF.

La información generada en la médula espinal asciende a través de los tractos espinotalámicos hasta el encéfalo. Como ya se ha comentado, la corteza prefrontal y el sistema límbico contribuyen a la interpretación de esa señal sensorial periférica que termina por integrarse en la corteza prefrontal dorsomedial para crear finalmente la experiencia dolorosa.

Modulación

El sistema nociceptivo no se encarga solo de detectar y transmitir información nociceptiva, sino que dispone igualmente de sistemas de modulación de la información que se localizan sobre todo a dos niveles: en la médula espinal y también a través de vías descendentes desde el encéfalo.

El control medular se realiza en la lámina II del asta dorsal. Si se estimulan fibras no nociceptivas (como las A β) se activan a ese nivel interneuronas inhibitorias (gabaérgicas) que inhiben (hiperpolarizan) las neuronas sinápticas y, por lo tanto, frenan la transmisión de información nociceptiva. Esto explica por qué, cuando se frota una zona lesionada (activación de fibras A β), se produce un alivio de la sensación dolorosa.

Además, existen sistemas descendentes supraespinales con función moduladora sobre los impulsos dolorosos que se transmiten en la médula espinal. En el tronco del encéfalo, en concreto en la sustancia gris periacueductal, se localizan neuronas que reciben aferencias de la corteza cerebral, del sistema límbico, de la amígdala y del hipotálamo. A su vez, la sustancia gris periacueductal envía fibras descendentes (eferentes), entre otros, al núcleo magno del rafe. Desde estos núcleos se van

a formar un conjunto de fibras descendentes que llegan a las láminas I, II y V de la médula espinal.

Estos sistemas descendentes pueden actuar tanto bloqueando la información que se genera en el asta dorsal (vías OFF) como aumentándola (vías ON). El equilibrio de estas dos vías regula la transmisión espinal de la información nociceptiva. Las vías inhibitorias descendentes se activan por la liberación de opioides endógenos, como las betaendorfinas, mientras que las vías estimuladoras (ON) lo hacen mediante la liberación de colecistocinina. La serotonina puede regular ambas vías, y su efecto inhibitor o excitador depende en gran medida de las características genéticas de cada persona.

Estas vías llegan finalmente el asta dorsal y allí liberan neurotransmisores inhibitorios (OFF) o excitadores (ON) para disminuir la transmisión de la información nociceptiva espinal (fig. 1.3).

La activación de las vías inhibitorias descendentes (encargadas de la aparición de analgesia endógena) no puede hacerse de manera voluntaria, aunque sí puede ser «provocada». En efecto, la liberación de endorfinas beta que se consigue mediante el aumento de la actividad física (no necesariamente sinónimo de deporte) estimula esas vías inhibitorias y hace que se produzca una situación de alivio temporal del dolor. Esta situación es pasajera y se interrumpe cuando la liberación de endorfinas se frena. Otra situación en la que se pueden liberar endorfinas de forma involuntaria es en respuesta a las expectativas positivas que pueda tener una persona con respecto a un tratamiento determinado, un profesional sanitario o una situación placentera. Es lo que se denomina «efecto placebo». Este efecto no se produce solo en situaciones de dolor, pero es

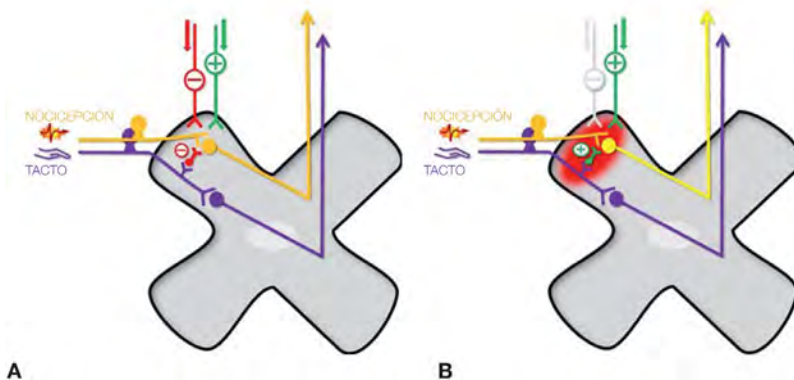


Figura 1.3. Sistemas de modulación espinal de la información nociceptiva en una situación «fisiológica» (A) y en situación de sensibilización central (B).

en este donde mejor se ha estudiado. Si el paciente espera que un tratamiento determinado pueda producirle un alivio del dolor, este alivio puede suponer hasta un 20% de disminución, lo que significa una reducción clínicamente significativa. El efecto placebo se puede repetir cada vez que el paciente se enfrenta a esa situación «positiva», aunque puede ir reduciéndose de manera paulatina si esas expectativas no se ven satisfechas.

De manera similar a como se produce el efecto placebo, pero en sentido opuesto, está el «efecto nocebo». En este caso se trataría de una activación involuntaria de las vías excitadoras descendentes (vías ON) que, mediante la liberación de colecistocinina, provocan un aumento de la sensación de dolor percibida. En este caso, la falta de expectativas positivas en el paciente, las malas experiencias anteriores, la falta de esperanza en los tratamientos o una mala situación emocional pueden provocar que cualquier sensación nociceptiva sea transmitida de forma más intensa hacia el encéfalo, provocando así una sensación dolorosa mayor.

Este proceso de detección, transmisión, integración y modulación de la señal nociceptiva se produce durante lo que se denomina de forma genérica «dolor agudo», es decir, un dolor relacionado con un daño o lesión y que finaliza cuando el daño o la lesión se resuelven; es el proceso fisiológico de alarma, que permite preservar la identidad del individuo y evitar, en la medida de lo posible, situaciones de riesgo real o potencial.

Sin embargo, en determinadas circunstancias, bien porque el daño o la lesión no se ha resuelto, o por mecanismos que explicaremos más adelante, el dolor no desaparece, sino que se convierte en «dolor crónico». Este término se refiere a aquellas situaciones en las que el dolor se mantiene más allá de lo esperado, más allá de lo «habitual» (aun cuando este concepto sea altamente variable y dependa también, como se verá en la segunda parte de este capítulo, de factores propios de cada individuo).

Mecanismos implicados en la cronificación

El dolor es una señal de alarma que protege al individuo de una agresión externa o de un peligro que puede ser fatal. Por eso, si el estímulo no cesa, el sistema nociceptivo se organiza para amplificar la

señal y «asegurarse» de que la información alcanza el objetivo, esto es, alejarse de la fuente de «dolor». El encéfalo, el sistema en su conjunto, no distingue entre dolor agudo y dolor crónico; esta es una clasificación clínica para poder diferenciar la forma de, por ejemplo, abordar un tratamiento. El sistema no entiende el concepto de «dolor útil» y «dolor inútil» y siempre se van a producir mecanismos de amplificación de la señal nociceptiva, aunque lleven, en último término, a provocar la cronificación del dolor. Los procesos de cronificación suponen la creación de circuitos redundantes que conllevan la aparición de procesos que, de forma genérica, se conocen con el nombre de «sensibilización», y que una vez iniciados dificultan sobremanera el tratamiento, debido a la gran cantidad de procesos que se ponen en marcha.

Sensibilización periférica

Si el estímulo nociceptivo se mantiene, si se ha producido un daño importante, la aparición de los DAMP que se comentaron más arriba desencadena una respuesta inflamatoria.

La activación de los nociceptores (en realidad, de los receptores presentes en los nociceptores) como respuesta a un estímulo mantenido provocará una respuesta muy similar a la que se obtiene cuando se produce una infección.

La presencia de esas señales de daño, de peligro, provocará la llegada de distintos tipos de células inmunitarias, fundamentalmente linfocitos, macrófagos y mastocitos. Estas células, al ser estimuladas por la presencia de esas sustancias, liberarán diversos tipos de citocinas (de los macrófagos y mastocitos) (tabla 1.2). Por otro lado, la bradicinina y el ácido araquidónico (que proviene de esas membranas celulares dañadas y es metabolizado por la fosfolipasa A2 para fabricar distintos tipos de eicosanoides) contribuyen a la aparición de una respuesta inflamatoria.

El ácido araquidónico, por acción de las fosfolipasas A2 y a continuación por la ciclooxigenasa, se transforma en prostaglandina G2, y esta en prostaglandina H2, y de esta última derivan el resto de las prostaglandinas, que facilitan la respuesta inflamatoria. Pero no solo se produce una respuesta inflamatoria; en las membranas de los nociceptores existen receptores para muchas de estas sustancias proinflamatorias, lo que significa que, además, se van a estimular los nociceptores.

Tabla 1.2. Principales sustancias proinflamatorias y pronociceptivas relacionadas con el sistema inmunitario

Sustancia	Origen	Receptor
Histamina	Mastocitos	H1
PGE2	Mastocitos	EP
5-HT	Mastocitos, plaquetas	5-HT
Bradicinina	Macrófagos, mastocitos	B1, B2
IL-1 β	Macrófagos	IL1-R
NGF	Macrófagos	TrkA
TNF- α	Macrófagos	TNFR1, TNFR2
IL-6	Macrófagos	IL6-R
ATP	Plaquetas	P2X3
Adenosina	Tejido dañado	A2
H ⁺	Tejido dañado	TRPV1, ASIC
Glutamato	Tejido dañado	mGluR
Ácido araquidónico	Tejido dañado	PLA2, COX

ATP, adenosín-trifosfato; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; IL, interleucina; NGF, factor de crecimiento nervioso (*Nerve Growth Factor*); PGE2, prostaglandina E2; TNF, factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*).

Otro elemento muy importante en el proceso inflamatorio, y de cronificación, es el factor de crecimiento nervioso (NGF, *Nerve Growth Factor*). Este factor nervioso, liberado por los linfocitos, se une al receptor TrkA, lo que provoca, por un lado, la síntesis de diversas enzimas que contribuyen a aumentar la actividad nerviosa. Por otro lado, la activación del receptor TrkA contribuye a sensibilizar el receptor TRPV1, lo que aumenta la despolarización del nociceptor. Finalmente, el complejo NGF-TrkA es internalizado en el terminal nervioso y transportado hasta el ganglio de la raíz dorsal, donde su presencia contribuye a aumentar la síntesis de diversos neurotransmisores, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *Calcitonin-Gen Related Peptide*) o el factor nervioso derivado del cerebro (BDNF, *Brain Derived Nerve Factor*).

La sustancia P, y el resto de los neurotransmisores, migrarán tanto hacia la médula espinal como hacia los terminales nerviosos periféricos. Al liberarse en la periferia se unirán a otros nocicep-

tores; particularmente, la sustancia P actúa sobre los vasos sanguíneos, provocando vasodilatación y extravasación, lo que facilita la llegada de más células inmunitarias y con ello un aumento de la respuesta inflamatoria y nociceptiva.

Esta reacción eferente de los nociceptores está en el origen de la hiperalgesia secundaria y contribuye a la sensibilización periférica.

Otra sustancia que participa de manera muy importante en el dolor inflamatorio periférico es la bradicinina, la sustancia endógena más potente para inducir dolor. Esta sustancia, además de actuar directamente sobre su receptor provocando una respuesta proinflamatoria, es capaz de aumentar la frecuencia de disparo de las fibras nociceptivas al sensibilizar al receptor TRPV1 (haciendo que disminuya el umbral de respuesta de este receptor), y estimula la metabolización de ácido araquidónico, entre otras respuestas. Aunque existe controversia sobre cuál es el subtipo de receptor de bradicinina más implicado en la respuesta inflamatoria, los datos sugieren que son el receptor B2 el que participa de forma más importante al inicio de la inflamación y el B1 el que contribuye al mantenimiento del proceso inflamatorio.

La unión a los receptores mencionados provoca la activación intracelular de proteína cinasas (A y C) y ERK (una MAP cinasa), y también se fosforilan canales iónicos en los terminales periféricos. Esto provoca que el umbral para la activación de los receptores de transducción, como TRPV1, disminuya, de modo que temperaturas menores son suficientes para activarlo (de 43 a 37 °C). Además, la activación de PKA, PKC y ERK provoca la fosforilación de canales de sodio resistentes a TTX (p. ej., Na_v 1.8, 1.9) facilitando la aparición de potenciales de acción.

Los neutrófilos pueden liberar pequeñas cantidades de opioides endógenos en un intento de modular la respuesta nociceptiva que se produce en la periferia. También se liberan IL antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL10) y unas sustancias lipídicas, relacionadas con el metabolismo de la ciclooxigenasa, denominadas resolvinas y cuya «función» es resolver, finalizar, el proceso inflamatorio.

Por otra parte, en ciertas situaciones se ha descrito una sobreactividad del sistema nervioso simpático, con un aumento de la sensibilidad de los nociceptores al efecto de las catecolaminas circulantes. Este es el caso, por ejemplo, de lo que ocurre en el

síndrome de dolor regional complejo (I y II), pero también en otros dolores neuropáticos. Una de las posibles explicaciones sería que la noradrenalina liberada por estimulación simpática provoca un aumento de la actividad de las neuronas aferentes primarias, lo que supone una hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas con aparición de dolor o alodinia. Las fibras noradrenérgicas simpáticas actuarían liberando noradrenalina, que actúa directamente sobre los vasos (provocando extravasación), sobre los receptores beta-adrenérgicos de los macrófagos (aumentando la liberación de citocinas, que estimularían directamente a los nociceptores) y sobre los receptores adrenérgicos localizados en los nociceptores, lo que potencia la liberación de sustancia P. Todas estas interacciones explican la implicación del sistema simpático en el dolor crónico.

Si el origen del estímulo nocivo se resuelve de forma adecuada, los cambios descritos se resolverán de forma fisiológica en un menor o mayor tiempo. Si el estímulo se mantiene, estos procesos redundantes aquí descritos darán lugar a que la señal periférica no solo se mantenga, sino que se amplifique y envíe mucha más información hacia la médula espinal, la cual estaría directamente relacionada con la magnitud del mismo. Las neuronas periféricas ven disminuido su umbral de respuesta y aumentada su frecuencia de disparo, con lo que la información que alcanza la médula espinal no guarda relación con la intensidad del estímulo periférico. Este proceso, denominado genéricamente sensibilización periférica, y provocado por esa inflamación neurogénica, contribuye de forma definitiva a la cronificación del dolor y está en el origen de los cambios plásticos que se producirán en la médula espinal.

Los cambios provocados por la persistencia del estímulo nocivo en la periferia pueden provocar un aumento del número de nociceptores que van a transmitir la información. Se activarán un tipo de receptores denominados nociceptores silentes. Son neuronas con un umbral de disparo más alto que el resto de las aferencias primarias, por lo que solo responden en situaciones patológicas (si se mantiene el estímulo durante un tiempo prolongado o si se produce una alteración de la integridad de la membrana neuronal, como en el dolor neuropático). Entonces su umbral de respuesta disminuye de manera sensible y comienzan

a disparar a intensidades similares a las del resto de los nociceptores. Esto supondrá que la llegada de información nociceptiva al asta dorsal se vea incrementada.

Además de estas modificaciones, las características de los canales de sodio (encargados de facilitar la transmisión del potencial de acción a lo largo del nervio) van a cambiar. Se trata de una reorganización con una síntesis de canales de sodio capaces de «abrirse» más rápidamente, incluso de forma espontánea, aumentando la velocidad de despolarización y de transmisión de la información, e incluso apareciendo descargas ectópicas (sin relación con el estímulo). Por ejemplo, los canales de sodio $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$ se sobreexpresan en el dolor inflamatorio, y probablemente también en el neuropático.

Sensibilización central

Como ya se mencionó, el glutamato puede unirse a cuatro subtipos de receptores específicos postsinápticos: AMPA, kainato, NMDA y mGLU5. Los tres primeros son canales iónicos (de respuesta rápida), mientras que mGlu es un receptor metabotrópico, acoplado a proteínas G, y por lo tanto encargado de los cambios adaptativos a corto plazo.

Si el estímulo proveniente de la periferia se mantiene, la liberación mantenida de glutamato, además de estimular el receptor AMPA/kainato, hará que el receptor de NMDA pierda un ion magnesio que bloquea su poro, favoreciendo su apertura. Además, aumenta la actividad del receptor mGlu de forma que se amplifican la transmisión espinal de la señal nociceptiva y la actividad citoplasmática de la neurona postsináptica.

El glutamato no es la única sustancia excitadora implicada en la transmisión sináptica en el asta dorsal. El otro gran neurotransmisor es la sustancia P, un agonista selectivo de una familia de receptores denominados receptores de neurocininas (NK), en concreto del receptor NK1. Estos receptores están presentes en diversas estructuras relacionadas con la transmisión nociceptiva, como por ejemplo las láminas I, II y V de la médula espinal, neuronas del ganglio dorsal, neuronas del tracto espinotalámico, neuronas de vías ascendentes o neuronas de las vías descendentes.

Además de sus efectos en la médula espinal, la sustancia P desempeña un importante papel en

la comunicación paracrina que se establece entre neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Su liberación en el ganglio dorsal, y en el ganglio de Gasser, provoca la estimulación de otras neuronas próximas, provocando un incremento en la señal que «sale» del ganglio.

La activación de los receptores NMDA, NK1 y TrkB (del BDNF) estimula la actividad de la neurona espinal. Entre otros procesos, se estimulan la actividad de la ciclooxigenasa y la síntesis de óxido nítrico, dos sustancias que van a ser liberadas al espacio intersináptico y que pueden estimular la neurona presináptica. Estas dos sustancias contribuyen a la respuesta inflamatoria que se produce en situaciones de estímulo mantenido y que, junto con la activación del receptor NMDA, están en el origen de la aparición del fenómeno de sensibilización central.

Las células gliales están presentes a lo largo de todo el sistema nociceptivo (abundan en las láminas I-III y V del asta dorsal, y en el ganglio de la raíz dorsal) y su presencia contribuye a «proteger» dicho sistema, como es el caso de las células de Schwann formando las vainas de mielina, o las células satélite que protegen los somas neuronales en el ganglio.

Tanto la microglía como los astrocitos participan de manera importante en los procesos de cronificación. Su activación se puede producir por diversos agentes espinales y, de forma similar a como sucede con las células del sistema inmunitario en la periferia, responden liberando sustancias proinflamatorias y pronociceptivas. De todas estas sustancias, son particularmente relevantes, por sus efectos sobre el funcionamiento espinal, el TNF y el adenosín-trifosfato (ATP).

Uno de los primeros agentes que se liberan en la médula espinal es el TNF. Esta citocina se libera en el asta dorsal de la médula desde los neutrófilos y las células de Schwann que se activan en respuesta a la señal procedente de la periferia. El TNF se puede unir a receptores TNFR1, localizados en la membrana del nociceptor, y a receptores TNFR2, localizados en las membranas de los macrófagos. En la neurona, la unión del TNF a su receptor provoca la activación y la liberación de diversas quimiocinas inflamatorias, como CX3CL1 o CCL2. Estas, al liberarse al espacio intersináptico, se unen a receptores específicos localizados en las membranas de las células gliales (CCL2 en la microglía y los astrocitos, CX3CL1 en la microglía) (fig. 1.4).

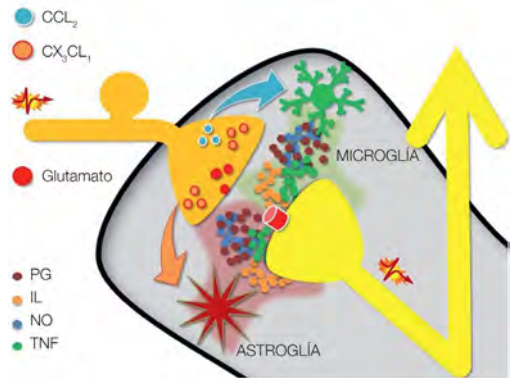


Figura 1.4. Papel de las células gliales espinales en la sensibilización central. CCL₂, quimiocina CC₂; CX₃CL₁, fractalcina; IL, interleucinas; NO, óxido nítrico; PG, prostaglandinas; TNF, factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*).

La unión de estas quimiocinas a sus receptores pone en marcha el sistema enzimático p38-MAP cinasa intracelular. Se activa así la microglía, que pasa a estado «reactivo» y libera diversas sustancias proinflamatorias y pronociceptivas, que incluyen citocinas (IL-1, IL-6, TNF), aminoácidos excitadores (glutamato), óxido nítrico, prostaglandinas, ATP, etc.; todas ellas sustancias que participan activamente en la hiperactividad espinal que provoca la sensibilización central.

Por otra parte, el propio ATP, liberado tanto por las neuronas como por las células gliales, puede unirse a receptores purinérgicos localizados en la microglía, contribuyendo a aumentar la reactividad glial y, con ello, la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas.

El efecto de la activación astrocitaria es el mismo que en el caso de la microglía: al volverse reactivos los astrocitos, liberan sustancias proinflamatorias al medio extracelular. Sin embargo, hay datos que apoyan que la activación de la microglía (al menos en el dolor neuropático experimental) podría ocurrir en un segundo momento, y participaría en especial en el mantenimiento del dolor, más que en la sensibilización inicial, que sí dependería de la microglía.

Finalmente, en este proceso de sensibilización central, los sistemas de control endógeno del dolor pierden efectividad. Se comentó más arriba que la estimulación de las fibras Aβ suponía la activación de neuronas gabaérgicas que inhiben la

actividad de las neuronas espinales nociceptivas. En un proceso de sensibilización central, en la médula espinal, la activación del receptor TrkB por acción del BDNF provoca una inhibición de la bomba de cloro, lo que supone un aumento de las cargas negativas en el interior de la neurona. En esta situación, la estimulación de las neuronas A β libera igualmente GABA (ácido gamma-amino-butírico), pero en esta situación, al abrirse el canal de cloro por acción del GABA, los iones negativos saldrán de la neurona, a favor de gradiente, puesto que hay más iones dentro que fuera; esto conlleva una despolarización de la neurona y, por lo tanto, un aumento de la transmisión de la señal. Esta situación se conoce como alodinia y acompaña con frecuencia al dolor crónico, sobre todo si tiene un componente neuropático.

Los procesos de sensibilización central tienen como consecuencia una alteración en el patrón del dolor: el paciente puede sentir dolor en partes que no guardan relación con el lugar inicial del daño o de la lesión. Una vez que el proceso se inicia en el asta dorsal de la médula, y a través de los tractos de Lissauer, la información nociceptiva puede ascender o descender algunos segmentos medulares, de forma que no solo la señal nociceptiva se amplifica, sino también que la información que llega al encéfalo indica la presencia de daño en zonas que en la periferia no están dañadas. Sin embargo, la información que sale de esos segmentos de la médula espinal hace que el encéfalo interprete erróneamente esas señales y que el paciente «perciba» dolor donde no lo hay. De ahí que una de las señales clínicas de la presencia de sensibilización central es la manifestación, por parte del paciente, de sensación de dolor generalizado, sin un patrón lógico ni relacionado con los territorios donde se inició el daño.

Dolor y genética

Conceptos generales

El dolor presenta una gran variabilidad interindividual, con importantes diferencias en cuanto a los umbrales de dolor, la tolerancia a estímulos nocivos, la respuesta analgésica y la predisposición a desarrollar patologías o síndromes de dolor crónico. Como sucede en otros procesos biológi-

cos, esta variabilidad viene determinada por una combinación de factores genéticos y ambientales (epigenéticos), muchos de los cuales están todavía por identificar.

La genética y la epigenética son disciplinas complejas, cuyo conocimiento va mucho más allá de lo que aquí podemos presentar. Por las características de este capítulo, y por razones de extensión, solo haremos referencia a consideraciones bastante generales sobre el papel de la genética y la epigenética en el dolor.

La capacidad de un organismo para expresar proteínas, fabricar receptores y neurotransmisores, metabolizar sustancias, etc., está determinada por la existencia de un conjunto de genes propios de cada individuo. Estos genes, que se transmiten de generación en generación, forman la base de la persona y van a determinar, en el caso que nos ocupa, cómo responde el paciente a la presencia de una señal nociceptiva.

En el año 2001 se publicó el primer borrador del genoma humano, lo cual supuso una auténtica revolución en el campo de la genética. Aunque en los años posteriores se fueron publicando varias actualizaciones de este borrador, no fue hasta el año 2021 cuando se publicó la que se considera la primera versión definitiva de los más de 3.000 millones de pares de bases que conforman nuestro genoma.

Visión mendeliana

Somos predecibles. Los genes dan lugar a proteínas. Así, según nuestros genes, tendremos unas u otras proteínas. Esta es, tremendamente simplificada, la teoría que estableció Mendel con sus famosos experimentos con guisantes. Efectivamente, nuestra carga genética va a determinar, en gran medida, cómo respondemos a los estímulos nocivos. Las diferencias genéticas se manifiestan tanto en los genes que codifican receptores, como enzimas, transportadores, canales iónicos, citocinas, etc.

Se habla de una enfermedad «mendeliana» cuando la alteración de un único gen es capaz de producir una alteración en el fenotipo, sin necesidad de otras mutaciones.

Las fuentes de variabilidad genética que provocan cambios en la secuencia de ADN pueden ser de diferentes tipos: inserciones, deleciones o polimorfismos genéticos. Las inserciones consisten

en la adición de una o varias bases nitrogenadas, mientras que la delección es la eliminación de uno o varios nucleótidos. Sin embargo, la principal fuente de variabilidad genética son los polimorfismos, que son variaciones del genoma que pueden aparecer en ciertos individuos por mutaciones espontáneas, que se transmiten a la descendencia y que adquieren una frecuencia relevante en la población general (más del 1%). Existen diferentes tipos de polimorfismos, pero los más frecuentes son los de nucleótido único (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*), que representan el 90% de todas las variaciones del ADN y en los que únicamente se afecta a una base nitrogenada.

Se han descrito numerosos trastornos mendelianos del dolor, algunos de cuales se abordan en el apartado «Enfermedades mendelianas», pero es muy probable que muchas de las alteraciones genéticas implicadas en diferentes aspectos de la nocicepción lo hagan como parte de trastornos genéticos complejos, en los que habrá pequeñas aportaciones de muchos genes como responsables del fenotipo.

Epigenética

En los últimos años se ha logrado una gran evidencia científica de que muchas enfermedades crónicas o degenerativas no son consecuencia de mutaciones o polimorfismos genéticos, sino de complejas interacciones genes-ambiente. Dicha evidencia ha hecho cambiar la forma de abordar el estudio de estas enfermedades complejas y ha puesto el foco de la investigación en tratar de identificar los mecanismos que vinculan los factores ambientales y del estilo de vida con los cambios en la expresión de genes. Aquí surge el concepto de epigenética. Aunque no es nuevo (fue acuñado por Conrad Waddington en la década de 1940), su relación con el dolor se ha evidenciado sobre todo en los últimos 10 años. El término «epigenética» (del griego *epi*, a continuación de, y *génesis*) se refiere a una serie de mecanismos moleculares que tienen la habilidad de cambiar la expresión de los genes sin que ello implique una modificación en la secuencia del ADN. Estos mecanismos incluyen la reorganización de la cromatina, la modificación de histonas y la metilación del ADN. Además, modificaciones postranscripcionales llevadas a cabo por micro-ARN también son consideradas como parte

de los mecanismos epigenéticos. Cualquiera de estos mecanismos puede alterar la transcripción de los genes y, con ello, la síntesis de proteínas. Entre los factores que son capaces de provocar cambios epigenéticos se encuentran la alimentación, la actividad física, la exposición a sustancias tóxicas, el estrés y la toma de fármacos.

Aunque es imposible entrar en profundidad en cada uno de estos mecanismos, sí se tratará de dar una visión general de ellos para poder abordar, posteriormente, su implicación en el campo del dolor.

Modificaciones en las histonas

Las metilaciones de las histonas consisten en reacciones químicas que modifican las «colas» de las histonas, que son prolongaciones de las proteínas que no quedan incluidas dentro del paquete que forman con la cromatina. Estas colas, al metilarse (o acetilarse, o fosforilarse, o sufrir cualquier otra reacción química), van a modificar la capacidad de la histona para desenrollarse (impidiéndolo o facilitándolo), de modo que la capacidad que tiene el ARN para interactuar con el ADN y poder iniciar el proceso de transcripción queda alterada.

Metilaciones en el ADN

En este caso lo que sucede es que se añade un grupo metilo (CH₃) al ADN, lo que, como en el caso de las histonas, puede modificar la función de los genes, ya que estos grupos metilo dificultan el acceso a la maquinaria necesaria para la transcripción del gen. Estas reacciones de metilación las lleva a cabo una familia de enzimas específicas: las ADN-metiltransferasas.

Micro-ARN

Sin duda una de las alteraciones epigenéticas que más interés está despertando en los últimos años es el papel de los micro-ARN en la cronificación del dolor. Estas pequeñas porciones de ARN se generan, a partir del ADN, por una vía alternativa a la traducción tradicional, formando premicro-ARN que luego se convierten en micro-ARN y, como tales, son capaces de unirse al ARN mensajero, bloqueando el acceso del ribosoma y con ello la síntesis de proteínas. Una característica muy importante de los micro-ARN es que son capaces de salir de la célula donde se han generado y modular respuestas celulares (también nociceptivas, por supuesto) próximas. Así, a todos los efectos, se

comportan como sustancias neurotransmisoras, pudiendo afectar a la síntesis de proteínas (neurotransmisores, receptores, enzimas, etc.) de manera muy generalizada.

El dolor y la genética

El genoma del dolor

Antes de que se publicara el primer borrador del genoma humano ya se habían identificado genes relacionados con el dolor. Sin embargo, tener acceso a toda la información genética abría la posibilidad de poder llegar a identificar todos los genes implicados en el dolor: el genoma del dolor. Por desgracia, igual que ha pasado con otros procesos biológicos complejos, esta tarea está siendo más complicada de lo que se podía imaginar inicialmente. Aun así, se están haciendo grandes esfuerzos por recopilar y condensar toda la investigación sobre los aspectos genéticos que se está realizando en torno al dolor. Fruto de estos esfuerzos se han desarrollado, por ejemplo, *The Human Pain Genetics Database* (HPHD, <https://humanpain-genetics.org/hpgdb/>), que trata de recopilar toda la investigación que se lleva a cabo en el campo de la genética del dolor en humanos, y *Pain Genes* (*Pain Research Forum*, <https://www.painresearchforum.org/resources/pain-gene-resource>), una base de datos abierta en la que los investigadores que trabajan en el campo de la genética del dolor pueden incluir los resultados de sus estudios.

Enfermedades mendelianas

En los últimos años, y a través de diferentes abordajes, se ha conseguido identificar una gran cantidad de genes con un papel crucial en el dolor. Sin embargo, como ya se ha comentado, y por las características de este capítulo, solo haremos referencia a algunos ejemplos que puedan mostrar la importante relación que existe, en determinadas ocasiones, entre genética y dolor.

Comenzaremos por el gen SCN9A. Este gen es el encargado de la síntesis del canal de sodio dependiente del voltaje $\text{Na}_v1.7$, implicado en la transmisión de la información nociceptiva. Un estudio inicial en tres familias de faquires paquistaníes permitió demostrar que mutaciones en ese gen (S459X, I767X y W897X) eran capaces de producir un cuadro de insensibilidad congénita al dolor.

Curiosamente, existen otras mutaciones diferentes, en este mismo gen, que se han visto asociadas a patologías que cursan con dolor continuo, como la eritromelalgia, el trastorno del dolor extremo paroxístico y neuropatías de fibras pequeñas. Esta situación se ha comprobado no solo para el canal de sodio $\text{Na}_v1.7$, pues son varias las enfermedades mendelianas (debidas a un único gen) que provocan situaciones de dolor crónico, o por el contrario de insensibilidad congénita al dolor, que afectan a otros canales como $\text{Na}_v1.8$ y $\text{Na}_v1.9$.

Otro ejemplo interesante es el del gen FAAH (*Fatty Acid Amide Hydrolase*), que codifica la principal enzima catabólica que degrada una serie de amidas, entre ellas la anandamida, que es un ligando natural de los receptores cannabinoides que regulan el sistema endocannabinoide. Se sabe que la anandamida tiene un papel relevante en la nocicepción, en la extinción del miedo, en la ansiedad y en la depresión. Ratones *knockout* para FAAH presentan unos niveles elevados de anandamida en el sistema nervioso, ya que carecen de la enzima que la degrada, y presentan unos umbrales de dolor elevados (son menos sensibles al dolor). Se ha descrito en humanos una microdelección, cerca del extremo 3' del gen que codifica FAAH, que hace que la persona no sienta dolor, ansiedad ni depresión, y que nunca haya tenido una situación de pánico.

El gen NTRK1 es el que codifica el receptor TrkA, el cual se expresa en las terminaciones nerviosas y se une de manera selectiva al NGF. Este factor neurotrófico resulta fundamental para el desarrollo de ciertos tipos de neuronas, ya que durante este el NGF se une al receptor TrkA, que se fosforila y dispara una cascada de señalización celular con tres funciones fundamentales: 1) activar los procesos de plasticidad sináptica y formación de nuevas conexiones neuronales; 2) activar señales de supervivencia por inhibición de los procesos de apoptosis, y 3) activar el crecimiento de las neuritas (axones y dendritas).

Las neuronas dependientes del NGF son fundamentalmente las fibras A δ y C, encargadas de la transmisión nerviosa de los estímulos nociceptivos. Se han identificado varias mutaciones en el gen NTRK1 que provocan una pérdida de función, impidiendo que se una correctamente al NGF y, por lo tanto, dando lugar un sistema nervioso que es incapaz de detectar las señales nociceptivas.

Otro gen que ha sido intensamente estudiado es OPRM1 (*Opioid Receptor- μ*), que codifica el receptor opioide de tipo μ , diana principal del sistema opioide endógeno y de los agentes analgésicos como la morfina, la metadona y el fentanilo. El gen se encuentra localizado en el cromosoma 6 y en él se han identificado más de 100 polimorfismos. En uno de ellos, el situado en la posición 118, una adenina es cambiada por una guanina (A118G). Esta transición es relativamente común y ocurre en un 20-30% de la población. Este cambio provoca una sustitución en el aminoácido 40 de la proteína, que pasa de una asparagina a un aspartato. Lo interesante es que este cambio de aminoácido provoca una modificación de la función biológica y hace que el receptor tenga tres veces más afinidad de unión a las beta-endorfinas. Diferentes estudios han demostrado que los umbrales de dolor a la presión son más altos en las personas que presentan esta variación genética, por lo que parece que tendrían una mayor analgesia debido a una mayor eficacia de los sistemas endógenos de inhibición del dolor. Como se comentará en el apartado «Farmacogenómica», este polimorfismo también tiene consecuencias clínicas.

Finalmente, analizaremos el gen que codifica la COMT (catecol O-metiltransferasa), una enzima implicada en el metabolismo de las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), de tal manera que actúa como una llave moduladora de la neurotransmisión dopaminérgica y adreno/noradrenérgica. De manera secundaria, también parece participar en la síntesis de neuropeptidos, como dinorfinas, beta-endorfinas y encefalinas. Por lo tanto, es una enzima con un espectro de actuación extremadamente amplio. El gen que codifica esta enzima ha sido sometido a un profundo estudio para identificar variaciones genéticas que pudieran tener trascendencia en la actividad de la enzima. Se ha identificado una gran variedad de polimorfismos genéticos, pero el más estudiado ha sido el que existe en el codón 158 (G472A) con la transición de una guanina a una citosina. Este cambio provoca el reemplazo de un aminoácido de la secuencia proteica de la enzima, que pasa de valina a metionina (Val158Met). Este mínimo cambio provoca una gran variación en la actividad de la enzima: el genotipo Val/Val posee la máxima actividad enzimática, que es tres o cuatro veces superior al genotipo Met/Met. Los heterocigotos Val/Met

tienen una actividad intermedia. Lo que se ha observado es que una baja actividad de la enzima se asocia con un incremento de la sensibilidad al dolor, y son numerosos los estudios que han mostrado una alta asociación entre los genotipos de la COMT y el dolor en pacientes con fibromialgia, dolor crónico de espalda, dolor posquirúrgico y trastornos temporomandibulares.

Además, se han identificado tres haplotipos (conjunto de polimorfismos que se encuentran estadísticamente asociados) en la región codificante del gen que tienen una fuerte correlación con la nocicepción.

En la [tabla 1.3](#) se presenta una lista más exhaustiva de genes para los que se dispone de una gran evidencia científica en patologías que cursan con dolor.

El dolor como factor epigenético

Cada día existe más evidencia científica de que los mecanismos epigenéticos pueden tener un gran potencial en el campo del dolor, tanto para conocer los mecanismos moleculares que subyacen en patologías que cursan con dolor como para el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de dicho dolor. En este apartado se pretende dar unas pinceladas sobre los mecanismos epigenéticos que se han descrito en pacientes con dolor.

Diversos estudios han analizado los patrones de metilación en pacientes con dolor crónico generalizado, fibromialgia y migraña, y han encontrado diferencias significativas en dichos patrones al compararlos con una población control. De manera general, se ha observado que determinados genes presentan bajos niveles de metilación en sus regiones promotoras (hipometilación). Entre estos genes se encuentran algunos que codifican citocinas proinflamatorias como IL-17, receptores de TFN, transportadores de glutamato o neurotrofinas como el BDNF. Además, en estos mismos pacientes se ha visto una reducción significativa de un gran número de micro-ARN, muchos de los cuales están implicados en la regulación de los genes hipometilados antes indicados. Estos procesos de hipometilación, junto con la baja expresión de micro-ARN, se correlacionan con los elevados niveles de expresión de proteínas circulantes (citocinas inflamatorias y neurotrofinas pronociceptivas) que han sido detectados en pacientes con dolor.

Tabla 1.3. Genes relacionados con patologías dolorosas

Gen	Proteína	Fenotipo/patología
COMT	Catecol-O-metiltransferasa	Fibromialgia Dolor crónico de espalda Dolor posquirúrgico Migraña Trastorno temporomandibular
GCH1	GTP ciclohidrolasa 1	Fibromialgia Neuropatía periférica Dolor posquirúrgico Dolor oncológico
SLC6A4	Transportador de serotonina	Dolor neuropático
OPRM1	Receptor opioide μ 1	Dolor crónico de espalda Dolor posquirúrgico Neuropatía diabética
OPRD1	Receptor opioide δ 1	Nocicepción Analgésia
TRAP1	Receptor de potencial transitorio A1	Dolor neuropático Intensidad del dolor
TRPV1	Receptor de potencial transitorio V1	Migraña Dolor neuropático
GDNF	Factor neurotrófico derivado de la glía	Dolor neuropático
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro	Dolor neuropático
SNC9A	Canal de sodio dependiente del voltaje Na _v 1.7	Fibromialgia Dolor visceral Osteoartritis
KCNS1	Canal de potasio dependiente del voltaje	Dolor neuropático Dolor posquirúrgico Dolor oncológico
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa	Dolor neuropático
CACNA2D3	Canal de calcio dependiente del voltaje Subunidad α 2D3-3	Migraña
FAAH	Hidrolasa amida de ácidos grasos	Intensidad del dolor Dolor secundario
MC1R	Receptor de melanocortina 1	Analgésia
CYP2D6	Citocromo P450 2D6	Analgésia
ABCB1	<i>ATP-binding cassette B1</i>	Dolor posquirúrgico Analgésia
IL-6	Interleucina-6	Dolor neuropático
NOS1	Óxido nítrico sintasa neuronal	Dolor neuropático
BDKRB1	Receptor de bradicinina 1	Dolor neuropático

Sin embargo, no en todos los genes se han encontrado patrones de hipometilación. El TRAP1 es un receptor polimodal que se activa ante diferentes estímulos químicos y a bajas temperaturas. Este receptor se ha estudiado ampliamente en relación

con los procesos de inflamación y sensibilización periférica, y se le ha otorgado un papel antinociceptivo. Lo que se ha observado en pacientes con dolor crónico de espalda o con neuralgia postherpética es que este gen se encuentra hipermetilado, y que estos

elevados niveles de metilación se correlacionan con bajos niveles de expresión del ARNm de dicho gen. Curiosamente, este gen también se encuentra hipermetilado en personas que presentan bajos umbrales de dolor térmico. Por lo tanto, en este caso, la represión por mecanismos epigenéticos de un gen implicado en procesos antinociceptivos aumenta los niveles de dolor.

Estos procesos de represión génica por hipermetilación también se han observado en la región promotora del gen OPRM1. En este caso, se ha encontrado una relación entre los niveles de metilación y el dolor posquirúrgico: los pacientes que presentan hipermetilación del gen tienen mayor dolor posquirúrgico a los 3 meses. Como ya se ha comentado, el gen OPRM1 codifica el receptor opioide de tipo μ , por lo que una represión de dicho gen, por metilación de su región promotora, provoca una reducción en el número de receptores y con ello un menor efecto analgésico del sistema opioide endógeno o de los agentes analgésicos como la morfina.

Hay que tener en cuenta que todavía quedan ciertos aspectos por resolver y que algunos resultados publicados deben ser tomados con cautela. Por ejemplo, en pacientes con fibromialgia o neuropatías se ha visto que algunos micro-ARN están disminuidos en la sangre y aumentados en las biopsias de piel. Sin embargo, otros estudios han demostrado una buena correlación entre los niveles de micro-ARN en sangre y en tejido nervioso. Aunque estas variaciones podrían explicarse por el hecho de que algunos cambios epigenéticos puedan ser específicos de tejido, es necesario profundizar en su estudio antes de establecer los niveles de metilación del ADN o los micro-ARN circulantes como marcadores de una patología, y sobre todo antes de desarrollar herramientas genéticas para modificarlos.

Tratamiento del dolor desde la genética

Farmacogenómica

Aunque existen sutiles diferencias entre farmacogenética y farmacogenómica, en este capítulo usaremos ambos términos para referirnos al estudio de la influencia que ejercen las variaciones en la secuencia de ADN en la respuesta a un fármaco. El avance en esta disciplina permite diseñar

estrategias terapéuticas personalizadas, que aseguren la eficacia y minimicen los efectos adversos.

En la variabilidad de la respuesta a los fármacos se sabe que intervienen variables como la edad, el peso, las funciones renal y hepática, la polimedición o la comorbilidad. Sin embargo, algunos estudios realizados con gemelos monocigóticos han demostrado que los factores genéticos pueden ser la causa de entre el 12 y el 60% de la variabilidad de la respuesta al tratamiento con algunos fármacos, como los opiáceos. Para identificar factores genéticos que puedan estar influyendo en la respuesta a los fármacos hay que tener en cuenta todos los procesos por los que pasa ese fármaco en el organismo; es decir, se debe atender tanto a los factores farmacocinéticos (lo que el organismo hace al fármaco) como a los farmacodinámicos (lo que el fármaco hace al organismo). De nuevo, como en el resto de los apartados del presente capítulo, se ofrecerán unas pinceladas del uso de la farmacogenómica en el campo del dolor.

Comenzaremos analizando de nuevo el gen OPRM1, ya que, como hemos indicado, se ha identificado un polimorfismo (A118G) que tiene implicaciones clínicas. Diversos estudios han demostrado que la presencia del genotipo GG reduce los efectos analgésicos en el tratamiento con morfina, y que estos pacientes requieren mayores dosis de morfina para el control del dolor cuando se comparan con los genotipos AA o GA. Esto se ha visto en pacientes con dolor oncológico y en el tratamiento del dolor posquirúrgico (cirugía abdominal y artroplastia de rodilla). Es decir, los pacientes GG son menos sensibles a los opiáceos, y de ahí que presenten más dolor y necesiten mayores dosis. Los estudios *in vitro* y en cerebros humanos *post mortem* han confirmado una reducción en el número de receptores asociados a este polimorfismo, como ya se comentó anteriormente.

El sistema del citocromo P450 ha centrado también mucho la atención en la búsqueda de marcadores de modificación de la respuesta a fármacos. El sistema está formado por diversas familias de enzimas que desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de los fármacos y, por lo tanto, en la concentración de estos fármacos en la circulación. Una de las isoformas que ha sido más estudiada es la CYP2D6, que a pesar de representar solo un 2% de las CYP presentes en el hígado participa en la metabolización del 20% de todos los fármacos

y de gran parte de los opiáceos. Se han identificado más de 100 variantes alélicas de CYP2D6 que funcionalmente han permitido establecer cuatro fenotipos:

1. Metabolizadores lentos: expresan dos alelos no funcionales.
2. Metabolizadores intermedios: expresan al menos un alelo con funcionalidad reducida.
3. Metabolizadores rápidos: expresan dos alelos funcionales.
4. Metabolizadores ultrarrápidos: expresan múltiples copias de alelos funcionales.

Estos fenotipos tienen impacto tanto en los fármacos que son activados por la enzima (profármacos) como en los que son inactivados por ella.

Tal vez el mejor ejemplo sea la codeína, que es un profármaco que se transforma en morfina por acción de la enzima. Los metabolizadores lentos tienen unos niveles tan bajos de morfina en sangre que no obtienen un beneficio clínico de su uso. En el extremo opuesto se encuentran los metabolizadores ultrarrápidos, que pueden alcanzar unos niveles supratrapéuticos y por lo tanto sufrir toxicidad. Un estudio realizado en individuos sanos demostró que el área bajo la curva de la morfina era 20 veces superior en los metabolizadores ultrarrápidos que en los metabolizadores lentos. Son muchos los estudios que han demostrado el desafortunado impacto de los polimorfismos genéticos en la terapia con codeína, tanto en madres en periodo de lactancia, por el paso de morfina a los bebés, como en niños, lo que ha llevado a la Food and Drug Administration (FDA) y a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a indicar restricciones de uso.

El tramadol también requiere su bioactivación en el hígado para ejercer un efecto analgésico. En este caso se ha visto que los pacientes sometidos a cirugía con fenotipo de metabolizadores lentos consumían más tramadol, y que el 80% de ellos no conseguían una adecuada respuesta analgésica (bajar a 4 en una escala numérica). También se ha descrito algún caso de depresión respiratoria por el uso de tramadol en pacientes con fenotipo ultrarrápido, y aunque parece que son necesarios más estudios para valorar el impacto de la toxicidad debido al genotipo de CYP2D6, la FDA ha restringido el uso de tramadol en la población infantil, de manera similar al de la codeína.

Otro aspecto importante al valorar la variabilidad de la respuesta a los fármacos es la existencia

de moléculas que pueden actuar como transportadoras de estos fármacos. La P-glucoproteína 1 (conocida como MDR1 [*Multidrug Resistance Protein 1*] o ABCB1 [*ATP-Binding Cassette Sub-Family B Member 1*]) es una proteína muy importante en la membrana celular, encargada de expulsar una gran cantidad de sustancias fuera de la célula. Se expresa en diferentes barreras biológicas y es considerada el principal elemento de la barrera hemoencefálica que limita la disponibilidad de los opiáceos en el sistema nervioso central. Esta proteína está codificada por el gen ABCB1 y se han identificado 38 polimorfismos en la región codificante del gen, algunos de los cuales afectan a la expresión de la proteína y a su actividad. Los estudios han demostrado que el genotipo del transportador está relacionado con las diferencias individuales en la respuesta a la morfina, de tal manera que los pacientes que presentan un genotipo C/C para el polimorfismo C3435T obtienen un menor alivio del dolor tras 1 semana de administración de morfina. Se ha visto que este polimorfismo afecta a la actividad de la proteína, haciendo que el transportador bombee de manera más efectiva y, por tanto, limite la entrada de la morfina al sistema nervioso central.

Manipulaciones genéticas y epigenéticas

En este último apartado vamos a comentar algunos resultados recientes, y muy esperanzadores, sobre el impacto que puede tener el control genético y epigenético en el tratamiento del dolor.

Como ya se comentó, las mutaciones en el gen SCN9A, encargado de la síntesis del canal $\text{Na}_v1.7$, provocan un cuadro de insensibilidad congénita al dolor. Esto plantea la atractiva posibilidad de diseñar inhibidores selectivos de dicho canal para tratar el dolor crónico. Sin embargo, la gran similitud estructural que presentan los distintos subtipos de receptores Na_v ha frustrado todos los intentos de desarrollo de inhibidores selectivos. Recientemente, se ha utilizado un abordaje epigenético para poder modificar la actividad del receptor. Para ello se ha usado la técnica CRISPR-Cas9 con una ligera modificación, de tal manera que no se modifica la secuencia del gen, que es para lo que se creó esta técnica, sino que se controlan los mecanismos epigenéticos del gen y se bloquea su expresión. Este

sistema ha sido introducido mediante un adeno-virus en modelos de ratón con dolor inflamatorio y dolor neuropático, y ha mostrado una represión eficaz de $\text{Na}_v1.7$ en los ganglios de la raíz dorsal lumbar, reduciendo la hiperalgesia térmica en el estado inflamatorio y la alodinia táctil en el estado neuropático; todo ello sin cambios en la función motora normal de los ratones. Además, se vio que la analgesia se mantenía tras 44 semanas en el caso del dolor inflamatorio. Los investigadores que realizaron este estudio ya están trabajando en la optimización del protocolo para probar el sistema en primates no humanos.

Debido a la gran potencialidad que ofrece la epigenética para el control de la expresión génica, son muchos los esfuerzos que se están realizando para poder diseñar tratamientos epigenéticos frente a diferentes tipos de dolor. Actualmente, tanto la FDA como la EMA han autorizado varios ensayos clínicos con fármacos que actúan a nivel epigenético para varias enfermedades, como el cáncer, y que podrían tener su aplicación en el campo del dolor. Son fundamentalmente inhibidores de las histonas desacetilasas (HDACi) y de las DNA metiltransferasas (DNMTi), que ya han mostrado su eficacia en modelos animales. Por ejemplo, el RG108, un inhibidor de la DNMT3a, ha sido capaz de aumentar la expresión de los receptores opioides de tipo μ en la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal de ratas con dolor neuropático, aumentando la eficacia de los tratamientos con morfina. Resultados similares se están obteniendo con los fármacos tricostatina, ácido valproico y vorinostat en modelos de dolor neuropático en rata sobre los canales $\text{Na}_v1.8$ y los receptores de tipo μ .

Sin embargo, no hay que olvidar que, al hablar de dolor en humanos, deben tenerse presentes estructuras encefálicas como la amígdala, la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal y el núcleo accumbens. En estas estructuras se procesa el dolor y en ellas se han visto también modificaciones epigenéticas como consecuencia de procesos de dolor crónico. Por lo tanto, es necesario realizar un abordaje global de estos procesos (periféricos y centrales) para poder alcanzar el éxito en esta larga y ardua carrera.

Como se ha visto, las posibilidades que ofrecen las herramientas de edición genética para actuar sobre los aspectos genéticos y epigenéticos que hemos analizado en el presente capítulo abren

un horizonte muy esperanzador en el campo del dolor. Un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan la expresión génica ayudará, sin duda, a desarrollar terapias eficaces para el tratamiento del dolor.

Lecturas recomendadas

- Angst MS, Phillips NG, Drover DR, Tingle M, Galinkin JL, Christians U, et al. Opioid pharmacogenomics using a twin study paradigm: methods and procedures for determining familial aggregation and heritability. *Twin Res Hum Genet* 2010;13:412-25.
- Bannister K, Dickenson AH. What the brain tells the spinal cord. *Pain* 2016;157:2148-51.
- Bräscher AK, Becker S, Hoeppli ME, Schweinhardt P. Different brain circuitries mediating controllable and uncontrollable pain. *J Neurosci* 2016;36:5013-25.
- Burri A, Marinova Z, Robinson MD, Kühnel B, Waldenberger M, Wahl S, et al. Are epigenetic factors implicated in chronic widespread pain? *PLoS One* 2016;11:e0165548.
- Diatchenko L. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research. *Pain* 2018;159:749-63.
- Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. From genes to pain: $\text{Nav}1.7$ and human pain disorders. *Trends Neurosci* 2007;30:555-63.
- Faber CG, Lauria G, Merkies ISJ, Cheng X, Han C, Ahn H, et al. Gain-of-function $\text{Na}(v)1.8$ mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:19444-9.
- Gerring ZF, McRae AF, Montgomery GW, Nyholt DR. Genome-wide DNA methylation profiling in whole blood reveals epigenetic signatures associated with migraine. *BMC Genomics* 2018;19:69.
- Habib AM, Okorokov AL, Hill MN, Bras JT, Lee M, Li S, et al. Microdeletion in a FAAH pseudogene identified in a patient with high anandamide concentrations and pain insensitivity. *Br J Anaesth* 2019;123:e249-53.
- Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JGJ, Gerrits MM, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel $\text{Na}(V)1.9$ in painful neuropathy. *Brain* 2014;137:1627-42.
- Kanellopoulos AH, Matsuyama A. Voltage-gated sodium channels and pain-related disorders. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:2257-65.
- Lee MC, Tracey I. Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. *Br J Anaesth* 2013;111:64-72.
- Livshits G, Malkin I, Freidin MB, Xia Y, Gao F, Wang J, et al. Genome-wide methylation analysis of a large population sample shows neurological pathways involvement in chronic widespread musculoskeletal pain. *Pain* 2017;158:1053-62.
- Ulrich E, Nijs J, Courtney CA, Rebeck T, Wylde V, Baert I, et al. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disabil Rehabil* 2017;2:1-10.

- Loggia ML, Chonde DB, Akeju O, Arabasz G, Catana C, Edwards RR, et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *Brain* 2015;138:604-15.
- López-González MJ, Landry M, Favereaux A. MicroRNA and chronic pain: from mechanisms to therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2017;180:1-15.
- Luo D, Li X, Tang S, Song F, Li W, Xie G, et al. Epigenetic modifications in neuropathic pain. *Mol Pain* 2021;17:17448069211056767.
- Meloto CB, Benavides R, Lichtenwalter RN, Wen X, Tugarinov N, Zorina-Lichtenwalter K, et al. Long-lasting analgesia via targeted in situ repression of NaV1.7 in mice. *Sci Transl Med* 2021;13:eaay9056.
- Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:565-76.
- Park C, Xu Z, Berta T, Han Q, Chen G, Liu X, et al. Extracellular microRNAs activate nociceptor neurons to elicit pain via TLR7 and TRPA1. *Neuron* 2014;82:47-54.
- Polli A, Ickmans K, Godderis L, Nijs J. When environment meets genetics: a clinical review of the epigenetics of pain, psychological factors, and physical activity. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:1153-61.
- Price TJ, Cervero F, de Koninck Y. Role of cation-chloride-cotransporters (CCC) in pain and hyperalgesia. *Curr Top Med Chem* 2005;5:547-55.
- Ren ZY, Xu XQ, Bao YP, He J, Shi L, Deng JH, et al. The impact of genetic variation on sensitivity to opioid analgesics in patients with postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2015;16:131-52.
- Sakai A, Suzuki H. MicroRNA and pain. *Adv Exp Med Biol* 2015;888:17-39.
- Stamer UM, Musshoff F, Kobily M, Madea B, Hoeft A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyl-tramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:41-7.
- Sukenaga N, Ikeda-Miyagawa Y, Tanada D, Tunetoh T, Nakano S, Inui T, et al. Correlation between DNA methylation of TRPA1 and chronic pain states in human whole blood cells. *Pain Med* 2016;17:1906-10.
- Szyf M. Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49:243-63.
- Tracey I. Neuroimaging mechanisms in pain: from discovery to translation. *Pain* 2017;158(Suppl 1):S115-22.
- Tsuda M, Inoue K. Neuron-microglia interaction by purinergic signaling in neuropathic pain following neurodegeneration. *Neuropharmacology* 2016;104:76-81.
- Verma V, Sheikh Z, Ahmed AS. Nociception and role of immune system in pain. *Acta Neurol Belg* 2015;115:213-20.
- Volkers L, Mechioukhi Y, Coste B. Piezo channels: from structure to function. *Pflügers Arch* 2015;467:95-9.
- Winsvold BS, Palta P, Eising E, Page CM; International Headache Genetics Consortium; van den Maagdenberg AM, et al. Epigenetic DNA methylation changes associated with headache chronification: a retrospective case-control study. *Cephalalgia*. 2018; 38:312-22.
- Youn DH, Gerber G, Sather WA. Ionotropic glutamate receptors and voltage-gated Ca²⁺ channels in long-term potentiation of spinal dorsal horn synapses and pain hypersensitivity. *Neural Plast* 2013;2013:654257.

Página deliberadamente en blanco

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta