



Manejo de la respuesta glial en el tratamiento del dolor crónico

Dr. Abraham Ochoa-Aguilar,* Dr. Eduardo Nuche-Cabrera**

* Coordinador del Comité Científico de AMETD. Licenciado en Medicina General con Especialidad en Neurología en Farmacología del Dolor y Candidato a Doctor en Ciencias Biomédicas por la UNAM.

** Médico Anestesiólogo, Algólogo; Presidente de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).

El dolor es un mecanismo de defensa tan importante evolutivamente que lo compartimos todos los mamíferos superiores. Su función fisiológica es la de prevenir el daño tisular o acelerar la recuperación ante el mismo⁽¹⁾. A pesar de esto, cuando existe un daño muy severo al sistema somatosensorial o el paciente sufre una enfermedad inflamatoria durante mucho tiempo el dolor se convierte en una patología que puede llegar a ser incapacitante⁽²⁾.

Este proceso patológico se da por distintas causas tanto a nivel periférico como a distintos niveles del sistema nervioso central, siendo estos cambios la base sobre la que se ha fundamentado el desarrollo de fármacos para el alivio de la sintomatología a través de los años. Es importante recalcar que los tratamientos analgésicos actuales tienen dos dianas importantes, ya sea la disminución de la inflamación como en el caso de los AINES o la modulación de la función neuronal como los gabapentinoides o los opioides. Sin embargo, la tendencia actual se enfoca en otras áreas de oportunidad basadas en la neurofisiopatología específica del dolor crónico.

Es por lo anterior que, a pesar de que la presente disertación tiene como propósito el presentar los nuevos avances en el manejo de este tipo particular de dolor, es importante recordar antes los procesos que causan el cambio de lo fisiológico a lo patológico.

Iniciaremos recordando que las neuronas nociceptivas tienen una terminal periférica llamada comúnmente nociceptor, el cual tiene una regulación muy fina evitando su activación a menos que sea necesario. En situaciones de dolor neuropático o inflamatorio crónico entre muchas otras cosas hay una sobreexpresión de un tipo particular de receptores acoplados a canal iónico llamados TRPV1⁽³⁾. Esta sobreexpresión facilita la activación neuronal ante estímulos térmicos causando tanto

alodinia como hiperalgesia y puede estar inducida también por procesos patológicos particulares como en el herpes zóster.

Otra adaptación que se da en situaciones de dolor patológico es un cambio en los canales de sodio dependientes de voltaje que se encuentran en las neuronas de las fibras C y a delta⁽⁴⁾. Estos canales tienen una apertura facilitada y permiten la conducción de un estímulo periférico, en ocasiones, independientemente de una estimulación en un nociceptor.

Por último, a nivel medular una inflamación periférica muy importante o una sobreestimulación de las vías del dolor cambian los mecanismos de regulación de las células gliales. Por ejemplo una gran cantidad de glutamato en el espacio sináptico activa la formación de factores inflamatorios como el factor neurotrófico derivado cerebral (BDNF) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa). Esto a su vez de manera autócrina o parácrina inducen la depleción de la expresión de transportadores de glutamato conocidos como EAAT2 lo que a la postre trae una sobreexcitación de la neurona postsináptica⁽¹⁾.

Tomando en cuenta que esta información es relativamente novedosa, los medicamentos que se han desarrollado y continúan siendo desarrollados para su tratamiento aún no se encuentran fácilmente disponibles al público, sin embargo, en la investigación actual apunta a que éstas serán las nuevas dianas terapéuticas en los próximos años.

Inicialmente comentaremos el efecto de los agonistas/antagonistas de los receptores TRPV. Una de las primeras aproximaciones terapéuticas en este sentido ya se ha utilizado en la clínica. El uso de capsaicina tópica ha sido utilizado para el tratamiento de diversas neuropatías periféricas como el herpes zóster o neuropatía diabética con variedad de resultados principalmente por cuestiones farmacocinéticas. Es debido a esto que se han

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

comenzado a desarrollar medicamentos con mayor afinidad a los receptores TRPV que puedan tener una farmacocinética más simple. Por otro lado, se ha comenzado el desarrollo de medicamentos bloqueadores específicos de estos receptores y se esperan buenos resultados en los próximos años⁽⁵⁾.

Por otro lado, actualmente se está experimentando en busca de bloqueadores específicos de unos tipos de canales de sodio dependientes de voltaje tipo N (NaV 1.7), algunos de los cuales ya se encuentran en fase II de experimentación en humanos. Esto podría ser de particular importancia en patologías como la neuropatía diabética⁽⁴⁾.

Por último tomando en cuenta los mecanismos neuroinmunológicos se han realizado estudios básicos y clínicos con fármacos que modulen la reactividad glial⁽⁶⁾ o la expresión de transportadores EAAT2⁽⁷⁾.

Como conclusión podemos comentar que el tratamiento del dolor crónico en un futuro cercano será mucho más dirigido a un efecto directo en los mecanismos que instauran el dolor crónico. Esto por un lado podría evitar algunos efectos adversos importantes de los analgésicos actuales y por otro mejorar la calidad de vida de una manera más eficiente.

REFERENCIAS

1. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:23-36.
2. Koltzenburg M, McMahon SB, Tracey I, Turk DC. *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. Louis, MO: Elsevier Health Sciences; 2013.
3. Palazzo E, Luongo L, de Novellis V, Rossi F, Marabese I, Maione S. Transient receptor potential vanilloid type 1 and pain development. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:9-17.
4. Salat K, Kowalczyk P, Gryzlo B, Jakubowska A, Kulig K. New investigational drugs for the treatment of neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23:1093-1104.
5. Brederson JD, Kym PR, Szallasi A. Targeting TRP channels for pain relief. *Eur J Pharmacol*. 2013;716: 61-76.
6. Vanelderen P, Van Zundert J, Kozicz T, Puylaert M, De Vooght P, Mestrum R, et al. Effect of minocycline on lumbar radicular neuropathic pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial with amitriptyline as a comparator. *Anesthesiology*. 2015;122:399-406.
7. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur Spine J*. 2013;22:697-707.