

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA



TÍTULO

“Análisis de los mecanismos de neuro plasticidad en la cronificación del dolor neuropático en pacientes adultos para la generación de recomendaciones terapéuticas complementarias a las actualmente existentes en Costa Rica”

**Nombre del sustentante:
Max Edgardo García Maguiña**

**Tutor:
Dr. José Alexis Quesada**

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

El dolor neuropático es una afección relativamente común de difícil tratamiento con graves consecuencias para la calidad de vida del paciente. En esta revisión bibliográfica de alcance descriptivo aborda la historia natural de este tipo de dolor, desde su patogenia y se hace hincapié en los cambios neuroplásticos ocurridos en diversos tipos celulares del sistema nervioso para así ofrecer un repertorio de potenciales alternativas farmacológicas.

II. Agradecimientos

Gracias a Dios por darme los mejores padres y tantas oportunidades.

III. Dedicatoria

Dedicado a mis padres, Maritza Leonor y Max Aurelio, al resto de mi familia, a mis seres queridos y a todos aquellos que han creído en mí.

IV. Tabla de contenidos

1.1	Introducción	10
1.2	Planteamiento del problema	11
1.3	Objetivos	12
1.3.1	Objetivo General	12
1.3.1	Objetivos específicos.....	12
1.4	Justificación	13
1.5	Antecedentes	16
1.5.1	Antecedentes Históricos	16
1.5.2	Antecedentes Internacionales	16
1.5.3	Antecedentes Nacionales.....	17
2.1.1	Definiciones: Salud y dolor.....	19
2.1.2	Definiciones: dolor neuropático.....	19
2.1.3	Neuro plasticidad	19
2.1.4	Plasticidad mal-adaptativa	20
2.1.5	Otras definiciones	20
2.2	Fisiología del dolor	21
2.3	El dolor neuropático.....	22
2.3.1	Etiología del dolor neuropático.....	22
2.3.2	Síntomas clínicos en pacientes con dolor neuropático.....	22
2.3.3	Diagnos del dolor neuropático	22
2.3.4	Nocicepción versus dolor	24
2.3.5	Mecanismos periféricos de nocicepción	25
2.3.6	Mecanismos espinales: la asta dorsal	27
2.3.7	transmisión ascendente del dolor: mecanismos en vías espinales y supra espinales ...	28
2.4	La neuro-plasticidad	30
2.4.1	Conceptos generales	30
2.4.2	Hitos históricos en el conocimiento de la neuro-plasticidad	31
2.4.3	La neuro-plasticidad hoy	34
2.4.4	Modularidad, redundancia y degeneración	34
2.4.5	Plasticidad y fragilidad-inestabilidad.....	35
2.4.6	Plasticidad estructural y funcional	36
2.4.7	Plasticidad hebbiana y plasticidad homeostática	36
2.4.8	La neuro-plasticidad y el dolor neuropático	38
2.4.8.1	Plasticidad neuronal en el área cortical s1 durante el dolor neuropático.....	39

2.4.8.2 Neuro-plasticidad en la asta dorsal de la médula espinal.....	42
2.4.8.3 Plasticidad neuronal en la corteza cingulada anterior durante el dolor neuropático.	44
2.4.8.4 Cambios en la sensibilidad a opioides en la materia gris periacueductal durante el dolor neuropático.....	45
2.4.8.5 Plasticidad en la vía glutaminérgica en la materia gris periacueductal durante el dolor neuropático.....	46
2.4.8.6 Neuro-plasticidad en la neurona no lesionada	47
2.4.8.7 Microglía y dolor neuropático	54
2.4.8.8 Los astrocitos.....	63
2.4.8.9 MicroARN (miARN).....	69
2.5 Prevención y tratamiento actual del dolor neuropático a nivel internacional	71
2.5.1 El estado actual de la farmacoterapia para el tratamiento del dolor neuropático. Ventajas y desventajas	71
2.5.2 Métodos intervencionistas como una opción terapéutica efectiva para el tratamiento del dolor neuropático.....	73
2.5.2.1 Estimulación de la médula espinal	74
2.5.2.2 Inyección de esteroides y bloqueo neural.	76
2.5.2.3 Estimulación transcraneal y epidural	77
2.5.2.4 Estimulación cerebral profunda	78
2.5.2.5 Terapia de neuro modulación percutánea.....	78
2.5.2.6 Procedimientos neuro ablativos y estimulación del ganglio de la raíz dorsal y del nervio periférico o del campo del nervio	79
3.1 tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)	81
3.2 fuentes de información	81
3.3 criterios de búsqueda.....	82
3.4 criterios de inclusión y exclusión.....	82
3.5 análisis de la información.....	83
3.6 clasificación de la información según niveles de evidencia	83
4.1 Respuesta del sistema inmune ante la lesión nerviosa periférica	85
4.1.1 Microglía y dolor neuropático.....	85
4.1.2 Monocitos/macrófagos y dolor neuropático	86
4.2 La microglía y el dolor neuropático.....	87
4.2.1 El papel del microARN en la comunicación entre neuronas y macrófagos en el contexto del dolor neuropático.....	87
4.2.2 El miARN y los modelos animales de dolor neuropático	88
4.2.3 El microARN y los canales iónicos neuronales	89
4.2.3.1 Regulación de los canales de sodio	89
4.2.3.2 Canales de cloruro.....	90
4.2.3.3 Canales de calcio	91

4.2.3.4 Transportadores protón-cloruro	91
4.2.4 miARN y Conexinas.....	92
4.2.5 miARN y la Regulación de moléculas de señalización celular	92
4.2.6 miARN y el receptor opioide	94
4.2.7 miARN y moléculas inflamatorias	95
4.2.8 Correlación entre estudios con modelos animales y datos clínicos.....	97
4.2.9 Perspectivas para futuros tratamientos basados en miARN.....	98
4.2.9.1 análogos de miARN	98
4.2.9.2 plásmidos codificadores de miARN.....	98
4.2.9.3 miARN fotoactivable	98
4.2.9.4 inhibidores de miARN.....	99
4.3 Agentes de control del dolor en fase preclínica.....	99
4.3.1 Terapia génica como tratamiento del dolor neuropático.....	100
4.3.2 Terapia génica espinal opioide.....	101
4.3.3 Terapia génica de citoquinas antiinflamatorias	101
4.3.4 Terapia dirigida a canales iónicos.....	102
4.3.4.1 Modulación de canales de sodio.....	102
4.3.4.2 Modulación de los canales de calcio.....	103
4.3.4.3 Modulación de los canales de cloruro y potasio.....	104
4.3.5 Manipulaciones experimentales para revertir la plasticidad neuronal.	105
4.3.5.1 Corteza somato-sensitiva primaria (S1)	105
4.3.5.3 La materia gris periacueductal	110
4.3.5.4 Los ganglios basales	111
4.4 Señalización del astrocito en el dolor crónico.....	114
4.4.1 Vías quinasa y proteasa.....	114
4.4.2 Transportadores y proteínas de la unión tipo gap.....	115
4.4.3 Mediadores gliales y neuromoduladores.....	117
4.4.4 Reguladores transcripcionales	118
4.4.5 Astrocitos en la sensibilización central	120
4.4.6 Astrocitos supra espinales en el dolor crónico	122
5.1 Conclusión y recomendación	125
5.2 Conclusión y recomendación	125
5.3 Conclusión y recomendación	127
5.4 Conclusión y recomendación	127
5.5 Conclusión y recomendación	127
5.6 conclusión y recomendación.....	128
5.7 Conclusión y recomendación	128
5.8 Conclusión y recomendación	129

5.9 Conclusión y recomendación	129
5.10 Conclusión y recomendación	130

V. Lista de tablas

Tabla 1: Características de las fibras nerviosas somatosensitivas

Tabla 2: Lista de moléculas que promueven la neurogénesis

Tabla 3: Principales características de los receptores implicados en la patogénesis del dolor

Tabla 4: Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo

Tabla 5: Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Tabla 6: Moléculas de miARN con potencial terapéutico

Tabla 7: Moléculas de miARN con potencial terapéutico

Tabla 8: Moléculas de miARN con potencial terapéutico

Tabla 9: Moléculas de miARN con potencial terapéutico

VI. Lista de figuras

Figura 1: Factores sinaptogénicos humorales y celulares

Figura 2: Efecto de la ablación microglial durante las fases de la cronificación del dolor neuropático

Figura 3: Moléculas de miARN reguladas a la baja en modelos de ligadura de nervio espinal

Figura 4: Moléculas con función potencial como biomarcador

VII. Lista de gráficos

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La presente revisión bibliográfica pretende analizar los mecanismos de neuroplasticidad en la cronificación del dolor neuropático en pacientes adultos para la generación de recomendaciones terapéuticas complementarias a las actualmente existentes en Costa Rica.

Es imprescindible para la comprensión del dolor identificar los mecanismos anatomofuncionales y fisiopatológicos afectados en el desarrollo del dolor neuropático crónico, entre ellos el efecto del micro RNA (miRNA) en la modulación de la expresión de genes que contribuyen al proceso de plasticidad mal adaptativa. Con esto se espera poder aportar algunas recomendaciones terapéuticas complementarias posibles de implementar en el contexto médico costarricense.

Se espera con este estudio servir como una fuente actualizada en idioma español para el estudio de una patología cuyos fundamentos fisiopatológicos son especialmente abstractos y están casi por completo situados en la escala molecular, así como plantear propuestas terapéuticas en base a los mecanismos de neuroplasticidad involucrados en la cronificación del dolor neuropático.

1.2 Planteamiento del problema

Durante la práctica clínica el dolor es ubicuo, y las herramientas terapéuticas farmacológicas disponibles son limitadas tanto por factores propios del paciente (como, por ejemplo, por la historia de hipersensibilidad a fármacos o por la predisposición a desarrollo de adicciones) como por factores propios del sistema de salud (por ejemplo, la disponibilidad de analgésicos en la caja costarricense del seguro social está limitada por la lista oficial de medicamentos).

Adicionalmente, la elección del fármaco a utilizar es irremediamente consecuencia del conocimiento teórico del facultativo y de su experiencia en el tratamiento de este tipo de dolor.

Dada la diversidad de tipos de dolor crónico existentes en la práctica clínica, y dada la especificidad de la fisiopatología del dolor neuropático crónico, resulta conveniente indagar en su proceso de cronificación, y así realizar un análisis de posibles dianas terapéuticas que actualmente no son utilizadas para el tratamiento del dolor neuropático crónico.

¿Cuáles son los mecanismos de neuro plasticidad en la cronificación del dolor neuropático en pacientes adultos y las recomendaciones terapéuticas complementarias posibles de implementar en el contexto médico costarricense?

1.3 Objetivos

En esta sección se describe la finalidad de la presente revisión bibliográfica.

1.3.1 Objetivo General

Analizar los mecanismos de neuro plasticidad en la cronificación del dolor neuropático en pacientes postquirúrgicos para la generación de recomendaciones terapéuticas complementarias a las actualmente existentes en Costa Rica.

1.3.1 Objetivos específicos

Identificar los mecanismos anatomofuncionales y fisiopatológicos afectados en el desarrollo del dolor neuropático crónico.

Señalar en el efecto del micro RNA (miRNA) en la modulación de la expresión de genes que contribuyen al proceso de plasticidad mal adaptativa.

Determinar algunas recomendaciones terapéuticas complementarias posibles de implementar en el contexto médico costarricense.

1.4 Justificación

De acuerdo con Lee ^[1], los tratamientos farmacológicos convencionales disponibles en la actualidad son tan solo parcialmente efectivas en el manejo del dolor crónico y tienen efectos secundarios significativos, por lo que hay una necesidad urgente de desarrollar alternativas seguras, no adictivas, no basadas en opioides.

Esta ausencia de fármacos hace conveniente una revisión bibliográfica que aborde la patogenia del dolor neuropático crónico.

Según el estudio de Smith ^[2] en su revisión sistemática de la prevalencia del dolor neuropático entre el 7% y el 10% de la población padece dolor neuropático. Así mismo indica que hasta un 10% de la población atendida a nivel primario debería ser tratada con analgesia para el dolor neuropático.

Van Hecke ^[3] indica, sin embargo, que los estudios epidemiológicos sobre el dolor neuropático son ampliamente heterogéneos en sus resultados, hecho que atribuye a la falta de consenso entre investigadores sobre criterios diagnósticos, definiciones y uso consistente de herramientas de cribado. En su revisión sistemática de estudios epidemiológicos en la población general, establece un rango de prevalencia de entre un 6.9 y un 10%.

En el plano social, los pacientes que sufren dolor neuropático crónico, los familiares de estos y el sistema de salud en su conjunto se pueden ver beneficiados por una investigación que trate sobre la cronificación del dolor neuropático crónico.

Colloca ^[4] hace referencia al gran deterioro en la calidad de vida que puede suponer el dolor neuropático crónico, el cual se asocia a disminución funcional, ansiedad, depresión, desordenes del sueño y compromiso de la cognición.

Según Cohen^[5] el dolor crónico, es decir, aquel que persiste tras su fase aguda en la que cumple un papel funcional tanto como indicador de daño tisular como en el proceso de curación, supone una enfermedad por sí misma e interfiere en la capacidad del individuo para trabajar y por tanto, tiene efectos económicos en el paciente, pudiendo llegar al extremo de la pérdida del hogar, hecho que se ve reflejado en el elevado rango

de prevalencia de dolor neuropático crónico en la gente sin techo, la cual se sitúa entre 47 y 63%.

Según Langley ^[6], existe una relación entre dolor neuropático y estatus laboral, aquellos individuos que padecen dolor neuropático tienen una menor (39.8%) participación en la fuerza laboral que aquellos individuos que no presentan ese tipo de dolor (55.56%). En el mismo estudio, Langley evalúa el impacto de la presencia de dolor neuropático en los recursos de los sistemas de salud, y concluye que el impacto económico de los pacientes con dolor neuropático es, en su estudio, mayor al impacto de aquellos sin dolor neuropático.

Según Cohen ^[5], el dolor crónico afecta tanto a las relaciones interpersonales como a la autoestima del paciente, está asociado a una tasa elevada de divorcio, suicidio y un mayor riesgo de abuso de sustancias.

De acuerdo con Fregoso ^[7], la transición del dolor de agudo a crónico supone un conjunto de cambios bioquímicos, estructurales y fisiopatológicos y propone, en el contexto quirúrgico, un abordaje preventivo proponiendo como diana terapéutica los distintos mecanismos de neuro plasticidad que permiten al dolor crónico persistir.

Según de Oliveira ^[8], la neuro plasticidad está asociada a la recuperación funcional mediante la inducción de cambios conductuales adaptativos o predisponiendo sistemas funcionales a plasticidad adaptativa. **Por lo tanto, los mecanismos de la neuro plasticidad pueden ser una gran ventana de oportunidad para la comprensión de la fisiopatología y tratamiento de padecimientos neurológicos o psiquiátricos.**

Según Colloca ^[4], en la actualidad el manejo del dolor neuropático crónico se enfoca en el tratamiento de los síntomas, ya que rara vez se puede tratar la causa del dolor. Refiere que el dolor de estos pacientes es generalmente resistente a los analgésicos comunes como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), acetaminofén u opioides de poca potencia como la codeína. La limitada eficacia de los fármacos, la edad avanzada de los pacientes, la polifarmacia y los efectos adversos de los opioides son obstáculos a los que se enfrenta el clínico al elegir el tratamiento farmacológico adecuado.

De acuerdo con Shynu ^[9], los pobres resultados farmacológicos convencionales han derivado en la recomendación de intervenciones no farmacológicas como la cirugía, las cuales resultan en un alivio parcial o inadecuado y con efectos adversos intolerables.

Según Bak ^[10], a pesar de la abundancia de fármacos analgésicos desarrollados hasta el momento, su eficacia sobre el dolor neuropático es todavía muy limitado. Los analgésicos utilizados hoy en día en la práctica clínica tienen serios efectos adversos como depresión, pérdida de la memoria, nistagmo y riesgo de desarrollo de adicción. Su falta de efectividad se debe probablemente a la insuficiente comprensión de los mecanismos implicados en el dolor neuropático. Es necesario estudiar como la neuro plasticidad interviene en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático.

Según Colloca ^[4], el desarrollo de nuevas intervenciones con mejor eficacia y tolerabilidad basadas en los mecanismos subyacentes de la cronificación del dolor neuropático han sido lentas.

Según Colloca ^[4], una mayor atención en la prevención tiene el potencial de reducir la discapacidad experimentada por aquellos pacientes con dolor neuropático crónico.

Dada la naturaleza discapacitante del dolor neuropático crónico, la presente revisión bibliográfica supone un paso más en el esfuerzo científico colectivo en la lucha contra el dolor neuropático crónico en favor de la calidad de vida de aquellos que lo padecen.

1.5 Antecedentes

En la presente sección se hará un repaso de la literatura científica más relevante para el estado del arte, tanto a nivel internacional como nacional. Asimismo, se hará referencia a artículos que, pese a su pretérita publicación, se consideran de especial relevancia para el estudio del dolor neuropático crónico

1.5.1 Antecedentes Históricos

Harden ^[11], en su revisión sobre el dolor neuropático crónico: mecanismos, diagnosis y tratamiento publicada en el año 2005, enumera las causas de dolor neuropático y enuncia los fármacos de acuerdo con su efectividad para tratar cada síntoma de dolor neuropático según los ensayos clínicos disponibles en su momento. Concluye haciendo hincapié en la dificultad que conlleva tratar este tipo de dolor, hasta ese momento usando tan solo fármacos diseñados para el tratamiento de padecimientos ajenos a la neuropatía y limitado al manejo de los síntomas.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Shinu ^[9], en su revisión sobre nuevas terapias para el tratamiento del dolor neuropático: potencial y escollos, realizan un repaso de los procesos fisiopatológicos implicados en el establecimiento del dolor neuropático crónico, los métodos diagnósticos e indagan en las opciones terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas, así como en las terapias actualmente consideradas experimentales. Concluyen que actualmente la modalidad terapéutica más innovadora es la neuro modulación. También indican que futuros abordajes deberán incluir intervenciones de mecanismos multimodales e intervenciones que ofrezcan longevidad sinérgica en la terapia sin desarrollo de tolerancia.

Bak ^[10], en su revisión bibliográfica, estudiaron la neuro plasticidad en el cerebro durante el dolor neuropático. Hallaron una gran variedad de mecanismos moduladores de la percepción del dolor, incrementándolo o reduciéndolo en la corteza somato sensitiva primaria, la corteza cingulada anterior, en la sustancia gris periacueductal y en los

ganglios basales. En base a estos mecanismos discutieron potenciales tratamientos para el dolor neuropático.

Cohen ^[5], en su revisión bibliográfica dolor crónico: una actualización en el lastre, mejores prácticas y nuevos avances indaga en las características del dolor crónico, incluyendo el de naturaleza neuropática. Aporta recomendaciones en el manejo del dolor crónico que incluye ejercicio y psicoterapia, tratamiento farmacológico no opioide, tratamiento opioide, intervenciones tanto quirúrgicas como no quirúrgicas y propone áreas para la futura investigación.

Petroianu ^[12], en su revisión bibliográfica Dolor neuropático: mecanismos y estrategias terapéuticas realiza un repaso de los fármacos disponibles actualmente en la práctica clínica y los categoriza según diana terapéutica como los receptores vanilloides, el transportador vesicular de nucleótidos, el receptor P2X4 y P2X7, las enzimas adenosina quinasa y adenosina deaminasa, algunos anticuerpos y propone posibles futuras terapias. Concluye que el conocimiento de la farmacodinámica de los analgésicos actualmente disponibles permite combinaciones sinérgicas.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Valverde ^[13], en su revisión clínica Recomendaciones de tratamiento farmacológico del dolor neuropático, describe el abordaje del paciente con dolor neuropático. Adicionalmente repasa los fármacos disponibles y ofrece una guía para la optimización terapéutica tanto para medicamentos opioides como para aquellos que no lo son. Concluye enfatizando la necesidad del buen abordaje del médico clínico para mejorar la funcionalidad de los pacientes con dolor neuropático.

CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO

2.1.1 Definiciones: Salud y dolor

La OMS ^[14], define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.

Según indica Raja SN ^[15], la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés), en su más reciente revisión de definiciones, determina al dolor como una experiencia sensitiva y emocionalmente desagradable asociada a (o parecida a aquella experiencia asociada a) un daño tisular potencial o real. Adicionalmente, la IASP añade que el dolor es una experiencia personal influenciada de manera variable por factores biopsicosociales. Establece que el dolor y la nocicepción son fenómenos distintos, dado que el dolor no puede ser inferido únicamente por actividad en las neuronas sensitivas. Señala que a pesar de que el dolor cumple usualmente un papel adaptativo, este puede tener efectos adversos en el bienestar funcional y psicosocial del individuo que lo padece.

Se infiere, por lo tanto, a partir de las definiciones aportadas en los párrafos previos que el dolor es un estado incompatible con la salud, y por lo tanto debe ser abordado por el médico tratante.

2.1.2 Definiciones: dolor neuropático

La última revisión de la definición de dolor neuropático proporcionada por la IASP ^[16] indica que se trata de dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. La IASP señala, además, que el dolor neuropático es una descripción clínica (y no un diagnóstico) la cual requiere una lesión o enfermedad demostrable que cumpla con los criterios diagnósticos neurológicos. Según la IASP, el término somatosensorial se refiere al sistema que transmite información sobre el propio cuerpo en contraposición con información sobre el mundo exterior.

2.1.3 Neuro plasticidad

Según de Oliveira ^[8], el término Neuro plasticidad se refiere a la capacidad del cerebro para adaptarse al cambio en respuesta a experiencias nuevas. La neuro plasticidad incluye no solo cambios a nivel morfológico, pero también adaptaciones bioquímicas y farmacológicas (cambios en vías intracelulares, receptores y proteínas sinápticas), alteraciones en las redes neuronales (cambios en la conectividad, remodelado dendrítico,

tamaño y morfología de las espinas dendríticas), así como la generación de nuevas neuronas (neurogénesis en el adulto).

Según Puderbaugh ^[17], la neuro plasticidad es un proceso que conlleva cambios adaptativos estructurales y funcionales en el cerebro, es **“la habilidad del sistema nervioso central para cambiar su actividad en respuesta a un estímulo intrínseco o extrínseco mediante la reorganización de su estructura, funciones o conexiones”**. En el contexto clínico, es el proceso mediante el que el cerebro cambia ante una lesión como un evento cerebrovascular o un trauma craneoencefálico. Estos cambios pueden ser beneficiosos si promueven la restauración de la función tras la lesión, neutrales o negativos si tienen consecuencias patológicas.

2.1.4 Plasticidad mal-adaptativa

Según Puderbaugh ^[17], de igual forma en la que la neuro plasticidad puede ser beneficiosa para el individuo, esta también puede ser dañina. La plasticidad mal-adaptativa ocurre cuando ocurren síntomas aberrantes o negativos.

2.1.5 Neuroinflamación

Según Ellis ^[18], la inflamación es el proceso mediante el cual el organismo responde a la lesión tisular e implica tanto el reclutamiento de células inmunes como la liberación de mediadores inflamatorios. Su objetivo es eliminar el estímulo lesivo e iniciar la curación.

Según Sommer ^[28], la neuro inflamación es un proceso fisiológico controlado cuyo propósito es promover la regeneración y la curación. El dolor crónico puede surgir como consecuencia de la alteración de la neuro inflamación, lo cual se considera un mecanismo mal adaptativo.

2.1.6 Otras definiciones

- hiperalgesia: según Gong ^[21], es la percepción exacerbada del dolor
- alodinia: según Gong ^[21], es la percepción dolorosa de estímulos inocuos.

. A continuación, se definen varios conceptos relacionados con la plasticidad sináptica:

- Plasticidad dependiente de sincronización de picos (STDP, por sus siglas en inglés): Según Puderbaugh ^[17], incorpora la temporalidad del potencial de acción generado

por las neuronas pre y post sinápticas para explicar cómo algunas sinapsis son fortalecidas y otras son debilitadas.

- Meta-plasticidad: Según Puderbaugh ^[17], ensancha el concepto para incluir redes e implica cambios dependientes de actividad en las sinapsis, y como estas responden.
- Plasticidad homeostática: Según Puderbaugh ^[17], son los cambios en los mecanismos que mantienen la homeostasis de la red sináptica a lo largo del tiempo.
- **Plasticidad mal-adaptativa:** Según Puderbaugh ^[17], **de igual forma en la que la neuro-plasticidad puede ser beneficiosa para el individuo, esta también puede ser dañina. La plasticidad mal-adaptativa ocurre cuando ocurren síntomas aberrantes o negativos.**
- Plasticidad neuronal: Según Sandkuhler ^[22], se define como los cambios en las propiedades o funciones de las neuronas o de las redes neuronales que perduran tras la cesación del estímulo que causó dichos daños.

2.2 Fisiología del dolor

Según Cohen ^[5], la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define el dolor como una experiencia desagradable sensorial o emocionalmente en asociación a un daño tisular potencial o real, o descritos en términos de tal daño.

Según Cohen ^[5], se trata de un concepto multidimensional y complejo con un componente sensorial, la evaluación de tal componente, la percepción y la apreciación cognitiva para determinar la presencia de una asociación con sufrimiento o conductas de dolor iniciadas como respuesta ante la sensación desagradable.

Según Cohen ^[5], el dolor ejerce una función de protección en forma de alarma ante la lesión tisular y amenazas a la integridad corporal, sin embargo, las vías que conducen el dolor desde la superficie corporal y desde los órganos hacia el cerebro son moduladas en múltiples niveles, pudiéndose alterar la sensibilidad y la reactividad de dichas vías neuronales con el paso del tiempo. Los factores genéticos, metabólicos, emocionales y ambientales como la temperatura tienen un impacto en los mecanismos de modulación y como resultado de esta capacidad intrínseca de modulación, también conocida como plasticidad, y esta tiene lugar tanto en las vías del dolor periféricas como en las vías centrales.

Según Cohen ^[5], la plasticidad puede amortiguar o intensificar el dolor experimentado, por lo que el sufrimiento provocado por una enfermedad puede variar de manera notable con el paso del tiempo. La plasticidad es la responsable de la gran heterogeneidad en el dolor experimentado en conjuntos de individuos que padecen la misma enfermedad o lesión, hecho que también se percibe en estudios experimentales bajo condiciones estandarizadas. La modulación a nivel espinal y supra espinal de la señalización somatosensorial puede, en casos desafortunados, provocar estados de dolor crónico mucho más intensos con niveles asociando un sufrimiento mayor al esperado para el grado de severidad de la lesión y estado general del paciente.

2.3 El dolor neuropático

2.3.1 Etiología del dolor neuropático

Según Lee ^[1], el dolor neuropático emerge por una actividad espontánea o aberrante en respuesta a estímulo normal. Puede ocurrir en ausencia de daño tisular evidente. Causas comunes de dolor neuropático son: la neuralgia post herpética, la neuropatía post quirúrgica, la neuropatía diabética, neuropatías periféricas y el síndrome de dolor complejo regional. Colloca ^[4], a su vez añade la esclerosis múltiple, la lesión de la médula espinal, el evento cerebrovascular y el cáncer como causas comunes de dolor neuropático crónico.

2.3.2 Síntomas clínicos en pacientes con dolor neuropático

Según Shinu ^[9], la evaluación de los síntomas clínicos del dolor neuropático aporta una valiosa perspectiva para comprender los mecanismos implicados y para identificar posibles abordajes terapéuticos. La base fisiopatológica del dolor neuropático es la lesión o daño a la neurona aferente, que resulta en unas señales aferentes incompletas al sistema nervioso central, provocando una pérdida sensorial y al desarrollo de síntomas sensitivos negativos. Los síntomas sensitivos positivos se deben a un estado de hiperactividad y a un incremento de la sensibilidad en los nociceptores, y sus dos síntomas principales son la alodinia y la hiperalgesia. Los déficits sensitivos incluyen normalmente la hipersensibilidad térmica o mecánica. Los síntomas positivos incluyen la parestesia (sensación de hormigueo en la piel), sensaciones similares a descargas eléctricas, dolor prolongado espontáneo (no inducido por estímulo) y el dolor punzante. Los síntomas negativos incluyen la hipoalgesia (descenso en la sensibilidad a estímulo nociceptivo), hipoestesia (disminución en la sensibilidad ante vibraciones y el entumecimiento), debilidad y alteraciones en los reflejos. De forma adicional, la mayoría de los pacientes

sufren hipersensibilidad y dolores quemantes, escozor, dolor lancinante y dolores similares al shock.

2.3.3 Diagnóstico del dolor neuropático

Según Shinu ^[9], la diagnosis acertada es un paso crítico en el tratamiento de cualquier discapacidad. La diferenciación entre dolor neuropático y nociceptivo es frecuentemente difícil pues sendos tipos de dolor están íntimamente asociados a lo largo de varias vías de transmisión del dolor. Es fundamental el desarrollo de una buena historia clínica y un buen examen físico. Las pruebas electrofisiológicas, histológicas, y de imagen sirven para confirmar el diagnóstico. Las técnicas electrofisiológicas son cruciales para identificar cualquier lesión somatosensorial causadas por lesión o enfermedad y para ello se utilizan estímulos eléctricos en fibras grandes y pequeñas para así determinar la velocidad de conducción nerviosa. Asimismo, se utilizan potenciales nociceptivos evocados a la sensibilidad e intensidad adecuada para identificar cualquier daño en el nervio. Las técnicas de imagen como la resonancia magnética o el ultrasonido junto con la eco-textura se usan también para la visualización y diagnóstico temprana de la neuropatía periférica. El dolor se considera una experiencia individual con síntomas diversos en una población de pacientes heterogénea. En muchos casos, el dolor neuropático se plantea como una combinación de síntomas positivos y negativos. Un único síntoma no puede predecir el dolor neuropático, pero ciertos síntomas junto con hallazgos en el examen físico y el uso de descriptores del dolor elevan la probabilidad de identificar estados de dolor neuropático.

Según Shinu ^[9], el dolor es una experiencia subjetiva que no tiene criterios diagnósticos validados, lo cual dificulta la labor del clínico de reconocer la enfermedad. Existen, sin embargo, cuatro herramientas diagnósticas principales: la historia clínica, el examen físico, las pruebas de laboratorio y las pruebas de imagen funcional. Comúnmente se observan sensación anormal o hipersensibilidad, lo que puede darse en la región lesionada o en los alrededores de ella. Las evaluaciones posteriores se realizan comúnmente mediante punción, palpación, o mediante la exposición a un estímulo térmico (frío o caliente) o a presión.

Según Shinu ^[9], existen métodos diagnósticos adicionales que se basan en la expresión del paciente sobre su propia condición: las herramientas de cribado verbal. Existen varios cuestionarios que han sido específicamente diseñados para identificar el dolor neuropático. Entre ellos se incluyen PainDETECT, ID-Pain, cuestionarios de dolor

neuropático, el inventario de síntomas de dolor neuropático, el “*Leeds assesment of neuropathic symptoms and signs*” y las preguntas de “*Douleur Neuropathique 4*”. Las preguntas están diseñadas para identificar antecedentes como los ataques de dolor, la hipersensibilidad táctil y térmica, hormigueo, picor e insensibilidad. Las técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada, la tomografía de emisión de positrones, y la resonancia magnética se deben realizar si se requiere detectar compresión nerviosa e infiltración en el nervio.

Según Shinu ^[9], se requiere la realización de varias pruebas de laboratorio para ciertos casos de dolor neuropático como la micro neurografía (una técnica mínimamente invasiva que registra la actividad de la fibra nerviosa), la biopsia de nervio, la biopsia de piel, y la biopsia por sacabocados. Las escalas de dolor y los detalles de los síntomas son fundamentales para la evaluación de los efectos de cualquier nueva terapia o la eficacia de un nuevo fármaco.

2.3.4 Nocicepción versus dolor

Según Cohen ^[5], la somato sensación es el resultado fisiológico de la transducción de un estímulo físico a una señal neuronal que activa vías aferentes que dan lugar al sentido del tacto o mecano recepción, la percepción de la temperatura o termo sensación y el dolor o nocicepción.

Según Cohen ^[5], el estímulo nocivo activa vías neuronales que transmiten señales que llevan finalmente a la percepción del dolor. La nocicepción se puede definir como aquellos procesos neuronales asociados al dolor, y debe ser distinguida de la experiencia emocional y sensorialmente desagradable que es el dolor.

Según Cohen ^[5], los nociceptores son neuronas primarias aferentes activadas por estímulos dañinos, y tienen terminales nerviosas libres en los tejidos periféricos. Sus cuerpos celulares se localizan en el ganglio de la raíz dorsal y sus axones están implicados en las sinapsis de primer orden con las células de la médula espinal.

Según Cohen ^[5], la conversión del estímulo nocivo periférico ya sea de naturaleza física o química, a un potencial de acción se conoce como transducción. La transducción tiene lugar en las terminales nerviosas libres de los nociceptores y permite la comunicación de un estímulo periférico dañino al sistema nervioso central (SNC).

Según Cohen ^[5], la transmisión es la recepción de la señal desde los nociceptores y su comunicación a través de la médula espinal hasta niveles superiores.

Según Cohen ^[5], la comunicación a centros supra espinales comienza con la sinapsis entre el nociceptor o fibra aferente primaria y la neurona de transmisión de segundo orden en la asta dorsal de la médula espinal. Estas neuronas de segundo orden son parte de las vías ascendentes que transmiten el estímulo transducido por los nociceptores al tallo cerebral, al tálamo, a las estructuras límbicas y por último al neocórtex. Los factores psicológicos, metabólicos y ambientales pueden desencadenar la modulación de la nocicepción desde los niveles espinales hasta los niveles corticales. El resultado final de la transmisión es la experiencia consciente y multidimensional del dolor, con componentes emocionales, sensoriales y conductuales.

2.3.5 Mecanismos periféricos de nocicepción

De acuerdo con Lee ^[1], la vía neuronal del dolor inicia periféricamente en las terminales nerviosas de neuronas primarias aferentes cuyos axones terminales responden a diferentes tipos de estímulo. La transducción ocurre a través de fibras que se clasifican según su velocidad de conducción y del estímulo que las activa en:

- Fibras A-delta: son fibras mielinizadas de un diámetro de entre 1 y 5 nanómetros con una velocidad de conducción de entre 2 y 20 metros por segundo. Su activación provoca una intensa y aguda sensación de hormigueo.
- Fibras C: son fibras no mielinizadas de un diámetro de 0.02 a 1.5 nanómetros con una velocidad de conducción menor a 2 metros por segundo. Son las fibras periféricas predominantes. Su activación provoca un ardor sordo y prolongado. Se ubican no solamente en la piel, también se encuentran en estructuras profundas como ligamentos y articulaciones.

Sendos tipos de fibras responden a frío y calor intenso, además del estímulo mecánico y químico por lo que son consideradas polimodales. Debido a la diferencia de velocidad de conducción entre las fibras A-delta y las de tipo C, la sensación inicial de dolor está provocada por las fibras A-delta, y el dolor posterior es provocado por las fibras tipo C.

Según Cohen ^[5], la nocicepción empieza con la transducción en las terminales libres de las fibras aferentes periféricas, lo que supone la activación de dichas fibras. Los cuerpos de estas neuronas aferentes se localizan en el ganglio de la raíz dorsal. Estas

fibras se pueden clasificar en tres clases, cada una con distintos comportamientos y velocidades de conducción.

Tabla 1. Características de las fibras nerviosas somatosensitivas. Fuente: elaboración propia con base en la referencia ⁵

Tipo de fibra	Señal transmitida	Velocidad	Diámetro	Mielinización
Fibras A β	Tacto y presión ligero	35-90 m/s	6-12 μ m	Alta
Fibras C	Nocicepción	< 2 m/s	0.2- 1.5 μ m	No
Fibras A δ	Nocicepción	5-40 m/s	1-5 μ m	Leve

Según Cohen ^[5], los nociceptores son fibras tipo C y aquellas fibras A δ de diámetro más pequeño. La estimulación de los nociceptores puede provocar una sensación dolorosa dual como es el caso en las breves pero intensas exposiciones a estímulos térmicos. Las fibras A δ , cuya velocidad de conducción es mayor que la de las fibras tipo C, transmiten la primera sensación dolorosa en forma de un dolor punzante de inicio rápido. La segunda sensación dolorosa es transmitida por fibras de tipo C, es una sensación de dolor o ardor percibida posteriormente.

Según Cohen ^[5], adicionalmente a la clasificación de las fibras según su velocidad de conducción, los nociceptores pueden clasificarse según las moléculas expresadas en la superficie de su membrana, moléculas almacenadas para ser liberadas y las enzimas que contienen. El estímulo dañino debe ser convertido o codificado a señales químicas y eléctricas antes de ser propagadas a lo largo de las fibras tipo C o de tipo A δ .

Según Cohen ^[5], la transducción es el proceso de codificación de estímulos como el tacto, la temperatura o la presión en una señal electroquímica. Este proceso se da en las terminales nerviosas libres de las neuronas aferentes primarias.

Según Cohen ^[5], uno de los principales moduladores de la transducción del dolor es el microambiente y el entorno químico en donde tiene lugar. En el contexto del daño tisular, la inflamación tiene un papel clave contribuyendo al medio local con varios moduladores potentes entre los que se incluyen la bradicinina, la serotonina y la histamina, estos tres factores están implicados tanto en el inicio de la respuesta inflamatoria como en la mediación del dolor.

Según Ellis ^[18], el dolor neuropático se asocia con una profunda respuesta inflamatoria local que puede en si misma desencadenar el desarrollo y la persistencia del

dolor a través de mediadores químicos como las citoquinas y las quimiocinas.

Según Cohen ^[5], existen factores inflamatorios como los eicosanoides, entre los que se encuentran los derivados del ácido araquidónico (grupo que incluye a las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) que actúan también y de forma directa sobre los nociceptores, potenciando así la sensación de dolor. Otros factores que contribuyen a la modulación periférica son las citoquinas como el factor α de necrosis tumoral. Estas actúan sensibilizando a los nociceptores.

Según Cohen ^[5], existen mecanismos compensatorios que equilibran el efecto de los factores inflamatorios amortiguando la transducción del dolor y la sensibilización de los nociceptores. Las fibras aferentes regulan al alza receptores de opioides al inicio del establecimiento de la inflamación. El ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) puede afectar la transducción de manera tanto incrementando como disminuyendo la transducción, dependiendo de factores locales. La somatostatina contribuye también a contrarrestar la actividad proinflamatoria excesiva de las citoquinas. Por último, la acetilcolina puede desensibilizar las fibras tipo C mediante su asociación a los receptores muscarínicos.

Según Cohen ^[5], tras la transducción del estímulo, las fibras nociceptivas aferentes primarias se asocian mediante una sinapsis con células de la médula espinal en el ganglio de la raíz dorsal. Las fibras aferentes primarias que transmiten información desde la cara realizan su primera sinapsis en el núcleo trigeminal espinal.

2.3.6 Mecanismos espinales: la asta dorsal

Según Cohen ^[5], las fibras aferentes nociceptivas terminan en la médula espinal en el lado ipsilateral a su origen. La asta dorsal se organiza anatómicamente en capas de láminas. Las fibras aferentes tipo C terminan principalmente en las láminas más superficiales (láminas I y II) y las fibras tipo $A\delta$ terminan en las láminas III, IV y V.

Según Cohen ^[5], las proyecciones nociceptivas de segundo orden espinales y trigémino-espinales incluyen neuronas de rango dinámico amplio (WDR, por sus siglas en inglés) y neuronas específicas de la nocicepción (NS, por sus siglas en inglés). Las neuronas WDR se concentran en las láminas más profundas (láminas III-IV) y reciben información somato sensorial desde fibras tipo $A\beta$, tipo $A\delta$ y tipo C que se activan tanto por estímulos dañinos como por estímulos inocuos.

Según Cohen ^[5], las células WRD pueden provocar respuestas que oscilan desde una leve sensación no dolorosa ante una estimulación leve de las fibras tipo A β hasta un dolor intenso ante niveles elevados de estimulación. Las neuronas NS se sitúan en láminas más superficiales (I y II) y no muestran tal amplio rango de respuestas ya que solamente descargan al sobrepasar cierto umbral los estímulos dañinos.

Según Cohen ^[5], los axones de las neuronas WDR y NS de segundo orden cruzan la línea media cerca del nivel espinal donde sus aferentes primarias hacen sinapsis con las células medulares de transmisión. Las neuronas WDR y NS se agrupan en el cuadrante anterolateral contralateral de la médula espinal y luego ascienden a través del tracto espinotalámico en dirección al tronco cerebral, el diencefalo y la corteza.

Según Cohen ^[5], las señales nociceptivas pueden ser moduladas en el nivel espinal por neurotransmisores liberados en la médula espinal, así como descendientemente desde el tallo cerebral. La sensibilización central es un tipo especial de modulación espinal que implica el desarrollo y mantenimiento de estados de dolor crónico. Esto ocurre cuando un estímulo nocivo de intensidad y duración suficiente incrementa la frecuencia e intensidad de su descarga para un estímulo dado. Un ejemplo de ello es el fenómeno conocido como “*wind-up*” el cual es causado por la persistencia de señales nociceptivas desde fibras tipo C hasta las células de transmisión ubicadas en la asta dorsal de la médula espinal. El bombardeo de transmisión desde fibras tipo C a neuronas WDR medulares provoca sensibilización central caracterizada por un incremento de la descarga por parte de las neuronas WDR, alodinia (presencia de dolor ante estímulos inocuos) e hiperalgesia (fenómeno donde los estímulos dolorosos se perciben como más dolorosos de lo que serían en condiciones normales).

2.3.7 transmisión ascendente del dolor: mecanismos en vías espinales y supra espinales

Según Cohen ^[5], el tracto espinotalámico es la principal vía ascendente en la médula espinal que transmite la señal del dolor a centros superiores. Se ubica en la región anterolateral de la médula espinal. El tracto espinotalámico tiene dos componentes: una vía lateral y otra medial. Las fibras ubicadas medialmente no transmiten información espacial o información sobre el propio estímulo, estas solo codifican el componente motivacional y afectivo de la percepción dolorosa por lo que provocan una conciencia emocional urgente que provoca al individuo concentrar su atención en el dolor y en la contención de este.

Según Cohen ^[5], el tracto espinotalámico asciende hasta el tallo cerebral, el diencéfalo y varias ubicaciones corticales implicadas en el procesamiento somatosensorial a nivel supra espinal. Algunas fibras pertenecientes al tracto espinotalámico y otras vías paralelas en la médula anterolateral activan neuronas medulares de proyección que envían su señal al tallo cerebral y a algunos núcleos mesencefálicos. Entre las proyecciones que se dirigen al tallo cerebral, algunas se dirigen a regiones encargadas de regular funciones autonómicas como la cardiovascular y la respiratoria, donde contribuyen a los cambios autonómicos en la frecuencia respiratoria, el pulso y la presión arterial vistos en pacientes con dolor. Los núcleos mesencefálicos parabraquiales se proyectan al núcleo amigdalóide en el lóbulo temporal, contribuyendo al desarrollo de miedo y a la agitación emocional asociada con el dolor. La respuesta ejercida por el sistema de activación reticular del tallo cerebral se proyecta difusamente hacia la corteza e incrementa la alerta y la atención del individuo sobre el propio dolor.

Según Cohen ^[5], otras fibras del tracto espinotalámico atraviesan el tallo cerebral y el mesencéfalo para terminar en estructuras de encefálicas como el hipotálamo, cuya activación provoca cambios neuroendocrinos asociados al dolor, como el incremento en la liberación de la hormona liberadora de corticotropinas y un incremento en los niveles sanguíneos de cortisol, el marcador biológico para estrés físico y emocional.

Según Cohen ^[5], a nivel del tálamo, las fibras del tracto espinotalámico terminan en el núcleo ventral posterolateral (VPL, por sus siglas en inglés) y en el núcleo ventral posteromedial (VPM, por sus siglas en inglés). El VPL recibe información desde la superficie corporal mientras el VPM recibe principalmente información desde la cara.

Según Cohen ^[5], las proyecciones de tercer orden desde el VPL y el VPM se extienden hasta el lóbulo límbico, el neocórtex, y la corteza prefrontal. Algunas de estas proyecciones están altamente organizadas mientras otras son difusas. Las neuronas del núcleo VPL se proyectan a las áreas corticales somatosensoriales SI y SII, corteza insular, a la corteza insular, a la corteza cingulada anterior y a la corteza prefrontal medial, áreas que son activadas en al menos una de las múltiples formas de dolor existentes.

Según Cohen ^[5], estas áreas corticales ejercen sobre distintos aspectos del dolor, por ejemplo: la activación de la corteza cingulada y la corteza prefrontal medial contribuyen a la dimensión emocional del dolor, mientras la corteza insular puede contribuir a los procesos cognitivo-analíticos del dolor. simultáneamente, estas regiones

del cerebro están recíprocamente interconectadas, y en conjunto integran y regulan la intensidad del dolor, las reacciones afectivas y la valoración cognitiva de la gravedad del dolor. Se ha observado la robusta interconectividad y su activación secuencial de estas regiones cerebrales mediante pruebas dinámicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones, el magnetoencefalografía e imágenes por resonancia magnética funcional. (fMRI, por sus siglas en inglés)

Según Cohen ^[5], el dolor humano, de forma similar a la conciencia humana, no se asocia con la activación de una región cerebral única, sino que se sustenta sobre la conectividad y activación de múltiples estructuras corticales y subcorticales.

2.4 La neuro-plasticidad

2.4.1 Conceptos generales

Según Garcés-Vieira ^[29], la neuro-plasticidad es la capacidad del sistema nervioso de alterar su reactividad como respuesta a su repetida activación. Esta reactividad facilita el desarrollo de cambios adaptativos o reorganizacionales en el sistema nervioso. Globalmente se suele definir como toda respuesta frente a cambios internos o externos. .

Según Garcés-Vieira ^[29], se ha sugerido que la producción, diferenciación y supervivencia de células neuronales nuevas son todos procesos plásticos y regulados por la propia experiencia. Se ha descrito neurogénesis en el adulto en varias regiones cerebrales como el hipocampo, la mucosa olfativa y la zona periventricular.

Según Garcés-Vieira ^[29], la neuro-plasticidad en la corteza cerebral o plasticidad cortical, es usualmente dividida en dos subprocesos, la plasticidad cortical fisiológica (asociado al aprendizaje, a la memoria y al neurodesarrollo) y la plasticidad cortical patológica (a su vez dividida en adaptativa y mal adaptativa).

Según Garcés-Vieira ^[29], la neuro-plasticidad sirve de fundamento en los procesos clínicos de neuro rehabilitación, y por tal motivo se ha definido a la neuro-plasticidad como un proceso continuo en el corto, mediano y largo plazo que consiste en la remodelación de mapas neuro sinápticos, optimizando el funcionamiento de los circuitos cerebrales durante la filogenia, ontogenia y posterior a daños sufridos por el sistema nervioso.

Según Garcés-Vieira ^[29], la plasticidad natural es aquella que elabora nuevas redes neuronales inducidas por el aprendizaje, mientras la plasticidad post lesional es aquella que aparece posterior a lesiones del sistema nervioso central o periférico, en ella existe una remodelación en forma de cambios que subyacen a la recuperación clínica parcial o completa.

Según Garcés-Vieira ^[29], los mecanismos neuroplásticos pueden ser divididos en dos grupos: los mecanismos de neuro-plasticidad de las redes neuronales y los mecanismos de plasticidad en la sinapsis

2.4.2 Hitos históricos en el conocimiento de la neuro-plasticidad

Según Berlucchi ^[30], el término neuro-plasticidad ha sido usado en la neurociencia desde hace más de un siglo para referirse a los supuestos cambios en la organización neuronal que pueden ser responsables de varias formas de modificabilidad conductual, ya sea de corta o de larga duración, e incluyendo la maduración la adaptación a un entorno mutable, al aprendizaje, a los ajustes compensatorios en respuesta a pérdidas funcionales debidas al envejecimiento o a daño cerebral.

Según Puderbaugh ^[17], la primera mención del término neuro-plasticidad en el contexto del sistema nervioso fue hecha por William James en 1890, sin embargo, se ha acreditado el término a Jerzy Konorski en 1948 y finalmente Donald Hebb lo popularizó en 1949.

Según von Benhardi ^[28], la historia del estudio e investigación de la plasticidad del sistema nervioso puede ser dividida en dos partes: la “era intuitiva” y la “era de las bases experimentales”.

Según von Benhardi ^[28], en la “era intuitiva” se pudo inferir la plasticidad gracias a los cambios conductuales y no tanto en evidencia morfológica, electrofisiológica o bioquímica. Inicialmente, la plasticidad cerebral fue propuesta como la responsable en el establecimiento de hábitos o conductas, que tras ser realizadas repetidamente son reforzadas.

Según von Benhardi ^[28], la descripción de la arquitectura del sistema nervioso ofrecida por Santiago Ramón Cajal incluye cambios neuronales que pueden ser considerados como ejemplos de neuro-plasticidad, a pesar de que su idea inicial de neuro-

plasticidad como consecuencia de la expansión y retracción de los procesos neuronales sus escritos tardíos favorecen la idea de un sistema nervioso estático en el adulto.

Según von Benhardi ^[28], el neuropsiquiatra italiano Eugenio Tanzi propuso en 1893 que la memoria asociativa y las habilidades motoras dependientes de la práctica dependen de una facilitación de los contactos neuronales locales, incluso antes de la descripción de las sinapsis. Un discípulo de Tanzi, Ernesto Lúgaro propuso en 1898 que las asociaciones realizadas por la mente dependen de la formación de nuevas asociaciones entre neuronas en base a su actividad simultánea.

Según von Benhardi ^[28], el neurofisiólogo polaco Jerzi Konorski planteó en 1948 que el sistema nervioso central posee dos propiedades principales: la reactividad y la plasticidad. Sus estudios sobre los reflejos condicionados le permitieron inferir que el aprendizaje es el resultado de cambios morfológicos sinápticos. Una de sus hipótesis postulaba que un requisito para el establecimiento de un reflejo condicionado es la existencia de una conexión silente o potencial entre dos neuronas corticales. Konorski propuso, además, que los cambios sinápticos ocurren cuando las neuronas de un “centro emisor” de “conexiones potenciales” son excitadas simultáneamente a las neuronas del “centro receptor”. Esta actividad coincidente permitiría que la “conexión potencial” se transforme en “conexión excitatoria”.

Según von Benhardi ^[28], el psicólogo canadiense Donald Hebb expresó un célebre algoritmo de las redes neuronales en el aprendizaje en 1949, según el cual, si un axón de una neurona A está lo suficientemente cerca como para excitar a una neurona B, y de hecho la excita de forma repetida, se produce un cambio morfológico o metabólico en una o ambas células tal que la eficiencia de la neurona A para activar a la neurona B se ve incrementada. Hebb propuso también que los cambios sinápticos podían no solo ser el fortalecimiento de una conexión débil sino también pueden suponer la formación de nuevas sinapsis.

Según von Benhardi ^[28], la era de las bases experimentales inicia con el estudio de los investigadores David Hubel y Torsten Wiesel, quienes registraron la actividad de la corteza estriada en cachorros de gatos de gatos que habían sido sometidos a oclusión unilateral de un ojo, encontrando una disminución en el número de células de la corteza visual del gato que fueron activadas tras una estimulación visual. La conducta de los gatos cuya visión fue interrumpida unió cularmente entre el primer y cuarto mes de vida fue de

ceguera unilateral completa, sin embargo, el mismo procedimiento sobre gatos adultos no provocó ceguera tras el restablecimiento de la visión, lo que sugirió la presencia de un periodo crítico para el desarrollo de la visión.

Según von Benhardi ^[28], hasta la década de los 1960 y 1970, el consenso entre los neurocientíficos consideraba la estructura y función cerebral como estáticos en la edad adulta. Se consiguió demostrar que la plasticidad puede tener efecto más allá del periodo crítico, incluso en los cerebros adultos: tras lesionar o silenciar nervios sensitivos periféricos, se pueden registrar nuevos patrones de activación de la corteza somatosensitiva en mamíferos adultos. Dicha reorganización depende de la expansión somatotópica de las representaciones del resto de regiones corporales y, en algunos casos, una activación “no somato-tópica” de la corteza desde campos sensitivos diseminados. En la corteza visual, el inicio del periodo crítico depende de la maduración de ciertos circuitos específicos de GABA, por lo que la manipulación genética o farmacológica de la función GABAérgica puede adelantar o retrasar el inicio del periodo crítico. Durante la edad adulta la expresión de los componentes proteínicos implicados con la transmisión de la señal GABAérgica supone un límite para la reorganización de los circuitos. Dichas limitaciones propias del cerebro adulto deben ser superadas en regiones específicas donde la capacidad de incorporar nuevas neuronas en circuitos funcionales es parte de la fisiología normal como es el caso en el giro dentado del hipocampo o el bulbo olfatorio.

Plasticidad sináptica: Según Puderbaugh ^[17], es la capacidad de crear cambios a largo plazo en la fuerza de las conexiones neuronales en base a la experiencia. La potenciación a largo plazo fue descubierta en 1973 durante el estudio de el hipocampo en ratones, la estimulación repetitiva de las fibras presinápticas provocaba una gran respuesta en las células granulosas postsinápticas. Se nombró a este fenómeno potenciación a largo plazo, ya que el potencial postsináptico se prolongaba mucho más de lo esperado. Se hipotetiza que la neurona postsináptica, tras ser estimulada por la neurona presináptica, responde añadiendo más receptores reduciendo así el umbral necesario para su propia estimulación, esto fortalece a la sinapsis con el paso del tiempo. La plasticidad sináptica puede ser influenciada por muchos factores como por ejemplo el ejercicio, el ambiente, la repetición de tareas, la motivación, los neuromoduladores y el tratamiento farmacológico actual del paciente. El envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas están asociadas a una reducción en la neuro-modulación, lo que puede obstaculizar el desarrollo de plasticidad sináptica

Según von Benhardi ^[28], se ha documentado evidencia que apoya la idea que indica que el aprendizaje está fundamentado en la plasticidad sináptica. El descubrimiento en la década de los 1970 y 1980 de la potenciación y la depresión a largo plazo de la transmisión sináptica excitatoria fue el comienzo de muchos avances en nuestro conocimiento de la plasticidad sináptica.

Según Garcés-Vieira ^[29], el término es incluido en 1982 como término MeSH (del inglés Medical subject Headings) por PubMed.

2.4.3 La neuro-plasticidad hoy

Según von Benhardi ^[28], la arquitectura cerebral emerge tanto de la impronta genética como de su propia auto organización. Ya hace más de un siglo desde que la palabra plasticidad fue usada por primera vez para denotar la capacidad del sistema nervioso de modificarse a sí mismo. La plasticidad supone una contraposición a la idea localizacionista según la cual el cerebro opera como una suma de todas sus partes, en la que cada región ejerce una única función, nada más lejos de la realidad, la plasticidad otorga al sistema nervioso la capacidad de adaptarse a entornos y necesidades variables.

Según Garcés-Vieira ^[29], las más modernas técnicas de neuroimagen cerebral han facilitado la reconceptualización de la dinámica del sistema nervioso central y su fundamento derrumbando la idea clásica que asumía un cese en el desarrollo y recuperación del cerebro al entrar en la edad adulta.

Según Garcés-Vieira ^[29], se ha demostrado que el cerebro puede cambiar con el propósito de adaptarse a las circunstancias, capacidad que se extiende más allá de la infancia y adolescencia hasta la edad adulta.

Según von Benhardi ^[28], la neuro-plasticidad implica un amplio espectro de cambios en distintos niveles del sistema nervioso.

Según von Benhardi ^[28], en términos coloquiales, el adjetivo plástico se refiere a la maleabilidad de un material, el atributo de cambiar de forma sin romperse. El origen etimológico de la palabra plástico proviene de la palabra griega “*plassein*”, cuyo significado es tanto la capacidad de ser moldeado como la capacidad de moldear.

2.4.4 Modularidad, redundancia y degeneración

Según von Benhardi ^[28], el fundamento de la estructura de las vías sensitivas y motoras son el modularidad, la jerarquía y el procesamiento tanto paralelo como

distribuido. La estructura del cerebro es la base de tales propiedades de las redes neuronales como la robustez y la estabilidad que hacen fiables a las múltiples funciones cerebrales.

Según von Benhardi ^[28], la robustez se puede adquirir usando estrategias como el modularidad, la redundancia o la degeneración. El modularidad es la organización de un sistema en bloques o módulos fundamentales que están espacial y estructuralmente aislados, cada módulo ejerce una función discreta. Si un módulo es eliminado selectivamente, el resto de los módulos son suficientes para mantener la función global del sistema. Se piensa que los módulos son útiles para prevenir la propagación del daño en un sistema. La redundancia significa que una misma función se ejerce por múltiples elementos idénticos, otorgando al cerebro un exceso de capacidad que asegura la persistencia de una función incluso posteriormente a la destrucción parcial del sistema nervioso. La degeneración indica que distintos elementos pueden ejercer la misma función por lo que a pesar de la ausencia de un elemento participante, la función persiste a través de la contribución de otros elementos.

Según von Benhardi ^[28], la robustez se aplica al mantenimiento de las funciones de un sistema, mientras la estabilidad y la homeostasis se encargan del mantenimiento del estado del sistema.

Según von Benhardi ^[28], asumiendo que el estado inicial de un sistema es “A”, y que, al sufrir una perturbación, el sistema puede responder de dos maneras, puede volver al estado “A” en un proceso homeostático o puede derivar en un estado secundario “B”. Cuando la transición desde el estado “A” al estado “B” se realiza sin pérdida funcional del sistema, tal sistema se considera robusto.

Según von Benhardi ^[28], los sistemas auto organizables son capaces de trabajar en un entorno cambiante e impredecible usando una combinación de modularidad, redundancia y degeneración. A pesar de ello, el modularidad, la redundancia y la degeneración no son suficientes para explicar, por sí mismas, el constante proceso de adaptación del cerebro.

2.4.5 Plasticidad y fragilidad-inestabilidad

Según von Benhardi ^[282], por lo general, el cerebro humano muestra plasticidad en respuesta a la demanda fisiológica, a los cambios en la actividad neuronal o ante daño de tejido nervioso. De manera adicional, la plasticidad está involucrada en la formación

de redes neuronales durante el desarrollo y en la adquisición de nuevas conductas motoras o en el aprendizaje a lo largo de la vida.

Según von Benhardi ^[28], la gran variedad de procesos que implican cambios plásticos incluye la neurogénesis, la migración celular, los cambios en la excitabilidad neuronal y la neurotransmisión, la generación de nuevas sinapsis y la alteración de las sinapsis existentes, la eliminación de sinapsis, la expansión y retracción del árbol dendrítico y brotación y podado axonal.

Según von Benhardi ^[28], es interesante como las redes neuronales permanecen funcionales mientras están siendo remodeladas. La neurogénesis, la migración celular y los cambios en los canales iónicos, en los receptores sinápticos, en los ligandos endógenos son procesos capaces de provocar disfunciones como convulsiones. A pesar de ello, el riesgo de convulsión en niños menores de cinco años es pequeño. Se ha propuesto que la estabilidad de la red neuronal se mantiene a pesar de su plasticidad gracias a procesos homeostáticos en cada célula de la red.

2.4.6 Plasticidad estructural y funcional

Según Puderbaugh ^[17], la neuro-plasticidad puede ser subclasificada en dos grandes mecanismos: La regeneración neuronal y la reorganización funcional.

Según von Benhardi ^[17], de manera típica, la relación entre la señalización aferente y eferente en las redes neuronales está regulada constantemente por procesos dependientes de actividad. Tales procesos incluyen cambios en la eficacia de la transmisión de las sinapsis existentes o cambios en la conectividad del circuito mediante formación o delección de sinapsis. El término “plasticidad de la eficacia de la transmisión” puede, por lo tanto, depender de los cambios adaptativos a nivel molecular en las neuronas pre y post sinápticas y en el espacio sináptico por lo que la plasticidad puede hacer efecto aún sin alterar el número, localización, distribución, densidad o área total de las sinapsis. La temprana potenciación a largo plazo y los cambios en las propiedades eléctricas debidas a cambios en la geometría de las dendritas son claros ejemplos de este tipo de plasticidad. En contraposición, los cambios en la conectividad del circuito que implican la formación, delección o agrandamiento de sinapsis como en la potenciación a largo plazo tardía son conocidos como plasticidad estructural.

2.4.7 Plasticidad hebbiana y plasticidad homeostática

Según von Benhardi ^[28], la plasticidad de la eficacia de la transmisión y la plasticidad estructural pueden ser consideradas plasticidades de tipo hebbiana y homeostática respectivamente. La plasticidad hebbiana implica un cambio en la fuerza de la sinapsis, incrementando o disminuyendo según el nivel de actividad neuronal en una escala temporal de segundos o minutos tras el inicio de la estimulación.

Según von Benhardi ^[28], la potenciación a largo plazo, en su etapa temprana, es un ejemplo clásico de plasticidad hebbiana, un estímulo tetánico impulsa el disparo coincidente pre y post sináptico, induciendo un incremento en la eficacia sináptica. Esta mejora en la transmisión de la señal entrante mejorará la transmisión, por lo que la plasticidad sináptica hebbiana podría fomentar otro evento plástico hebbiano en una retroalimentación positiva que podría crecer sin control si no estuviera regulada.

Según von Benhardi ^[28], la plasticidad homeostática abarca aquellos cambios sinápticos que ejercen de contrapeso a aquellos cambios inducidos por la plasticidad hebbiana. Los procesos homeostáticos son más lentos, se desarrollan en una escala de tiempo de entre días y horas y pueden incluir cambios en la densidad de canales de iones, en la liberación de neurotransmisores, o en la sensibilidad de los receptores postsinápticos, desencadenados como respuestas a cambios plásticos dependientes de actividad.

Según von Benhardi ^[28], al contrario de la plasticidad hebbiana, la plasticidad homeostática constituye un círculo de retroalimentación positiva por lo que las dinámicas homeostáticas reducen la conectividad en respuesta a una alta actividad neuronal e incrementan la conectividad neuronal cuando su actividad disminuye.

Según von Benhardi ^[28], el ajuste o escalado sináptico es uno de los mecanismos homeostáticos neuronales, se trata de detectar cambios en las tasas de descarga neuronal a través de sensores moleculares como los sensores calcio dependientes. Los sensores pueden regular el tráfico de receptores para ajustar su actividad ante una acumulación de receptores de neurotransmisores y así por tanto afectar la eficacia sináptica.

Según von Benhardi ^[28], la plasticidad de la eficacia de la transmisión y la plasticidad estructural están vinculadas. Los cambios en la actividad neuronal pueden suponer un cambio en el número o densidad de las sinapsis. Si un nivel de actividad anormal persiste, la plasticidad homeostática estructural se activa para contrarrestar

cualquier cambio funcional o estructural a través de la suma o delección de sinapsis y mediante el crecimiento o retracción de neuritas.

Según von Benhardi ^[28], los mecanismos subyacentes de la plasticidad homeostática pueden tener varios componentes actividad dependientes no neuronales. La matriz extracelular cerebral, una estructura dinámica bajo un constante remodelado dependiente de actividad, parece ser capaz de promover la plasticidad estructural y funcional. Junto a las neuronas, la glía ejerce un papel en el desarrollo y la plasticidad regulando la supervivencia neuronal, el trofismo neuronal, el remodelado sináptico y la eficacia sináptica entre otros.

Según von Benhardi ^[28], se ha propuesto que las plasticidades hebbiana y homeostática tienen diferentes papeles en términos de funciones de redes neuronales. La plasticidad hebbiana se implica en cambios de por vida, en la capacidad de almacenaje y en la robustez de la memoria, mientras la plasticidad homeostática permite la auto organización de la conectividad de la red neuronal para evitar la inestabilidad del sistema.

Según von Benhardi ^[28], la plasticidad homeostática implica cambios mecanismos y extra sinápticos como la regulación de la excitabilidad neuronal, la regulación de la formación de sinapsis y la estabilización de la fuerza sináptica total y la arborización dendrítica. Dichos mecanismos operan en armonía junto a los mecanismos hebbianos para permitir que la experiencia modifique las propiedades de las redes neuronales selectivamente.

2.4.8 La neuro-plasticidad y el dolor neuropático

Según Bak ^[10], el dolor neuropático viene acompañado de una serie de cambios plásticos sistémicos en el cerebro. Esta plasticidad incluye cambios tanto funcionales como estructurales en las neuronas. Los cambios funcionales incluyen alteraciones en la actividad en los canales de calcio, en la frecuencia y amplitud de la corriente excitatoria postsináptica (EPSC, por sus siglas en inglés), en la excitabilidad intrínseca, en la fuerza sináptica y en las oscilaciones cerebrales. Los cambios estructurales incluyen un incremento en la densidad en las espinas dendríticas en la región cortical S1 y en la corteza cingulada anterior y un incremento en la cantidad de botones axonales presinápticos en S1. Estos cambios son utilizados como biomarcadores en el dolor neuropático. De forma adicional, se ha documentado la reversión de estos cambios plásticos como respuesta a

los efectos de analgésicos, lo que sugiere la modulación de la plasticidad como un potencial método terapéutico para el dolor neuropático.

Según Bak ^[10], la plasticidad neuronal patológica durante el dolor neuropático ha sido observada en diversas áreas. En concreto, se han reportado con frecuencia cambios plásticos patológicos en áreas corticales como la corteza somato sensitiva primaria y la corteza cingulada anterior, regiones íntimamente asociadas con el procesamiento del dolor.

Según Bak ^[10], la materia gris periacueductal (PAG, por sus siglas en inglés) es un área clave en el control de la señal dolorosa descendente y su papel en el dolor ha sido estudiado de forma exhaustiva. Asimismo, el papel de los ganglios basales en los mecanismos del dolor no ha sido objeto de extenso estudio.

Según Bak ^[10], los componentes tanto centrales como periféricos de la transmisión del dolor muestran una gran plasticidad, aumentando o disminuyendo la intensidad de las señales de dolor. Cuando la plasticidad facilita los reflejos de protección esta puede ser beneficioso para el paciente. Cuando estos cambios persisten en el tiempo pueden inducir condiciones de dolor crónico. Los más recientes desarrollos tecnológicos como la optogenética, la quimio-genética y las más recientes técnicas de imagen aplicadas a modelos de dolor neuropático en roedores permiten al investigador entender la relación entre la regulación de neurotransmisores en el cerebro y las condiciones de dolor crónico.

2.4.8.1 Plasticidad neuronal en el área cortical s1 durante el dolor neuropático.

Según Bak ^[10], las neuronas de la corteza somato-sensitiva primaria juegan un papel en el procesamiento de varios tipos de mecano sensación, así como en el procesamiento del dolor. Esto ha sido documentado gracias a técnicas funcionales de imagen del cerebro y estudios por magneto-encefalografía (MEG, por sus siglas en inglés) que han demostrado la activación de neuronas en S1 ante estímulos nociceptivos. Estudios en primates han hallado información sobre la intensidad del estímulo nociceptivo codificada en las neuronas de S1. Los ratones con lesiones en la región de S1 correspondiente al miembro trasero mostraron una pérdida de alodinia mecánica inducida por inflamación de la pata trasera. Estos estudios indican que la región cortical S1 ejerce un papel fundamental en el procesamiento de la sensación dolorosa. Estudios recientes indican que la región cortical S1 no se limita a procesar el dolor, también está asociada a

otros aspectos del dolor como la ansiedad a través de las proyecciones de S1 dirigidas hacia la corteza cingulada anterior.

Según Bak ^[10], las regiones corticales como S1 reciben las señales nociceptivas a través de la lámina I del circuito espinotalámico cortical a través del tálamo contralateral. Adicionalmente, la vía espino-parabraquial-talámica ha sido propuesta como vía ascendente. Un estudio reciente muestra evidencia directa de la activación de esta vía en la nocicepción, pero se desconoce si posteriormente se asocia a algún área cortical.

Según Bak ^[10], estudios realizados en seres humanos han demostrado que la actividad neuronal del área cortical S1 está íntimamente relacionada con el desarrollo y mantenimiento de dolor crónico. Se ha evidenciado mediante resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) un incremento en la actividad neuronal en el área S1 en respuesta a estímulos dolorosos o alodínicos.

Según Bak ^[10], la lesión neuronal, en ratones, puede alterar la actividad de varias proteínas, hecho que se asocia a la plasticidad neuronal en S1. Se ha observado una regulación al alza de la señalización mediada por el receptor 5 metabotrópico de glutamato (mGluR5, por sus siglas en inglés) en los astrocitos ubicados en el área S1, así como un incremento en la liberación del factor sinaptogénico trombos-ondina 1 (TSP-1, por sus siglas en inglés) desde los astrocitos tras el ligamiento parcial del nervio ciático. Estos cambios en la actividad proteica llevan a un incremento en la remodelación dendrítica de las neuronas piramidales de la región S1. La microinyección de TSP-1 en el área S1 de ratones control supuso un incremento en la tasa de remodelación de las espinas dendríticas y causó una hipersensibilidad mecánica que duró por al menos un mes, lo que sugiere que el dolor puede ser inducido por cambios funcionales y estructurales en S1 sin necesidad de alteración alguna en la médula espinal o los nervios periféricos, y que la activación de los astrocitos del área S1 juega un papel en el dolor neuropático.

Según Bak ^[10], otro estudio evidenció el desarrollo de dolor anormal inducido por la activación de los astrocitos de S1. La desinhibición del lado ipsilateral a la región S1 tras la microinyección de un antagonista del receptor GABA-A en ratones neuropáticos que padecían de dolor en imagen en espejo inducido por ligación parcial del nervio ciático. Este dolor en imagen en espejo no aparece en modelos de dolor neuropático por

ligación de nervio ciático no aparece sin desinhibición. Dicho dolor especular pudo ser bloqueado administrando fluoro-acetato, un inhibidor del ciclo de Krebs en el astrocito.

Según Bak ^[10], junto con los cambios estructurales en las espinas dendríticas post sinápticas durante el dolor neuropático, los componentes neuronales presinápticos también se ven alterados durante el dolor neuropático. La lesión del nervio lleva a un incremento en el número de botones axonales. **De forma notable, el remodelado de botones en la región cortical S1 aparece solamente en la fase de desarrollo del dolor neuropático** y se correlaciona con cambios en la morfología de las espinas. Se ha sugerido que la plasticidad en las estructuras tanto pre como post sinápticas en el desarrollo del dolor neuropático.

Según Bak ^[10], la plasticidad intrínseca es un tipo de plasticidad neuronal que también ha sido observada en el contexto del dolor neuropático. El modelo de dolor neuropático en ratones con isquemia transitoria de la médula espinal (tSCI, por sus siglas en inglés) ha mostrado alodinia mecánica bilateral y un incremento espontáneo en la actividad del ion calcio en las células piramidales del área cortical S1. Estudios electrofisiológicos han mostrado también un incremento en el número de potenciales de acción en respuesta ante inyecciones de corriente, el incremento en la tasa de disparo espontáneo de potenciales de acción y un incremento de la frecuencia del potencial excitatorio postsináptico.

Según Bak ^[10], junto con la plasticidad de las neuronas excitatorias durante el dolor neuropático, las interneuronas en el área cortical S1 han mostrado plasticidad neuronal durante el dolor neuropático, pero la dirección de dicha modulación ha sido heterogénea y dependiente del tipo neuronal. Las neuronas inhibitorias que expresan somatostatina y par-albúmina han mostrado un descenso en su actividad del ion calcio en el modelo de lesión del nervio escatimado (SNI, por sus siglas en inglés), mientras las interneuronas que expresan el polipéptido intestinal vasoactivo vieron incrementada su actividad. Estos cambios actúan sinérgicamente provocando una hiperactividad de las neuronas piramidales. Se han reportado, además, los mismos cambios en el modelo de lesión constrictiva crónica.

Según Bak ^[10], la plasticidad de las interneuronas no solo contribuye a la hiperactividad de las neuronas piramidales, si no también juega un papel crucial en la regulación de las oscilaciones neuronales. La actividad oscilatoria en banda gama cerebral

observada en los estudios electro-neuroencefalográficos esta correlacionada con las respuestas al dolor. Varios estudios en ratones con dolor neuropático inducido reportan un incremento de la potencia de las bandas alfa y gamma en el área S1 en reposo, así como un incremento en la potencia de la banda gamma como respuesta al estímulo doloroso. La inducción artificial de las oscilaciones gamma mediante el uso de técnicas opto-genéticas para la activación de las interneuronas de S1 positivas para la expresión de par-albúmina incrementa la sensibilidad nociceptiva e induce un comportamiento de evitación aversiva en el ratón. Los resultados indican que las oscilaciones gamma en S1 están altamente correlacionadas con el dolor neuropático acompañado de una regulación al alza de la potencia gamma en S1.

2.4.8.2 Neuro-plasticidad en la asta dorsal de la médula espinal

Según Gong ^[21], el dolor neuropático tiene su origen en alteraciones mal adaptativas en los circuitos neuronales que procesan la nocicepción. Gong ^[21] combinó el uso un escaneo foto estimulante con láser con registros celulares para estudiar la conectividad de los circuitos locales a las interneuronas de la lámina II durante y después de la recuperación tras la ligadura de un nervio espinal, conocida causa de dolor neuropático. Su investigación ofrece novedosos datos sobre la organización de circuitos locales en el hasta dorsal de la médula espinal y muestra la existencia de cambios recíprocos en las interneuronas excitatorias locales tanto en el pico del dolor neuropático como durante la normalización gradual de este.

Según Gong ^[21], la médula espinal es un importante eje de procesamiento de información entre el sistema nervioso periférico y el resto del sistema nervioso central. El hasta dorsal de la médula espinal está organizado a través de un patrón de proyecciones centrales correspondientes a las funcionalmente distintas fibras primarias aferentes en varias láminas. La lamina II del hasta dorsal, también llamada sustancia gelatinosa, es la primera parada de las señales transmitidas por fibras aferentes primarias de pequeño diámetro como las del tipo A δ y del tipo C, que llevan información térmica, nociva, picor e información táctil inocua.

Según Gong ^[21], las neuronas de la lámina II son consideradas interneuronas pues prácticamente todas ellas tienen axones que permanecen en la médula espinal. Las interneuronas de la lámina son en su mayoría excitatorias (>70% glutaminérgicas), aunque una pequeña proporción son inhibitorias (<30% GABAérgicas) y ambos grupos de interneuronas reciben sinapsis aferentes tanto desde niveles cerebrales elevados como

desde otras interneuronas y el sistema nervioso periférico. Por lo tanto, las interneuronas de la lámina II y sus circuitos neuronales ejercen un papel fundamental en el mantenimiento de la función sensitiva estableciendo el nivel excitatorio global y, por tanto, la transmisión eferente desde las neuronas superficiales de la asta dorsal de la médula espinal lo que sugiere que la percepción patológica del dolor está modulada tanto en la médula espinal como en áreas superiores del sistema nervioso central.

Según Gong ^[21], el dolor neuropático es habitualmente mal adaptativo, con alteraciones en los circuitos sensitivos que pueden suponer cambios plásticos que culminan en sensaciones dolorosas anormales como la hiperalgesia (percepción exacerbada del dolor) y alodinia (percepción dolorosa de estímulos inocuos).

Según Gong ^[21], un importante avance en la comprensión del dolor neuropático inducido por lesión de nervio periférico es el papel de la potencial alteración en el equilibrio excitatorio e inhibitorio de los circuitos locales de la médula espinal. El bloqueo farmacológico de la transmisión inhibitoria GABAérgica en la médula espinal revela un circuito, en condiciones normales silente, que facilita la transmisión excitatoria poli sináptica mediada por fibras A hacia las interneuronas de la lámina II y el desarrollo de alodinia. La potencial pérdida selectiva de las interneuronas GABAérgicas en la lámina II de la asta dorsal de la médula espinal puede provocar una reducción en el tono inhibitorio tras una lesión de nervio espinal, produciendo una pérdida de corrientes post sinápticas inhibitorias (IPSCs, por sus siglas en inglés) mediadas por GABA_A en las neuronas de la lámina II. Esta desinhibición puede llevar a un incremento adquirido en la excitación local que por su parte puede precipitar un incremento en la tasa de disparos de potencial de acción, y provocar en última instancia el dolor neuropático.

Según Gong ^[21], las lesiones de nervio espinal incrementan la transmisión excitatoria presináptica hacia las neuronas de la asta dorsal de la médula espinal, lo que contribuye al desarrollo de la nocicepción.

Gong ^[21], en su estudio sobre la reorganización funcional de la conectividad de los circuitos locales en la superficie de la asta dorsal de la medula espinal en estados de dolor neuropático, usa un escaneado laser con foto estimulación y registros electrofisiológicos de la célula completa para caracterizar y comparar la conectividad del circuito local de las interneuronas excitatorias de la lámina II de la médula espinal de ratones control en cortes histológicos. Posteriormente repitió el procedimiento en ratones

que fueron sometidos a ligamiento de nervio espinal y finalmente en un tercer grupo de ratones con una recuperación satisfactoria del ligamiento de nervio espinal.

Gong ^[21], consiguió mostrar cuantitativamente los cambios dinámicos provocados por la conectividad inhibitoria y excitatoria sobre las interneuronas excitatorias de la lámina II durante el inicio y tras la recuperación de estados de dolor neuropático. Los resultados demuestran que el equilibrio entre conectividad sináptica excitatoria e inhibitoria sobre las interneuronas excitatorias de la lámina II se ve alterado tras la ligadura de un nervio espinal, lo que facilita el desarrollo del dolor neuropático.

Según Gong ^[21], La lesión por ligamiento de nervio espinal no afecta de forma significativa a la excitabilidad de las interneuronas excitatorias ubicadas en la lámina II en el lado ipsilateral a la lesión o en el lado opuesto, hecho que contrasta con el gran aumento en la excitabilidad de la membrana de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal tras la sesión por ligamiento de nervio espinal. La excitabilidad intrínseca de la membrana de las interneuronas excitatorias no muestra grandes cambios tras el ligamiento de nervio espinal, sin embargo, se registra un gran aumento en la excitabilidad neuronal evocada por glutamato en el lado ipsilateral.

2.4.8.3 Plasticidad neuronal en la corteza cingulada anterior durante el dolor neuropático.

Según Bak ^[10], la corteza cingulada anterior juega un papel en las funciones cognitivas de alto nivel como la detección de errores, la toma de decisiones, el procesamiento de las emociones y el procesamiento del dolor. Las lesiones de la corteza cingulada anterior en ratas que fueron sometidas a ligación de un nervio no provocan cambios en la hipersensibilidad mecánica, pero sí un comportamiento de escape o de evitación, reflejando una alteración en el componente afectivo del dolor. Estudios recientes han extendido el papel de la corteza cingulada anterior al procesamiento del dolor. Se ha indicado que la corteza cingulada anterior influye en varias dimensiones del dolor como la anticipación o la transmisión social del dolor.

Según Bak ^[10], las neuronas piramidales ubicadas en la corteza cingulada anterior reciben la señal nociceptiva desde el tálamo y desde el área S1 o área somato-sensitiva primaria. Las proyecciones de la corteza cingulada anterior se dirigen a la materia gris periacueductal, la cual juega un papel importante en la modulación del dolor a nivel de la médula espinal a través de los circuitos inhibitorios descendentes. Se han realizado

análisis de la conectividad funcional de la corteza cingulada anterior que revelan una correlación significativa entre dicha región cortical y la materia gris periacueductal en estados de dolor. Adicionalmente, las neuronas de la corteza cingulada anterior emiten proyecciones hacia la corteza insular y la asta dorsal de la médula ayudando así a modular la transmisión sensitiva espinal de manera vertical y rápida.

Según Bak ^[10], el dolor neuropático se presenta acompañado de cambios en varias proteínas relacionadas con la plasticidad sináptica en la corteza cingulada anterior. La molécula 1 de adhesión las células neuronales (NCAM1, por sus siglas en inglés) juega un papel importante en el crecimiento de las neuritas y en la formación de las espinas. Tras la lesión nerviosa en roedores se observó un incremento en la expresión de NCAM1 el cual provocó cambios morfológicos en las espinas de las neuronas de la corteza cingulada anterior, lo que fue posteriormente demostrado mediante la supresión de la expresión de NCAM1. Dichos cambios morfológicos también se reflejaron en un incremento en la amplitud de la corriente postsináptica excitatoria en las neuronas piramidales de la corteza cingulada anterior.

2.4.8.4 Cambios en la sensibilidad a opioides en la materia gris periacueductal durante el dolor neuropático

Según Bak ^[10], la materia gris periacueductal es la región principal en la modulación endógena descendente del dolor. La vía descendente se origina en la materia gris periacueductal y se proyecta hacia la asta dorsal de la médula espinal a través del núcleo ventromedial de la médula espinal (RVM, por sus siglas en inglés) y el locus cerúleo (LC). La activación de este sistema descendente provoca efectos analgésicos mediante la inhibición de la transmisión de la señal nociceptiva ascendente en la médula espinal. Las dos principales señales son serotoninérgicas (RVM) y noradrenérgicas (LC) y son proyectadas la asta dorsal de la médula espinal.

Según Bak ^[10], estudios recientes han documentado cambios plásticos tras la lesión nerviosa en las regiones cerebrales conectadas a la materia gris periacueductal (PAG). Estos cambios están fuertemente asociados al desarrollo del dolor neuropático. Las neuronas de proyección en el sector medial de la amígdala central (CeM) hacia la materia gris periacueductal sufre cambios plásticos ante el dolor inflamatorio. Las conexiones entre la materia gris periacueductal y la corteza prefrontal medial también sufren cambios en su conectividad funcional en el dolor neuropático. Las neuronas cortico-PAG muestran una disminución significativa en su excitabilidad intrínseca en

muestras histopatológicas de ratones con dolor neuropático inducido por lesión debida a constricción crónica. Se ha podido identificar un circuito crucial para el procesamiento del dolor mediante una estrategia que combina la opto-genética y la farmacología: El circuito que conecta la amígdala basolateral, la corteza prefrontal y la materia gris periacueductal regula las conductas ante el dolor neuropático como la hipersensibilidad mecánica y térmica. El modelo de dolor neuropático de lesión de nervio escatimado produce un incremento en la entrada de señales desde la amígdala basolateral hacia las neuronas inhibitorias de la corteza prefrontal medial resultando en una reducción en la modulación analgésica a través de la inhibición de las proyecciones entre la corteza prefrontal medial y la materia gris periacueductal.

Según Bak ^[10], el receptor opioide μ (MOR) en la materia gris periacueductal contribuye a los efectos analgésicos mediados por opioides. La infusión directa de opioides a la materia gris periacueductal puede inducir efectos analgésicos suficientes. La eficacia analgésica de los opioides disminuye en el contexto del dolor neuropático, pero todavía se desconoce el mecanismo responsable de tal efecto. La plasticidad neuronal de la materia gris periacueductal tras la lesión nerviosa podría estar relacionada con la reducción de tales efectos analgésicos.

2.4.8.5 Plasticidad en la vía glutaminérgica en la materia gris periacueductal durante el dolor neuropático

Según Bak ^[10], la lesión nerviosa cambia las propiedades de los receptores del glutamato en las neuronas de la materia gris periacueductal provocando una reducción de su actividad y una disfunción de la inhibición descendente del dolor. La materia gris periacueductal mostró una actividad consistente del receptor de glutamato mGluR1/5 y del calcio en estado normal para regular la señal moduladora descendente del dolor. La ligación de nervio espinal en ratas indujo alodinia mecánica y descenso de la actividad de mGluR1/5 en las neuronas de la materia gris periacueductal. Las neuronas con proyecciones desde la materia gris periacueductal dirigidas al núcleo ventromedial de la médula espinal (RVM, por sus siglas en inglés) mostraron una disminución en la entrada de señales excitatorias tal como fue demostrado en registros electrofisiológicos de neuronas designadas retroactivamente. Una inyección única del agonista inverso de mGluR1/5 2-metil-6-(feniletinil) piridina (MPEP, por sus siglas en inglés) o del agonista inverso de mGluR1/5 BAY36-7620 en animales sanos provocó alodinia mecánica y una

reducción de la excitabilidad intrínseca de las neuronas ventro mediales de la materia gris periacueductal.

Según Bak ^[10], junto con los receptores metabotrópicos de glutamato, las propiedades de los receptores ionotrópicos del glutamato también sufren cambios en el contexto del dolor neuropático. La inyección de adyuvante completo de Freud en la pata trasera de ratones bajo dolor inflamatorio persistente provocó una regulación al alza de la subunidad NR2B en los receptores de NMDA ubicados en la materia gris periacueductal, mientras los receptores de NMDA con receptores NR2A no se vieron alterados. Los registros obtenidos por la técnica de fijación en parche de membrana (en inglés “*patch clamp*”) mostraron que las amplitudes de las corrientes postsinápticas excitatorias en miniatura (mEPSC, por sus siglas en inglés) incrementaron en la materia gris periacueductal.

Según Bak ^[10], se ha observado que la ligación de nervio espinal resulta en una regulación al alza de las subunidades NR1 y NR2B del receptor de NMDA en la materia gris periacueductal ventromedial. La regulación al alza de los receptores de NMDA tras la lesión nerviosa podría llevar a una hipofunción de los receptores AMPA, activados por glutamato a través de una redistribución subcelular. Las neuronas de ratas con dolor neuropático muestran una disminución de la frecuencia y amplitud de las corrientes excitatorias postsinápticas. La señalización mediada por la cascada adenilato ciclasa – adenosina monofosfato cíclico – proteína quinasa A (cascada AC-AMPC-PKA) en la materia gris periacueductal ventrolateral podría estar asociada con estos cambios en los receptores de glutamato. Un activador de adenilato ciclasa, la forskolina, induce una potenciación de las corrientes excitatorias postsinápticas, su acción se encuentra inhibida en la materia gris periacueductal ventrolateral de ratas con dolor neuropático inducido por ligación de nervio espinal. La inhibición de la forskolina podría contribuir a la hipofunción de la vía glutamatérgica en la materia gris periacueductal durante el dolor neuropático.

2.4.8.6 Neuro-plasticidad en la neurona no lesionada

Tran ^[32] estudia el aporte de las neuronas sensitivas no lesionadas a los cambios neuroplásticos asociados a la cronificación del dolor neuropático. Entre las neuronas aferentes primarias se incluyen varios subtipos de mecanorreceptores que codifican información táctil, nociceptores que transmiten información dolorosa, receptores

específicos para el prurito y subgrupos de neuronas que codifican combinaciones de estas modalidades.

Según Tran ^[32], los ganglios sensitivos como el ganglio de la raíz dorsal albergan los cuerpos celulares de una población heterogénea de neuronas sensitivas, cada una con una morfología pseudo unipolar cuyo axón se bifurca para inervar el tejido con su rama periférica y la médula espinal o el tronco encefálico con su rama central. Se cree que cada neurona sensitiva transmite un tipo específico de estímulo de acuerdo a una combinación de su campo de recepción, los receptores expresados en sus terminales axónicas periféricas, el diámetro de su axón, las propiedades intrínsecas de su membrana, nivel de mielinización, comunicación con glía adyacente y con otras neuronas dentro del ganglio de la raíz dorsal, de la distribución de sus terminales axónicas centrales y la comunicación entre terminales centrales y las neuronas de la médula espinal.

Según Tran ^[32], la mayoría de las fibras tipo C terminan en su correspondiente nivel medular, sin embargo, hasta un 25% de los nociceptores se extienden uno o dos segmentos medulares en dirección cefálica o caudal a su punto de entrada. Esta distribución en múltiples niveles es más pronunciada en los mecanorreceptores A β de umbral bajo (LTMR, por sus siglas en inglés) los cuales envían terminales a la lámina profunda de la asta dorsal en su respectivo nivel medular junto con ramas colaterales a varios niveles medulares de distancia. A su vez, las fibras colaterales de los LTMR tipo A β se proyectan directamente al núcleo grácil y cuneiforme en el tronco cerebral.

Según Tran ^[32], a consecuencia de la distribución en múltiples niveles medulares descrita en el párrafo anterior, un incremento en la excitabilidad o una actividad espontánea en las fibras aferentes A β pueden afectar potencialmente los circuitos del dolor en ese nivel medular, así como en un amplio rango de segmentos en la médula espinal ipsilateral y el tronco encefálico ipsilateral. La superposición de las terminales axónicas desde el ganglio de la raíz dorsal hacia niveles medulares adyacentes o incluso distantes supone un sustrato para alteraciones en otras fibras primarias aferentes y sus circuitos locales de transmisión de dolor.

2.4.8.6.1 Neuropatología de la axotomía

Según Tran ^[32], tras la axotomía, el axón dañado se hincha y posteriormente se degenera desde el lugar de la lesión hasta las terminales axónicas en un proceso conocido como degeneración Walleriana. Las vainas de mielina de las células de Schwann también

degeneran, quedando intacto tan solo su núcleo y una pequeña parte de su citoplasma. Se produce una infiltración local de macrófagos que fagocitan los restos necróticos ubicados distalmente a la lesión. Posteriormente las células de Schwann proliferan longitudinalmente a lo largo de la lámina basal preexistente y produce factores neurotróficos que promueven la regeneración axónica.

Según Tran ^[32], la regeneración axónica puede incluir, dependiendo de la naturaleza de la lesión, la brotación axónica y la formación de un neuroma constituido por una acumulación desorganizada de conos de crecimiento, terminales axónicas maduras, tejido conectivo, vasos sanguíneos y células de Schwann. Tras la axotomía este proceso puede contribuir al dolor.

Según Tran ^[32], la axotomía está acompañada de sustanciales cambios vasculares que pueden afectar a neuronas no lesionadas, a nivel de sus axones en las vainas nerviosas y a nivel de sus cuerpos celulares en el ganglio de la raíz dorsal. La lesión nerviosa induce rupturas traumáticas en los vasos de la endoneuro dentro de la vaina nerviosa, lo que se asocia a un aumento en la permeabilidad vascular y la fuga de contenido seroso hacia la endoneuro distal al sitio de la lesión.

Según Tran ^[32], a diferencia del sistema nervioso central, que cuenta con una barrera hematoencefálica, las neuronas del ganglio de la raíz dorsal no disponen de barrera con la sangre y el endotelio de sus capilares está formado por una mezcla de endotelio continuo y fenestrado con una permeabilidad similar a la de las raíces nerviosas. Los cambios vasculares en el ganglio de la raíz dorsal tras la lesión localizada incluyen hipertrofia endotelial, cambios en la expresión de marcadores moleculares en la membrana endotelial, disfunción de la adhesión celular y un incremento en la permeabilidad vascular.

Según Tran ^[32], las neuronas no lesionadas pueden verse potencialmente afectadas, sus axones pueden estar expuestos a citoquinas, quimiocinas, mediadores inflamatorios y factores neurotróficos liberados desde los axones necróticos, células inflamatorias infiltrativas, endotelio reactivo y células de Schwann proliferativas. Es particularmente relevante el efecto sobre las neuronas no lesionadas cuyos axones comparten la vaina nerviosa con la neurona lesionada, directamente adyacentes a los axones dañados.

Según Tran ^[32], adicionalmente, las citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento y otros mediadores liberados localmente pueden incorporarse al torrente sanguíneo atravesando el endotelio si este ha sido dañado, lo cual puede provocar un proceso inflamatorio. La ausencia de barrera entre el ganglio de la raíz dorsal y la sangre, acompañado por el incremento en la permeabilidad vascular podrían contribuir a una mayor entrega de estos mediadores circulatorios a las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y a la glía satélite, y así contribuir a la alteración en la excitabilidad neuronal.

2.4.8.6.2 Alteración de la expresión de marcadores moleculares en neuronas no lesionadas tras lesión neuronal

Según Tran ^[32], varias investigaciones han estudiado los cambios en la expresión *de novo* de marcadores nociceptivos por neuronas no nociceptivas tras la lesión nerviosa, un fenómeno conocido como “phenotype switching” o cambio fenotípico en idioma español. Este mecanismo podría permitir la liberación de mediadores nociceptivos por parte de neuronas no nociceptivas que en condiciones normales son activadas por estímulos mecánicos inocuos, contribuyendo por tanto al desarrollo de hipersensibilidad y alodinia.

A continuación, se describe el efecto de la lesión nerviosa en la expresión de marcadores nociceptivos en neuronas lesionadas y no lesionadas Según Tran ^[32]:

- Receptor de potencial transitorio V1: también conocido como TRPV1, es el receptor encargado de la sensibilidad a la capsaicina. Se expresa de forma típica en fibras nociceptivas tipo C de pequeño diámetro. La expresión de TRPV1 se ve incrementada en fibras tipo C del ganglio de la raíz dorsal y de manera ectópica por fibras tipo A en modelos animales de lesión nerviosa que incluyen la axotomía ciática, la transección parcial y la ligación de nervio espinal. La ablación química de las neuronas no lesionadas capaces de expresar TRPV1 en los nervios de L3 y L4 proporcionó un alivio completo de la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica tras la ligación del nervio espinal L5.
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés): es un marcador de los nociceptores peptidérgicos. Tras la ligación del nervio espinal L5 de ratas se observó un incremento de la síntesis de ARNm de CGRP de neuronas no lesionadas de L4 y una disminución de ARN de CGRP de neuronas lesionadas de L5 en comparación con sus respectivos pares contralaterales en el ganglio de la raíz

dorsal. Estudios capaces de diferenciar subgrupos neuronales ofrecen resultados divergentes, que se atribuyen a diferencias genéticas en las ratas usadas, a la diferencia entre la regulación de los niveles de ARNm y los niveles de la proteína sintetizada, y a sesgos derivados de la falta de uso de ratas control.

- Sustancia P: no se reportan cambios en la síntesis de esta sustancia en las neuronas no lesionadas tras la ligación de nervio espinal, sin embargo, si se ha documentado un incremento prolongado en sus niveles en neuronas lesionadas de gran diámetro y un breve incremento en neuronas lesionadas de pequeño diámetro. No se atribuye un papel importante a la sustancia P en el desarrollo de alodinia táctil tras la ligadura de nervio espinal en ratas.
- Neuropeptido Y: esta molécula no se expresa en el ganglio de la raíz dorsal en roedores en condiciones normales, pero se ha visto incrementada su presencia en neuronas lesionadas de gran diámetro después de una lesión nerviosa. Este incremento está inversamente relacionado con la gravedad de la hiperalgesia por calor en modelos de lesión nerviosa por constricción crónica, sugiriendo un papel protector. Estudios han identificado los efectos analgésicos del neuropeptido Y a través de los receptores NPY Y1 y Y2 en la asta dorsal de la médula espinal en el contexto del dolor neuropático (entre otros tipos de dolor). En contraste, otros estudios han demostrado que la administración intracisternal de un antagonista del receptor Y1 amortigua la alodinia tras la ligación de nervio espinal, lo que sugiere que los receptores NPY contribuyen al dolor
- Factor neurotrófico derivado del cerebro: se trata de un modulador de la plasticidad neuronal, por lo que se hipotetiza que es una sustancia pro nociceptiva. Se ha observado un incremento de los niveles tanto de ARNm de BDNF como BDNF en su forma proteica en neuronas no dañadas de diámetro pequeño y mediano, así como en neuronas dañadas usando modelos de ligamiento de nervio espinal en ratas sin capacidad de sintetizar el factor 3 de transcripción (ATF3, por sus siglas en inglés). Se cree que la actividad intensa aferente primaria permite la liberación de BDNF, lo que podría potenciar la plasticidad sináptica en la médula espinal, preparar a neuronas asociadas sinápticamente ante los efectos de transmisores como la sustancia P, o alterar localmente la actividad de los canales iónicos.
- Factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) y el receptor de neurotróficas p75 (p75NTR, por sus siglas en inglés): tras el ligamiento del nervio

espinal L5, el receptor p75NRT ve incrementada su expresión en neuronas no lesionadas de pequeño y mediano diámetro del ganglio L4 de la raíz dorsal mientras la expresión del mismo receptor disminuye en neuronas lesionadas en el mismo ganglio de la raíz dorsal. El factor de crecimiento nervioso se une al p75NRT provocando un aumento de la expresión de BDNF, TrpV1 y TrpA1 contribuyendo al desarrollo de hiperalgesia térmica por frío y por calor. La ablación de la expresión de p75NTR supone un alivio de la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica. Adicionalmente, la administración intratecal de anticuerpos anti-NGF en la cercanía del ganglio de la raíz dorsal inhibe un incremento en la producción de NGF en las células de glía satélite del ganglio de la raíz dorsal contralateral, lo que produce un alivio del dolor reflejado en el miembro contralateral.

2.4.8.6.3 Potenciales consecuencias del cambio fenotípico

Según Tran ^[32], la principal consecuencia de la adquisición “*de novo*” de un marcador nociceptivo descrito en los párrafos anteriores es la capacidad de dicha neurona para liberar un nuevo neurotransmisor. En el caso de los mecanorreceptores de umbral bajo tipo A β , la expresión “*de novo*” péptidos nociceptivos puede suponer la liberación de péptidos nociceptivos desde las terminales en la lámina profunda de la médula espinal, lo cual podría cambiar el neurotransmisor emitido en varios segmentos medulares y el núcleo grácil. El cambio fenotípico también puede alterar la sustancia liberada dentro del ganglio de la raíz dorsal y en las terminales nerviosas de neuronas sensitivas que inervan la piel.

Según Tran ^[32], es importante resaltar que el cambio fenotípico puede también alterar qué neuronas son susceptibles a tratamientos farmacológicos que usan como diana dichos receptores, neurotransmisores y vías.

2.4.8.6.4 Neurofisiología alterada de las neuronas no lesionadas tras lesión nerviosa

Según Tran ^[32], estudios iniciales dedicados a la caracterización de modelos de lesión nerviosa mostraron que los nervios no lesionados pueden tener actividad espontánea en lugares distantes a la lesión nerviosa, se trata de nervios importantes en el desarrollo de dolor evocado. La examinación de la neurofisiología aferente primaria muestra mecanismos interesantes que subyacen la excitabilidad y la actividad espontánea de neuronas no lesionadas tras lesión nerviosa.

2.4.8.6.5 Excitabilidad y actividad espontánea en fibras tipo C

Según Tran ^[32], especificando en subtipos neuronales, varios estudios han demostrado que las fibras tipo C no lesionadas tienen actividad espontánea tras la lesión nerviosa, cuya frecuencia se correlaciona a su vez con la severidad del dolor, contribuyendo a la hiperalgesia térmica evocada. Tras la ligación de nervio espinal, las neuronas no lesionadas elevan sus niveles de las proteínas Nav1.7 y Nav1.8 así como de sus ARNm correspondientes lo cual se sospecha puede contribuir a la actividad espontánea. Se ha descrito una reducción en la expresión de la proteína Nav1.7 y su ARNm correspondiente en neuronas no lesionadas. **Tras la ligación del nervio espinal L6 en un modelo con monos, las fibras tipo C, tanto lesionadas como no lesionadas, mostraron un incremento de su actividad espontánea junto con un incremento de su sensibilidad a los estímulos α -adrenérgicos.**

2.4.8.6.6 Excitabilidad y actividad espontánea en fibras tipo A

Según Tran ^[32], los registros de fibras aisladas en nervios periféricos en ratas tras la ligación del nervio espinal L5 y L6 demostraron una disminución en el umbral mecánico en fibras no lesionadas tipo C y A δ , lo que puede ser causa del aumento en la sensibilidad mecánica en dichos animales.

2.4.8.6.7 Mielinización y velocidad de conducción

Según Tran ^[32], la transmisión nerviosa de información sensorial también requiere la adecuada mielinización de las fibras. La desmielinización inducida de nervios completos o aquella que afecta selectivamente a las fibras tipo A pueden provocar dolor.

Según Tran ^[32], mientras la evidencia de desmielinización no es usualmente perceptible en modelos quirúrgicos de lesión nerviosa, se debe tener en cuenta que la desmielinización se examina usualmente sin tener en cuenta el subtipo de fibra o si esta afecta a fibras lesionadas o no.

2.4.8.6.8 Consecuencias de la alteración neurofisiológica

Según Tran ^[32], las neuronas en estado de hiper excitabilidad pueden mostrar respuestas mayores de las esperadas a estímulos de poca intensidad, potencialmente contribuyendo a respuestas conductuales propias de la hipersensibilidad. La actividad espontánea en ausencia de estímulo, fenómeno conocido también como descarga ectópica, puede contribuir al dolor ya establecido de tal forma que la descarga espontánea en los nociceptores contribuye al dolor espontáneo que persiste en la ausencia de estímulo

específico. **La descarga ectópica en el ganglio de la raíz dorsal es un factor primario en el desarrollo de alodinia táctil tras la ligación de nervio espinal en ratas más, que la descarga en el lugar de la lesión e en los axones intactos ubicados en el nervio.**

2.4.8.8.6.9 Plasticidad dentro del ganglio de la raíz dorsal

Según Tran ^[32], la comunicación intercelular entre las neuronas del ganglio de la raíz dorsal incluye neurotransmisión y acoplamiento eléctrico a través de uniones tipo “gap” entre neuronas y células de glía satélite.

Según Tran ^[32], se ha observado un incremento en el acoplamiento eléctrico mediado por uniones tipo “gap” entre neuronas hiper excitables y células de glía satélite tras la axotomía. Del mismo modo, existe un acoplamiento glía-glía que tiene efecto en el dolor neuropático asociado a la administración de quimioterapia. Una hipótesis emergente propone que los cambios en la excitación neuronal activan a la glía circundante y causan que estas liberen citoquinas y otras moléculas de señalización capaces de contribuir al dolor. Estos estudios muestran una heterogeneidad en el patrón de acople que incluye un subtipo de mecano receptores A β de umbral bajo y nociceptores capaces de expresar al receptor de potencial transitorio V1 también conocido como TRPV1, sin embargo, todavía no se conoce con certeza si este acople incluye a neuronas lesionadas, neuronas no lesionadas o si se trata de una mezcla entre ambas poblaciones neuronales.

Según Tran ^[32], otros cambios inducidos por lesión incluyen la formación de estructuras en anillo que contienen células de glía satélite, procesos neuronales positivos para IB4, macrófagos y axones positivos para tiro-sin hidroxilasa (TH) que se extienden desde los nervios simpáticos. Estas estructuras anulares se ubican predominantemente en fibras neuronales de gran diámetro tipo A.

Según Tran ^[32], en conjunto, estas investigaciones proponen que la comunicación intra gangliónica es un clave contribuyente en el dolor neuropático. Todavía se desconoce si el conjunto de las neuronas no lesionadas ubicadas un ganglio de la raíz dorsal exhibe cambios distintos en comparación con el conjunto de neuronas que si han sufrido ese daño y en comparación con neuronas no lesionadas ubicadas en ganglios de la raíz dorsal de distinto segmento espinal o el ganglio ubicado contra lateralmente al mismo nivel.

2.4.8.7 Microglía y dolor neuropático

Según Ward ^[33], la microglía es un tipo celular de glía localizado en el sistema nervioso central donde ejerce la función de macrófagos residentes. Recientes

investigaciones evidencian su función activa en la señalización neuronal. Una de las teorías que actualmente se usan para explicar dicha función es la de la “sinapsis cuatripartita”, según la cual una sinapsis no se forma por la interacción de tan solo dos neuronas, si no también bajo la modulación de dos tipos de células de glía: los astrocitos y la microglía. Esta modulación no solo afecta a la función de la sinapsis alterando su excitabilidad, también lo hace en su estructura alterando el número de sinapsis y de neuronas en el circuito.

Según Ward ^[33], el remodelado estructural de la microglía contribuye al desarrollo de estados neurodegenerativos, patologías psiquiátricas y a la cronificación del dolor tras la lesión neuronal.

Según Ward ^[33], en la sinapsis, existe una correlación entre el contacto de la microglía y la densidad de las espinas dendríticas, lo que sugiere la existencia de una función de podado dendrítico. Experimentos en ratones con poblaciones reducidas de microglía muestran una mayor densidad y conectividad de las espinas dendríticas, así como una mayor cantidad de sinapsis inmaduras lo que sugiere que la microglía poda preferentemente sinapsis inmaduras. Es importante recalcar que el papel de la microglía en el podado sináptico no es estrictamente necesario ya que se ha demostrado la posibilidad de retracción sináptica en neuronas axotomizadas en ausencia de proliferación de microglía.

Según Ward ^[33], la señalización dependiente de actividad neuronal podría modular el podado. La inhibición de la señalización mediante calcio iónico nuclear en neuronas espinales en modelos de dolor inflamatorio previene el mantenimiento de la hipersensibilidad mecánica y previene la reducción de los niveles de factor de complemento 1q, factor que produce tras su aplicación una reducción en el número y densidad de las espinas dendríticas, así como una reducción de la hipersensibilidad mecánica. Este hecho sugiere que un incremento en la actividad neuronal reduce la expresión del factor de complemento 1q y a su vez reduce el podado y por lo tanto favorece la precipitación de la hiper excitabilidad mal adaptativa.

Según Ward ^[33], otro mecanismo sugerido de podado es la escisión de moléculas de adhesión trans sinápticas y de proteínas de andamiaje. Los cambios en los niveles de proteínas sinápticas observados en el podado sináptico podrían explicarse por la fagocitosis de las terminales presinápticas, aunque se conoce también que las proteasas

están implicadas en el remodelado sináptico puesto que la inhibición de las metaloproteinasas eleva los niveles de los marcadores glutamatérgicos y adicionalmente la activación local de caspasa-3 elimina las espinas dendríticas a nivel local sin inducir apoptosis, lo que sugiere que la proteólisis es suficiente para el podado.

Según Ward ^[33], la señalización mediante citoquinas como el factor de necrosis tumoral o la interleucina 6 también puede contribuir a la remodelación sináptica mediante mecanismos todavía no definidos. En concreto, la sobreexpresión de interleucina 6 inducida por adenovirus altera los niveles de marcadores sinápticos. Esta sobreexpresión provoca efectos recíprocos en sinapsis excitatorias e inhibitorias lo cual puede ser clave para estados patológicos caracterizados por hiper excitabilidad como el dolor neuropático.

Según Ward ^[33], la microglía también facilita la sinaptogénesis, manteniendo un papel de guía en la maduración de nuevas sinapsis mientras facilita el podado de sinapsis inactivas. La formación de sinapsis esta mediada por factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés), molécula en cuya ausencia se evidencia un descenso de la formación de espinas dendríticas. Otros mecanismos sinaptogénicos implica la secreción de moléculas de interleucina 10 por parte de la microglía.

Según Ward ^[33], la secreción de neurotrofinas, aun de forma no específica, es capaz de promover la sinaptogénesis facilitando la expresión diferencial de receptores, lo cual permite la selección específica de subconjuntos neuronales por parte de la microglía.

Según Ward ^[33], la microglía podría inducir la sinaptogénesis mediante contacto directo. Existe evidencia de ello en medio *in vitro*, dicho contacto puede elevar los niveles de calcio iónico a nivel local y promover la polimerización de actina para la formación de filopodios, el primer paso en la sinaptogénesis. A pesar de la baja proporción de contactos inductores de filopodios, y pese a la evidencia de formación de filopodios sin necesidad de intervención de microglía, existe un déficit claro en la formación de filopodios en tejidos en los que la microglía ha sido abolida.

Figura 1. Factores sinaptogénicos humorales y celulares. Fuente: elaboración propia con base en la referencia ³³

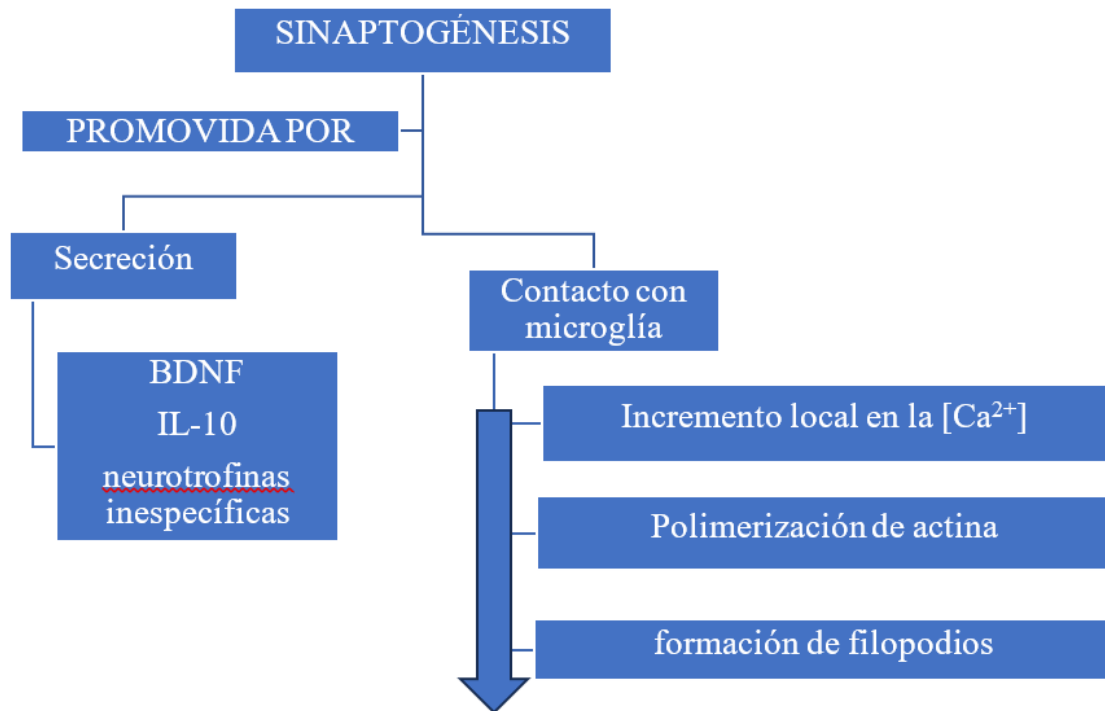


Tabla 2. Lista de moléculas que promueven la neurogénesis. Fuente: elaboración propia con base en la referencia ³³

Lista de moléculas de señalización que promueven la neurogénesis
<ul style="list-style-type: none"> • Citoquinas inflamatorias • Factor de crecimiento vascular endotelial • Factor 2 de crecimiento de fibroblastos

Según Ward ^[33], existe evidencia que demuestra la noción de que la microglía regula la neurogénesis a través de citoquinas inflamatorias. En el hipocampo, la microglía puede eliminar el exceso de neuronas recién formadas por medio de la fagocitosis de tal forma que tan solo un número de células seleccionadas llegue a madurar e integrarse en el circuito neuronal. Estas mismas neuronas pueden, en medios *in vitro*, promover la neurogénesis mediante la secreción de factores pro neurogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial o el factor 2 de crecimiento de fibroblastos.

2.4.8.7.1 Microglía y dolor neuropático

Según Ward ^[33], la proliferación de microglía ameboide es un fenómeno conocido como micro gliosis. Se ha demostrado la presencia de este fenómeno en modelos de dolor neuropático en regiones somatotópicas específicas del hasta dorsal, la corteza cingulada anterior y en la corteza frontal.

Según Ward ^[33], se ha demostrado un papel activo de la microglía ameboide en la patogénesis del dolor neuropático a través de métodos farmacológicos y genéticos que, mediante la inhibición de la función micro glial como la administración intratecal de minociclina evidencia una consecuente prevención de la nocicepción propia del dolor neuropático. Sin embargo. Es importante, además el poder dirigir la inhibición de la microglía a determinados fenotipos celulares.

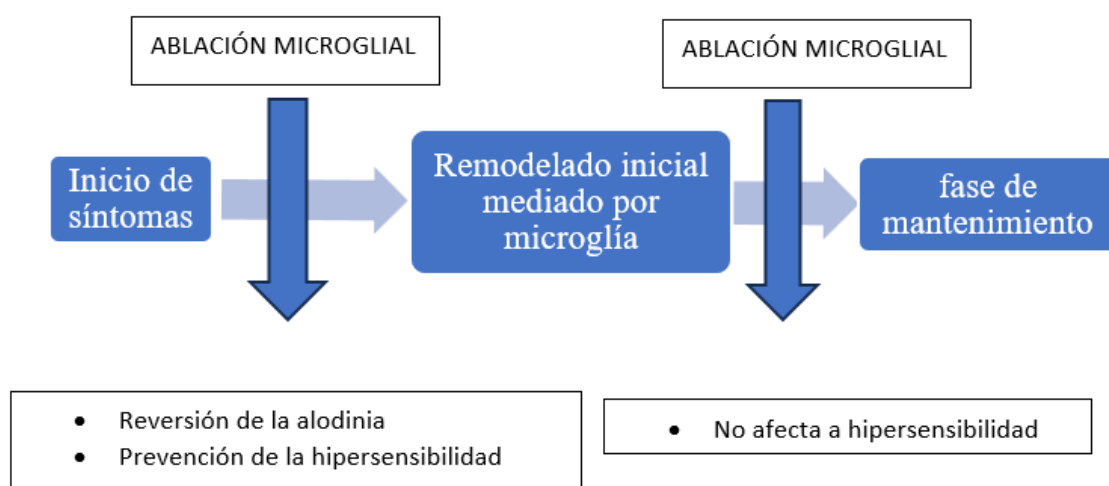
Según Ward ^[33], el uso de métodos genéticos ha revelado una variedad de moléculas y vías que intervienen en la biología del dolor neuropático como por ejemplo el gen CX3CR1, y los genes que expresan la catepsina S y los receptores purinérgicos P2X4R Y P2Y12R. La ablación de dichos genes en modelos de dolor neuropático en roedores ha demostrado que se requiere tanto de la CX3CR1 como del P2Y12 para la micro gliosis y la subsecuente expresión del fenotipo micro glial presente en el dolor neuropático. Asimismo, se ha demostrado la existencia de hipersensibilidad mecánica en ratones en los que se ha abolido la expresión del receptor P2X4, lo cual resulta llamativo pues dicho receptor tiene un papel fundamental en la expresión micro glial de factor neurotrófico derivado del cerebro. Sin embargo, solo se ha podido demostrar la capacidad de iniciar hiperalgesia en modelos de roedores sin el receptor P2X4 y no así el mantenimiento de la hiperalgesia lo cual concuerda con la hipótesis que atribuye a la respuesta inflamatoria el cambio inicial en el umbral del dolor, tras lo cual es la remodelación estructural la responsable del mantenimiento de este.

Tabla 3. Principales características de los receptores implicados en la patogénesis del dolor. Fuente: elaboración propia con base en la referencia ³³

	CX3CR1	P2X4R	P2Y12R
Necesario para la micro gliosis	SÍ		SÍ
Fundamental para la expresión de BDNF micro glial		sí	
Hipersensibilidad mecánica a su abolición		sí	
Inicio de hiperalgesia a su abolición		sí	

Según Ward ^[33], experimentos en modelos de dolor neuropático en ratones han demostrado que la ablación microglial temprana es capaz de prevenir el desarrollo de hipersensibilidad mientras la ablación tardía tiene poco efecto en la hipersensibilidad lo que sugiere que la microglía actúa en el inicio de la hipersensibilidad y no en su mantenimiento. Otra hipótesis deducible de estos experimentos propone la existencia de una remodelada inicial mediado por microglía que precipita una cascada de retroalimentación positiva intra neuronal capaz de iniciar la hiperalgesia para a continuación mantener este fenómeno sin necesidad de un estímulo microglial posterior. Según Ward ^[33], la inhibición temprana de la microglía tras el inicio de los síntomas de dolor neuropático en modelos roedores es capaz de revertir la alodinia, presuntivamente de forma previa al remodelado estructural en las neuronas. Aunque los mecanismos implicados en la reversión de la alodinia todavía no se conocen por completo, la inhibición de las citoquinas durante la fase de mantenimiento no afecta a la excitabilidad neuronal ni es capaz de prevenir la perduración del dolor.

Figura 2: Efecto de la ablación microglial durante las fases de la cronificación del dolor neuropático. Fuente: elaboración propia con base en la referencia ³³.



2.4.8.7.2 Microglía y cambios estructurales del sistema nervioso somato-sensitivo

Según Ward ^[33], el papel de la microglía en las alteraciones estructurales en la asta dorsal y el hipocampo ha sido estudiado en modelos de dolor neuropático en ratones y demuestran un control recíproco en la densidad de espinas dendríticas en sendas regiones,

con un incremento en la asta dorsal y una disminución en el hipocampo, acompañados de una mayor concentración de factor neurotrófico derivado del cerebro en la asta dorsal en comparación con el hipocampo. En ratones sometidos a ablación del receptor 1 del factor de necrosis tumoral no se observan disminución en la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro ni alteraciones en la densidad de las espinas tras la lesión neuronal, hecho que ha sido corroborado mediante la administración de minociclina y la ablación genética de microglía. Todos estos modelos han resultado en la prevención de la alodinia mecánica tras la lesión neuronal lo que sugiere que las alteraciones estructurales en la densidad de espinas mencionadas en el presente párrafo son necesarias para el desarrollo sintomatológico del dolor neuropático.

Según Ward ^[33], **tanto el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) como las citoquinas inflamatorias tienen un papel en la patogénesis del dolor neuropático.** Los modelos en ratas recién nacidas, las cuales presentan un perfil de citoquinas más antiinflamatorias que el de las ratas adultas tras la lesión neuronal, no muestran fenotipos de dolor neuropático, lo cual indica la importancia del balance pro y antiinflamatorio de las citoquinas en la patogénesis del dolor neuropático. El análisis transcriptómico de la microglía humana muestra un aumento de la señalización proinflamatoria con la edad, hecho que se correlaciona con el aumento de la prevalencia de dolor neuropático en pacientes ancianos. A su vez, se ha demostrado que la microglía en pacientes ancianos ejerce una respuesta más sostenida ante la lesión neuronal en comparación con pacientes jóvenes, lo cual podría facilitar el desarrollo de dolor neuropático en ancianos.

2.4.8.7.3 El remodelado estructural mantiene el dolor neuropático

Según Ward ^[33], se han propuesto varios mecanismos para vincular las alteraciones estructurales en el circuito neuronal con el fenotipo del dolor neuropático.

2.4.8.7.3.1 Pérdida de inhibición

Según Ward ^[33], la ablación genética de determinadas interneuronas espinales resulta en la aparición espontánea de alodinia mecánica. Resulta importante mencionar la Inhibición GABAérgica y glicinérgica dos vías en el desarrollo de alodinia: una vía polisináptica A β mediante neuronas proteincinasa gamma positivas (PKC γ^+) y una vía directa a través de células verticales. La muerte de las neuronas moduladoras de cualquiera de estas dos vías puede ser la causa subyacente de la aparición de alodinia en el dolor neuropático.

2.4.8.7.3.2 Brotes ectópicos

Según Ward ^[33], la alodinia está causada probablemente por una sutil remodelación sináptica entre circuitos propios del tacto ligero y de circuitos nociceptivos. brotes nociceptivos inducidos por denervación pueden precipitar hiperalgesia extraterritorial y alodinia.

2.4.8.7.3.3 Remodelado de espinas dendríticas

Según Ward ^[33], el estudio de imágenes obtenidas mediante resonancia magnética de la ínsula, la corteza cingulada anterior y la corteza motora prefrontal de pacientes con dolor crónico revelan en ellas un engrosamiento que puede revertir tras la resolución quirúrgica del dolor.

2.4.8.7.3.4 Mecanismos propuestos para el esculpido micro glial de la vía del dolor

Según Ward ^[33], contrariamente al concepto clásico de remodelado sináptico, según el cual este se ve restringido al periodo prenatal, el daño tisular en la médula espinal induce la expresión de genes activos en el desarrollo del sistema nervioso central.

2.4.8.7.3.5 Control recíproco de supervivencia neuronal excitatoria e inhibitoria

Según Ward ^[33], existen varios mecanismos mediante los que la microglía puede mediar en la apoptosis neuronal como la producción de especies reactivas de oxígeno, citoquinas proinflamatorias o la inducción de astrocitos reactivos. Asimismo, se ha demostrado en modelos de dolor neuropático en roedores que la secreción de factor de necrosis tumoral alfa por parte de la microglía afecta a los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual modula la supervivencia neuronal.

Según Ward ^[33], la producción de especies reactivas de oxígeno se correlaciona con la función inhibitoria neuronal en la médula espinal, aunque se desconoce con certeza si la secreción de estas sustancias está involucrada en el remodelado neuronal en el contexto del dolor neuropático.

Según Ward ^[33], las citoquinas proinflamatorias pueden tener efectos neurotóxicos a través de ligandos como el ligando de Fas y el ligando inductor de apoptosis relacionado a factor de necrosis tumoral alfa (TRAIL, por sus siglas en inglés). La actividad neurotóxica de la microglía debe ser compensada mediante factores antiinflamatorios para prevenir la apoptosis excesiva.

Según Ward ^[33], las neurotrofinas liberadas por la microglía median la pérdida de selectiva de neuronas inhibitorias mientras se conservan las neuronas excitatorias, lo cual conduce a la supervivencia y a la brotación neuronal. Esta especificidad en el mecanismo de supervivencia neuronal se debe a la expresión diferencial de receptores neurotróficos.

Según Ward ^[33], los efectos simultáneos y opuestos de toxicidad y regeneración han sido descritos en la médula espinal tras estímulos inflamatorios, sin embargo, se requiere su estudio en modelos de dolor neuropático.

2.4.8.7.3.6 Podado de sinapsis inhibitorias

Según Ward ^[33], la reducción de los marcadores sinápticos tras la lesión nerviosa puede ser consecuencia de apoptosis o del podado de sinapsis inhibitorias. Es probable que ambos procesos ocurran simultáneamente, sin embargo, es importante desambiguar sendos mecanismos. La especificidad de los mecanismos de podado sináptico produce un estado pro excitatorio característico del dolor neuropático y todavía se desconoce el mecanismo por el cual la microglía discrimina entre sinapsis inhibitorias y excitatorias.

2.4.8.7.3.7 Remodelado estructural de las neuronas excitatorias

Según Ward ^[33], la secreción de citoquinas por parte de la microglía en modelos de dolor neuropático remodela las dendritas en la médula espinal y el hipocampo. Adicionalmente, **la microglía secreta metaloproteinasas, factor del complemento C1q y glutamato durante el dolor neuropático, sustancias capaces de remodelar la estructura de las neuronas excitatorias.** Las células de microglía y las neuronas pueden expresar moléculas de adhesión como integrinas y neuroliginas, las cuales pueden interactuar de manera directa con la sinaptogénesis y la formación de ramificaciones. En modelos de dolor neuropático se ve incrementada la colocalización de neuroliginas y de la proteína 95 de densidad postsináptica (PSD-95 por sus siglas en inglés) lo que sugiere un rol en la sinaptogénesis y se correlaciona con la aparición de hipersensibilidad mecánica. Se cree que el remodelado tanto en neuronas específicas de la nocicepción como en otras neuronas de proyección de la asta dorsal.

Según Ward ^[33], la microglía remodela la matriz extracelular en las cercanías de la sinapsis. Recientes estudios transcriptómicos en modelos animales de dolor neuropático sugieren que la interacción entre la matriz extracelular y la sinapsis juega un papel en el remodelado del circuito neuronal.

Según Ward ^[33], el remodelado estructural neuronal varía en función del fenotipo adquirido por la microglía, así mismo cada fenotipo de microglía ejerce dicho efecto a través de un mecanismo distinto. Fenotipos proinflamatorios de microglía secretan glutamato y proteasas mientras fenotipos tróficos secretan factores neurotróficos y citoquinas antiinflamatorias. Ambos fenotipos de microglía pueden remodelar el circuito neuronal, en términos generales los fenotipos tróficos promueven la resolución de los síntomas y los fenotipos proinflamatorios promueven su mantenimiento.

2.4.8.7.3.8 Brotación ectópica

Según Ward ^[33], existe la posibilidad de una brotación en las fibras aferentes primarias hacia neuronas no lesionadas adyacentes en la asta dorsal. Se ha comprobado la extensión de la reacción de la microglía ante el daño neuronal más allá de los límites correspondientes al territorio de la fibra lesionada.

2.4.8.7.4 Neurogénesis e integración de circuitos

Según Ward ^[33], se ha identificado neurogénesis inducida por mecano sensación en la asta dorsal dando lugar a consolidación y diferenciación hacia circuitos espinales maduros, lo que abre la puerta a la posibilidad de que el estímulo ocasionado por el dolor neuropático pueda afectar de la misma forma a la neurogénesis en la médula espinal para promover un estado de hiper excitabilidad. Este modelo podría explicar la presencia de sinapsis glicinérgicas inmaduras observadas en modelos de dolor neuropático, lo que contradice la evidencia demostrada por modelos en ratones. Esta discrepancia podría deberse al origen de la secreción del BDNF, que puede derivar tanto de la microglía como de las fibras primarias aferentes, tal vez mediante diferentes cinéticas de producción capaces de permitir efectos distintos como la diferenciación directa de neuronas inmaduras en circuitos espinales o el remodelado estructural con efecto inhibitorio.

2.4.8.7.5 Remodelado del circuito supra espinal

Según Ward ^[33], se ha demostrado que la microglía modula la actividad supra espinal en modelos de dolor neuropático a través de sus efectos en la liberación de dopamina en el área tegmental ventral y en la modulación de la actividad de la materia gris periacueductal.

2.4.8.8 Los astrocitos

Según Ji ^[34], los astrocitos conforman entre un 20 y un 40% de todas las células de glía en el sistema nervioso central (SNC), históricamente, el consenso científico ha asumido que el papel de este tipo de células se limitaba a proveer de apoyo estructural y nutricional a las neuronas, sin embargo, hoy se conocen varios procesos neuronales en los que los astrocitos juegan un papel importante. A diferencia de otros tipos celulares en el SNC como la microglía y los oligodendrocitos, los astrocitos se unen físicamente los unos a los otros a través de uniones tipo “*gap*” gracias a complejos proteínicos capaces de conectar el citosol de dos células adyacentes para permitir el libre intercambio de iones y otros componentes citosólicos de pequeño tamaño. Los astrocitos también se distinguen de otras células gliales de SNC por su expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP, por sus siglas en inglés) la cual está presente en todas sus principales ramificaciones y procesos y cambia de forma dinámica durante su transición hacia estados reactivos tras daño o lesión tisular. Es importante señalar que cada astrocito ocupa un territorio no superpuesto o dominio dentro del SNC. A pesar de su importancia, esta organización territorial todavía no se comprende por completo y parece ser perturbada durante la transición de los astrocitos a su estado reactivo. De manera adicional, una cualidad discerniente de los astrocitos es su extenso contacto con los vasos sanguíneos cerebrales, lo que les permite modular el flujo sanguíneo durante la activación neuronal.

Según Ji ^[34], los astrocitos también tienen contactos extensos con las sinapsis interneuronales, un único astrocito cortical del cerebro de un roedor puede cubrir ciento cuarenta mil sinapsis, contactar con entre cuatro y seis somas neuronales y entre trescientas y seiscientas dendritas. Es importante mencionar que los astrocitos varían significativamente en tamaño y complejidad morfológica según la especie. El cerebro humano contiene varios subtipos de astrocitos que no están presentes en roedores.

Según Ji ^[34], el diámetro de un astrocito cortical humano es dos veces más grande que su contraparte en el roedor, además pueden proyectar hasta diez veces más procesos primarios. Un único astrocito humano puede hacer contacto con hasta dos millones de sinapsis. Existe evidencia que sugiere que el aumento en la complejidad morfológica de los astrocitos emergente en la filogenia de los primates podría ser un factor facilitador en el aumento de sus capacidades cognitivas.

Según Ji ^[34], existe abundante evidencia que sugiere que los astrocitos son los principales reguladores en los estados patológicos del SNC, incluyendo las enfermedades

neurodegenerativas, neuropsiquiátricas, del neurodesarrollo y en gliomas. En estos estados, los astrocitos dirigen la patogénesis en parte a través de la regulación de la neuroinflamación.

Según Ji ^[34], el dolor crónico tiene diversas etiologías y emerge del resultado de cambios sinápticos dependientes de actividad que llevan a la sensibilización del circuito neuronal del dolor. Esta sensibilización está caracterizada por un incremento en la transmisión excitatoria sináptica y una pérdida de transmisión sináptica inhibitoria en los circuitos del dolor del SNC (sensibilización central). Existe un consenso que considera que la neuro inflamación, mediada por astrocitos, es un mecanismo clave subyacente en el mantenimiento crónico del dolor.

Ji ^[34], en su revisión, se enfoca en los principales avances en nuestro conocimiento del papel de los astrocitos en la patogénesis del dolor neuropático, un padecimiento crónico en el que el papel de la glía ha sido extensamente investigado. Ji subraya la literatura que atribuye a los astrocitos un papel clave en la modulación del dolor en condiciones homeostáticas, es decir, en ausencia de patología y discute evidencia reciente que apoya la noción de que la neuro inflamación mediada por astrocitos dirige el desarrollo de dolor neuropático. Ji recalca sobre las importantes diferencias en los distintos papeles de la microglía y los astrocitos en la inducción y el mantenimiento del dolor neuropático crónico y describe como la comunicación entre astrocitos, neuronas y microglía promueve la patogénesis del dolor en mamíferos. Discute sobre la intersección de las vías del dolor y el prurito y describe el papel emergente de los astrocitos en la patogénesis del prurito crónico y finaliza su revisión proponiendo estrategias terapéuticas novedosas dirigidas a la astrogliopatía en el tratamiento del dolor crónico y sus comorbilidades.

2.4.8.8.1 Astrocitos en condiciones homeostáticas

Según Ji ^[34], en ausencia de patología, los astrocitos proveen de apoyo metabólico a las neuronas y contribuyen con el mantenimiento de los niveles fisiológicos extracelulares de iones potasio, glutamato y agua. Los astrocitos conectan los unos con los otros por medio de uniones intercelulares tipo “*gap*” gracias a hemicanales que comunican directamente las células vecinas, lo que permite a los astrocitos propagar “olas” de calcio y a contribuir a la liberación de varias moléculas de señalización celular a distancia. Los astrocitos también conforman una barrera estructural alrededor de las sinapsis, aislándolas así del “derrame” de glutamato mientras provee de apoyo

metabólico. Adicionalmente, su íntimo contacto con las sinapsis permite a los astrocitos regular el ambiente químico e iónico local intersticial durante el desarrollo y la transmisión. Los astrocitos juegan un papel importante en la formación, maduración, eliminación y mantenimiento de las sinapsis.

Según Ji ^[34], se ha propuesto que los procesos astrocíticos son componentes activos de las sinapsis, intercambiando señales con las terminales pre y postsinápticas para modular o moldear la transmisión sináptica. Existe evidencia que indica que la señalización intracelular de ion calcio dependiente de glutamato en los astrocitos lleva a una liberación de gliotransmisores que señalizan a neuronas cercanas (gliotransmisión), lo que sirvió como base para la teoría de la sinapsis tripartita. Posteriormente, sin embargo, se demostró que la sinapsis tripartita tal y como estaba concebida solo existe de manera transitoria en el cerebro en desarrollo.

Según Ji ^[34], estudios en ratones han mostrado que los astrocitos regulan a la baja la expresión de receptores de glutamato durante el desarrollo y en cerebros adultos no son capaces de liberar calcio iónico desde los almacenes intracelulares al ser expuestos a glutamato. En su lugar, incrementos globales coordinados de los niveles de ion calcio en astrocitos ubicados en toda la extensión cerebral en respuesta a sobresaltos sonoros o bocanadas de aire lo que sugiere que los astrocitos contribuyen a la respuesta general del cerebro y no a la actividad sináptica de un circuito específico.

Según Ji ^[34], incrementos similares en la concentración de ion calcio intracelular evocadas por locomoción son inhibidas por antagonistas del receptor adrenérgico α_1 , lo que sugiere una correlación con la excitación del cerebro entero. Notablemente, los astrocitos pueden modular la actividad de la red a través de la recaptación activa de potasio extracelular, un ion determinante en el potencial de membrana en reposo y en la excitabilidad de las neuronas.

2.4.8.8.2 Astrocitos en la modulación del dolor

Según Ji ^[34], existe una creciente evidencia que sostiene que los astrocitos ubicados en la asta dorsal de la médula espinal inhiben la señalización del dolor bajo condiciones fisiológicas en animales silvestres. El ATP derivado de los astrocitos es hidrolizado en el espacio extracelular para producir adenosina, la cual suprime la nocicepción a través de la activación de los receptores A1 expresados en las neuronas sensitivas.

Según Ji ^[34], se ha registrado una reducción en el umbral del dolor mecánico en ratones en los que la gliotransmisión fue atenuada experimentalmente, lo que sugiere que la gliotransmisión podría modular los niveles basales de la nocicepción mecánica e inhibir el dolor bajo condiciones fisiológicas normales.

Según Ji ^[34], los astrocitos de la médula espinal también producen interferón tipo 1 (IFN-1), una citoquina antiinflamatoria que inhibe la transmisión nociceptiva en la médula espinal mediante su unión a receptores de IFN-1 ubicados en la terminal presináptica de la neurona aferente primaria en la asta dorsal de la médula espinal.

Según Ji ^[34], la conexina 43 (CX43), es la proteína predominante de las uniones tipo “*gap*” que media en la comunicación intracelular entre astrocitos espinales, astrocitos de ratones y células gliales satélite. La regulación a la baja de CX43 resultó en alodinia en animales sanos a través de la regulación al alza de la interleucina IL-6. Colectivamente, estos estudios apoyan la idea de que los astrocitos modulan la respuesta al dolor en condiciones no patológicas.

2.4.8.8.3 Astrocitos espinales en el dolor patogénico

Según Ji ^[34], existe evidencia que señala el papel de los astrocitos en la patogénesis del dolor, en especial el dolor neuropático resultado de lesión nerviosa. Se ha registrado una correlación entre la hipertrofia de los astrocitos en la asta dorsal de la médula espinal y la hipersensibilidad al dolor tras la lesión nerviosa periférica en ratas y ratones. Según Ji ^[34], adicionalmente, se ha reportado la astrogliosis, en la asta dorsal de la médula espinal tras una variedad de lesiones que llevaron a dolor crónico. La astrogliosis es una respuesta reactiva de los astrocitos caracterizada por cambios morfológicos, moleculares y funcionales. Por ejemplo, se puede inducir una astrogliosis robusta en roedores mediante trauma nervioso, lesión en la médula espinal, exposición crónica a opioides, inyección intra plantar o intraarticular con adyuvante completo de Freud (CFA), cáncer óseo o de piel, quimioterapia y neuropatía inducida por VIH.

Según Ji ^[34], a pesar de la limitación que supone la disponibilidad de tejidos, el análisis *post mortem* de la médula espinal ha demostrado la activación de los astrocitos de la asta dorsal de la médula espinal en pacientes positivos para el VIH y pacientes con síndrome de dolor complejo regional de larga duración.

Según Ji ^[34], en modelos animales de dolor neuropático, la temporalidad de la astrogliosis con una inducción temprana y un mantenimiento excepcionalmente

prolongado apunta a la existencia de un papel para la astrogliosis para la transición de dolor agudo a crónico y para la fase de mantenimiento. En ratas, la regulación al alza de GFAP se mantiene durante nueve meses tras la lesión a la médula espinal, tiempo tras el cual las reacciones de otros tipos celulares como la microglía, han cesado.

Según Ji ^[34], se ha mostrado que las interferencias en la astrogliosis pueden afectar o modular el dolor neuropático. La inhibición de la creciente proliferación de astrocitos espinales observada en la asta dorsal de la médula espinal del roedor tras la lesión nerviosa reduce el dolor neuropático. Otros estudios han mostrado que la inhibición de la expresión de GFAP y de la astrogliosis tras la lesión nerviosa está correlacionado con una reducción en conductas de dolor neuropático. Los ratones sin GFAP exhibieron estados neuropáticos con inicio similar, pero con menor duración tras la lesión nerviosa en comparación con ratones control capaces de expresar GFAP.

Según Ji ^[34], la supresión intratecal de la sobreexpresión de GFAP con oligonucleótidos anti sentido en ratones con lesión nerviosa también redujo las conductas asociadas al dolor neuropático. El GFAP también se expresa en las células gliales periféricas implicadas en la regulación del dolor como las células gliales satélite en el ganglio de la raíz dorsal y en las células de Schwann en el nervio ciático, por lo que la base celular de este efecto analgésico resulta ambigua.

Según Ji ^[34], la inhibición espinal de la señalización mediada por el del transductor y activador de la señalización 3 (STAT3, por sus siglas en inglés), la cual dirige la proliferación de los astrocitos tras la lesión nerviosa, reduce el número de astrocitos que proliferan con una correspondiente recuperación del dolor neuropático.

Según Ji ^[34], una segunda línea de evidencia asocia a los astrocitos con el dolor. Se ha demostrado mediante estudios de ganancia de función, que los mediadores espinales derivados de los astrocitos son suficientes para producir hipersensibilidad al dolor, se ha demostrado que la expresión transgénica de la citoquina proinflamatoria factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) por parte de los astrocitos incrementan la alodinia mecánica en modelos de dolor neuropático en ratones. Además, se ha reportado un incremento de la hiperalgesia en ratones con una sobreexpresión inducida del ligando de quimiocinas 2 (CCL2, por sus siglas en inglés) en sus astrocitos. La inyección intratecal de astrocitos tratados con TNF evoca una alodinia mecánica persistente en ratones a través de un mecanismo que implica la liberación de CCL2,

demostrando que la transferencia adoptiva de astrocitos activados es suficiente para inducir síntomas de dolor.

Según Ji ^[34], una tercera y crucial línea de evidencia que asocia a los astrocitos con el dolor surge de la manipulación directa de la actividad de los astrocitos usando técnicas farmacológicas y opto-genéticas. Se han podido atenuar las conductas de dolor mediante el uso de toxinas de astrocitos, inhibidores metabólicos que son recogidos de manera preferente por los astrocitos, en modelos de dolor agudo y crónico lo cual establece un vínculo entre los astrocitos y la inducción y mantenimiento del dolor neuropático.

Según Ji ^[34], un estudio reciente ha demostrado que la estimulación transitoria opto-genética de los astrocitos espinales podría producir alodinia mecánica en ratas sanas tan pronto como una hora tras la estimulación, indicando que la activación de los astrocitos es suficiente para la inducción del dolor.

2.4.8.8.4 Astrocitos versus microglía en el dolor

Según Ji ^[34], existen diferencias importantes entre la micro gliosis y la astrogliosis espinal en el contexto de dolor. Mientras que los astrocitos contribuyen a casi todos los tipos de dolor persistentes, la microglía parece regular solamente ciertos tipos de dolor. Mientras la lesión nerviosa resulta en la activación de tanto microglía como astrocitos, el dolor neuropático periférico inducido por quimioterapia en ratas está asociada a una importante astrogliosis, pero escasa o nula micro gliosis. En la asta dorsal de la médula espinal de pacientes infectados por VIH el dolor crónico se asocia con marcadores de astrogliosis, pero no de micro gliosis. En algunas condiciones como en modelos de dolor neuropático por cáncer de hueso en roedores existen informes ambiguos respecto a la existencia de micro gliosis mientras que la astrogliosis no se disputa.

Según Ji ^[34], la inhibición de las vías de señalización intracelular de la microglía como la vía de la proteinquinasa activada por el mitógeno p38 (MAPK, por sus siglas en inglés) reduce los síntomas del dolor neuropático en ratones tras trauma el nervioso, pero no tras la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Existen importantes diferencias según el sexo en la implicación de la microglía y los astrocitos en el dolor crónico. Los inhibidores dirigidos preferencialmente a los astrocitos reducen el dolor neuropático tanto en varones como hembras, mientras los inhibidores de microglía solo

atenúan el dolor neuropático en ratones varones en modelos de dolor inflamatorio y en modelos de dolor neuropático.

Según Ji ^[34], la temporalidad y la duración de la gliosis posterior a la lesión nerviosa también difiere entre microglía y los astrocitos. A pesar de la naturaleza variable de la precisión cronológica según el modelo de lesión y el individuo, la activación microglial precede y cesa normalmente antes que la activación de los astrocitos. Tras la lesión de nervio periférico en ratones la microglía espinal prolifera rápidamente y es sometida a cambios morfológicos, llegando a niveles máximos en la tercera semana posterior a la lesión. Esta reacción es transitoria y auto limitada, volviendo a los niveles basales en tres semanas. En contraste, la astrogliosis es evidente una semana tras la lesión nerviosa y persiste por varios meses.

Según Ji ^[34], el uso de inhibidores específicos para astrocitos ha sido útil en la atenuación del dolor neuropático en sus fases temprana y tardía, mientras los inhibidores de microglía son efectivos principalmente en la fase temprana, lo que correlaciona bien con la cinética de la activación. Por esta razón se ha propuesto que la microglía y los astrocitos juegan papeles distintos en la inducción, mantenimiento y resolución del dolor crónico, contribuyendo la micro gliosis a su inicio y los astrocitos activados a sus etapas posteriores. Este modelo generalizado de la patogénesis del dolor neuropático ha demostrado ser, a grandes rasgos, correcta.

2.4.8.9 MicroARN (miARN)

2.4.8.9.1 Biogénesis del miRNA

Según López-González ^[26], aproximadamente la mitad de los genes que codifican miRNA se ubican en espacios inter génicos y son regulado por sus propios promotores. En torno al 40% de los genes de miARN se encuentran en intrones y el 10% restante está localizado en terminales de exones. A consecuencia de ello, la expresión de la mitad de los genes de miARN dependen de la regulación de su gen huésped.

Según López-González ^[26], los genes de miARN se encuentran comúnmente agrupados, y la distancia inter génica puede variar entre 0.1 y 50 kilo bases, por lo que los miARN del mismo grupo suelen compartir el mismo patrón de expresión.

Según López-González ^[26], los miARN son transcritos a miARN primario (pri-miARN) por la ARN polimerasa II y la ARN polimerasa III. Este pri-miARN tiene una estructura de tallo-bucle, y es escindida por la endonucleasa ribonucleasa III *produciendo*

un tallo-bucle de entre 60 y 70 nucleótidos denominado premiARN que puede ser transportado del núcleo al citoplasma gracias a las proteínas Ran-GTP y Exportina-5. Una vez en el citoplasma, la endonucleasa ribonucleasa III Dicer escinde los pares terminales y el bucle del premiARN siendo el producto una doble cadena de ARN, del cual tan solo una cadena será incorporada al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC, por sus siglas en inglés).

2.4.8.9.2 Modo de acción del miARN

Según López-González ^[26], el mecanismo por el cual el miARN inhibe la expresión genética está basado en la hibridación entre la secuencia de miARN y secuencias específicas de regiones no traducidas (UTR, por sus siglas en inglés) del ARN mensajero (mARN). La secuencia de nucleótidos del ARN mensajero a las que se une el miARN se denomina elemento de reconocimiento de miARN (MRE, por sus siglas en inglés).

Según López-González ^[26], los miARN son particularmente abundantes en el sistema nervioso central, y tanto su producción como su actividad están reguladas por la actividad neuronal, de la cual depende la biogénesis del miARN.

2.4.8.9.3 El miARN y los mecanismos de dolor crónico.

Según López-González ^[26], la participación del miARN en el desarrollo del dolor se pudo comprobar en el año 2010, suprimiendo la enzima Dicer en las neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal, lo que consiguió abolir la producción de miARN en las neuronas nociceptores y provocando una atenuación del dolor.

2.4.8.9.2.1 Sensibilización periférica y central

Según Malcangio ^[25], el daño tisular en los nervios periféricos provoca sensibilización neuronal y reacciones inflamatorias locales a través de la acumulación de macrófagos y la producción de citoquinas y quimiocinas. A consecuencia de ello el endotelio vascular se activa lo que puede alterar a la transducción sensitiva de las neuronas nociceptivas originando un patrón recurrente de su actividad. A este mecanismo de sensibilización se le conoce como sensibilización periférica.

Según Malcangio ^[25], la lesión de los nervios periféricos resulta, también, en un incremento remoto de la transmisión de impulsos nerviosos en la médula espinal, este efecto se denomina sensibilización central.

Según Malcangio ^[25], la excesiva descarga señales eléctricas en la médula espinal causa un aumento significativo en la activación de las células inmunes, en concreto de la microglía, lo que desemboca en la neuro inflamación. La atenuación de la activación de la microglía se correlaciona una menor actividad nociceptiva en modelos de dolor crónico.

2.5 Prevención y tratamiento actual del dolor neuropático a nivel internacional

Finnerup ^[19], en su metaanálisis realiza una serie de recomendaciones basadas en evidencia sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático crónico. Señala los siguientes tratamientos:

- Antidepresivos: señala al antidepresivo tricíclico amitriptilina y a los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina duloxetine y venlafaxina.
- Antiepilépticos: señala la pregabalina y gabapentina.
- Opioides: señala al tramadol, al tapentadol, la oxicodona y la morfina.
- Cannabinoides oros mucosos: Señala al Sativex
- Otros: lidocaína tópica, toxina botulínica tipo A, caspaicina

Cavalli ^[20], señala las alternativas no farmacológicas, entre las que incluye la estimulación magnética transcraneal, la estimulación transcraneal con corriente directa y la estimulación espinal magnética.

2.5.1 El estado actual de la farmacoterapia para el tratamiento del dolor neuropático. Ventajas y desventajas

Según Shinu ^[9], la evidencia actual indica que las opciones de tratamiento no farmacológico pueden ser razonable para para eliminar o reducir la necesidad de medicamentos potencialmente dañinos e incrementar la eficacia de los analgésicos. La primera línea de tratamiento farmacológico en el manejo del dolor neuropático incluye los antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina), que, a pesar de ser la primera opción para el tratamiento del dolor neuropático, puede inducir deterioro cognitivo o estados de confusión, alteración de la marcha y caídas especialmente en pacientes de edad muy avanzada en riesgo por suicidio o muerte por sobredosis accidental. Es más adecuado evitar este tipo de drogas en pacientes que sufren de enfermedad cardiovascular pues el uso de antidepresivos tricíclicos puede provocar una reducción en el flujo sanguíneo a la

sangre, y se asocian a una alta vulnerabilidad a padecer paros cardiacos repentinos. Los fármacos aprobados por la “*Food and Drug Administration*” estadounidense (FDA, por sus siglas en inglés) cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRIs, por sus siglas en inglés) como la duloxetina y la venlafaxina se usan para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica, la fibromialgia y la lumbalgia, pero tienen efectos secundarios potenciales. A pesar de ello, muchos facultativos no prescriben venlafaxina debido a que se asocia al desarrollo de síndrome de abstinencia. La gabapentina y la pregabalina son otros fármacos de primera línea utilizados en el manejo de la neuropatía periférica inducida por diabetes y neuralgia post herpética. La gabapentina fue aprobada para el tratamiento de la neuralgia post herpética debido a su alta afinidad hacia la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje, lo que provoca una disminución en el flujo de calcio hacia la neurona y otros neurotransmisores sucesivamente. La gabapentina es, sin embargo, ineficaz en el tratamiento de la neuropatía dolorosa inducida por quimioterapia. Los efectos adversos más comunes tras la administración de gabapentina son el vértigo, la hipersomnia, el edema periférico la obesidad y la xerostomía.

Según Shynu ^[9], las opciones terapéuticas de segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático incluyen agentes tópicos como la lidocaína, la capsaicina y el tramadol (un opioide débil que también actúa como SNRI). Los parches de lidocaína al 5% han sido probados en el tratamiento del dolor neuropático periférico especialmente en neuralgia post herpética sin embargo su potencial terapéutico fue modesto en comparación con el placebo. Los efectos secundarios del uso de lidocaína en parches se limitan a las regiones donde el parche ha sido aplicado e incluyen irritación de la piel.

Según Shynu ^[9], la capsaicina es un modulador del TRPV1, su administración en forma de parches al 8% ha demostrado una eficacia sostenida de aproximadamente 3 meses en neuropatías tanto diabéticas como no diabéticas. Su absorción sistémica es mínima y entre sus efectos adversos se incluyen reacciones transitorias en la piel como dolor, picor o enrojecimiento. A pesar de que existe la posibilidad de repetir el tratamiento tras los 3 meses, no existen datos sobre los posibles efectos a largo plazo en las fibras nerviosas.

Según Shynu ^[9], los agonistas opioides débiles como el tramadol tienen una eficacia probada en el tratamiento de pacientes con dolor neuropático. Este fármaco posee

un riesgo inferior de abuso en comparación con otros opioides más fuertes, pero puede provocar somnolencia y confusión en pacientes adultos.

Según Shinu ^[9], los tratamientos de tercera línea incluyen los opioides fuertes como la morfina y la oxiconona, los cuales son moderadamente eficaces en el tratamiento del dolor por neuropatía periférica. Existe, sin embargo, un temor hacia los fármacos opioides que parece haber incrementado entre la población general debido a su potencial de abuso y el riesgo de desarrollo de adicción que ha provocado una reducción en su uso dentro del contexto médico. La administración subcutánea de toxina botulínica tipo A ha sido recomendada también como terapia de tercera línea o como opción final en casos refractarios. La aplicación de toxina botulínica es dolorosa y existe limitada evidencia de efectos secundarios.

Según Shinu ^[9], existe, además, una plétora de moléculas y compuestos sobre los que se está investigando. Los flavonoides son uno de dichos compuestos y tienen un perfil preclínico seguro. Estos Fito constituyentes tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes conocidos y están siendo utilizadas en la búsqueda de una cura para el dolor neuropático. Los flavonoides son hoy en día muy populares dada su mínima toxicidad en el sistema nervioso central tal como se muestra en modelos animales de dolor. Asimismo, se ha demostrado que los flavonoides no poseen únicamente efectos analgésicos mediante la prevención de la síntesis de la enzima COX-2 pero además reducen los efectos secundarios provocados por los antiinflamatorios no esteroideos. A pesar de que este metabolito ha mostrado un gran potencial para el alivio efectivo del dolor, los estudios están, por el momento, en fases preclínicas y carecen de suficiente evidencia clínica para evidenciar sus efectos terapéuticos.

2.5.2 Métodos intervencionistas como una opción terapéutica efectiva para el tratamiento del dolor neuropático.

Según Shinu ^[9], las opciones terapéuticas disponibles son insuficientes para el manejo del dolor neuropático crónico y los pacientes desarrollan, con el tiempo, resistencia y tolerancia a sus tratamientos. Es por lo tanto necesaria la investigación en abordajes intervencionistas.

Según Shinu ^[9], los tratamientos intervencionistas incluyen los bloqueos nerviosos, las cirugías para la administración precisa y dirigida de fármacos o la modulación neural específica.

Según Shinu ^[9], las técnicas intervencionistas clínicas (aquellas que hoy en día están siendo utilizadas para el manejo del dolor en pacientes humanos en contexto clínico) que incluyen la estimulación de la médula espinal, la aplicación local de esteroides, los bloqueos neurales, la estimulación transcraneal o epidural, la estimulación cerebral profunda, la estimulación eléctrica y percutánea del nervio y procedimientos de neuroablación. La segunda categoría de tratamientos intervencionistas es incluye los que todavía se encuentran es fase preclínica y aquellos usados en estudios sobre animales, estos incluyen las técnicas de opto/quimio genética, terapia génica y terapias dirigidas a los canales iónicos.

2.5.2.1 Estimulación de la médula espinal.

Según Shinu ^[9], en base a la teoría de la compuerta del dolor, la estimulación de las fibras grandes tipo A β con señales eléctricas de baja intensidad se utiliza en la modulación de señales dolorosas conducidas por fibras no mielinizadas tipo C. La estimulación de la médula espinal es una técnica bien establecida entre los métodos de neuro modulación. Esta actúa sobre los nervios alterando su actividad dirigiendo un estímulo eléctrico en la zona diana. La teoría de la compuerta sobre la cual está fundamentada hipotetiza sobre el concepto de mecanismo intrínseco de control del dolor. Para la terapia de estimulación de médula espinal se colocan electrodos en el espacio epidural de la médula cubriendo las columnas dorsales que inervan la región dolorosa. Un generador de pulsos conectado a los electrodos envía una corriente eléctrica que genera una señal no nociceptiva a través de las fibras A β que enmascara la señal nociceptiva transportadas por las fibras tipo A δ y tipo C. La estimulación de la médula espinal puede así provocar efectos tanto inhibitorios como estimulantes sobre las señales dolorosas y los impulsos nerviosos respectivamente.

Según Shinu ^[9], la atenuación del dolor neuropático mediante estimulación de médula espinal supone la inhibición de la señal nociceptiva transportada por fibras levemente mielinizadas o sin mielina como las fibras tipo A δ y tipo C interrumpiendo la transmisión de la señal. Los mecanismos neuroquímicos suponen la liberación de varios neurotransmisores implicados en la atenuación del dolor como lo son GABA, la serotonina, la acetilcolina y la norepinefrina. Durante el proceso de estimulación de la médula espinal, los neurotransmisores pueden estimular los receptores del circuito espinal GABAérgico localizados en las interneuronas GABAérgicas de la asta dorsal de la

médula espinal, contribuyendo al efecto analgésico de la estimulación de la médula espinal.

Según Shinu ^[9], la relativa seguridad de la estimulación de la médula espinal, junto con su buena relación costo-efectividad y reversibilidad hacen de esta una estrategia atractiva para el tratamiento del dolor neuropático crónico refractario. Existen, en la literatura, revisiones sistemáticas, series de casos y estudios aleatorizados que ofrecen evidencia sobre la eficacia de la terapia mixta (estimulación de medula espinal en conjunto con tratamiento farmacológico) sostenida a largo plazo. Dos ensayos clínicos han registrado un mayor alivio del dolor y una mejora en la calidad de vida en pacientes con neuropatía diabética dolorosa en comparación con controles. De manera adicional, las guías terapéuticas europeas ofrecen una recomendación débil para el uso de estimulación de la médula espinal en combinación con tratamiento farmacológico en el tratamiento del dolor neuropático, especialmente en el dolor neuropático diabético.

Según Shinu ^[9], la estimulación de la médula espinal se puede usar como un sustituto efectivo de terapias locales no quirúrgicas en el tratamiento del dolor neuropático. La estimulación de la médula espinal es, sin embargo, difícil de implementar por que requiere la implantación de electrodos en contacto directo con la médula espinal y requiere, además, la implantación de otros dispositivos eléctricos lo que supone a necesidad de una intervención quirúrgica, y por lo tanto implica riesgos considerables como lo es el riesgo de infección (4.5% de prevalencia) y dolor en el lugar donde se ubica el generador (prevalencia de 12%). Otros riesgos son el potencial daño en el nervio, sangrado, daño a la médula espinal por lesión directa o por compresión indirecta (hematoma epidural) y la punción de la epidural. El uso de técnicas apropiadas de asepsia, los chequeos frecuentes y la retroalimentación entre profesionales puede minimizar este tipo de complicaciones. Otro tipo de riesgos son aquellos asociados a falla en la función de los dispositivos eléctricos como desconexiones, migración, ruptura de electrodos, todos los cuales conllevan un riesgo de necesidad de reintervención.

Según Shinu ^[9], la estimulación de la médula espinal podría ser una opción revolucionaria en el tratamiento de dolor neuropático crónico. Tiene la capacidad de minimizar el dolor crónico y mejorar la calidad de vida de pacientes con ciática, aracnoiditis y lesiones de la médula espinal. Se ha conseguido desarrollar innovadoras mejoras en la técnica de estimulación de médula espinal con electrodos inalámbricos y baterías subcutáneas con un gran potencial en el tratamiento de pacientes pediátricos.

Según Shinu ^[9], se han reportado casos en los que la estimulación de la médula espinal ha ejercido un efecto positivo en regiones corticales del cerebro, en especial aquellas regiones encargadas de regular la motivación y las emociones, lo cual toma especial relevancia al ser la depresión y el estrés dos importantes comorbilidades del dolor neuropático crónico.

Según Shinu ^[9], el éxito de la estimulación de la médula espinal depende en parte en la adecuada selección de individuos en base a sus fenotipos sensitivos, sus rasgos psicológicos, su reducida modulación condicionada del dolor y elevada sensibilización central.

Según Shinu ^[9], los mecanismos bioquímicos y neurofisiológicos implicados en la terapia de estimulación medular son conocidos tan solo de forma parcial, Los estudios preclínicos del uso de dicha terapia en pacientes con dolor neuropático han explorado solamente los mecanismos terapéuticos a niveles medular y supra espinal, necesitándose investigación adicional para mejorar su efectividad, ya que la prevalencia de falla terapéutica es de aproximadamente un 30%.

2.5.2.2 Inyección de esteroides y bloqueo neural.

Según Shinu ^[9], la inyección de esteroides a nivel peri neural aporta eficazmente un alivio transitorio del dolor neuropático, especialmente en aquellos casos en los que la neuropatía periférica ocasionados por compresión y por trauma. Se ha demostrado un alivio del dolor neuropático tras el bloqueo de nervio periférico con metilprednisolona, gracias a una reducción en la cantidad de descargas neuronales. Se ha demostrado que el bloqueo con metilprednisolona posee una efectividad notablemente mayor al proporcionado por la administración de lidocaína. La administración epidural de esteroides ha demostrado, en metaanálisis y en revisiones sistemáticas un alivio moderado inmediato del dolor, sin embargo, no se pudo demostrar una reducción en el riesgo de necesidad de intervención quirúrgica. La incertidumbre en la localización de la lesión neuronal y la precisión son las principales limitaciones de la inyección de esteroides y el bloqueo neuronal. Adicionalmente, se ha reportado el bloqueo de ganglio simpático en el manejo del síndrome de dolor regional complejo, aunque todavía no se ha probado beneficio de su uso a largo plazo.

2.5.2.3 Estimulación transcraneal y epidural

Según Shinu ^[9], la estimulación magnética transcraneal (TMS, por sus siglas en inglés), es un método de estimulación mediante un campo magnético de tejidos neuronales como la corteza cerebral, la raíz del nervio espinal, y nervios tanto craneales como periféricos. El principio físico en el que se fundamenta la TMS es la inducción electromagnética. Se coloca un resorte no conductor sobre el cráneo y a través de este corren breves pulsos magnéticos que estimulan las neuronas. La TMS puede dar un único pulso o múltiples pulsos repetitivos a varias frecuencias en distintas regiones del cráneo. La literatura indica que la aplicación repetitiva de inducción electromagnética de 10 Hz de frecuencia en la región motora del cerebro ofrece un efecto analgésico en pacientes con dolor neuropático crónico. Este efecto analgésico podría atribuirse a una liberación de dopamina procedente del cuerpo estriado hacia la corteza motora, sin embargo, esto todavía es una hipótesis.

Según Shinu ^[9], existen dos métodos para el condicionamiento de la TMS repetitiva (rTMS). El primero es una rTMS de corta duración con estimulación de baja intensidad, pero alta frecuencia y se denomina estimulación con “*Theta-burst*” mientras el segundo método consiste en la aplicación directa de corriente débilmente negativa o corriente constantemente positiva en el cráneo para inducir cambios en los impulsos cerebrales. En un estudio reciente se ha demostrado que cuatro sesiones de rTMS continua pueden aliviar el dolor neuropático central refractario por tres semanas mediante la aplicación de inducción electromagnética de 20 hz en la corteza motora primaria. La TMS puede ser una alternativa eficaz en el tratamiento del dolor neuropático. Algunos hallazgos de la TMS podrían ser útiles para el diagnóstico precoz y para la determinación de un pronóstico en varias otras enfermedades como la esclerosis múltiple, la paresia psicógena, la espondilosis cervical, etc. La rTMS está contraindicada en pacientes con electrodos cerebrales profundos, clips de aneurismas, implantes cocleares, marcapasos cardiacos e historia de epilepsia.

Según Shinu ^[9], similarmente, la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS, por sus siglas en inglés) y la estimulación epidural de la corteza motora (EMCS, por sus siglas en inglés) han sido propuestas para el manejo de casos refractarios de dolor. Se ha demostrado el efecto terapéutico de la tDCS en varias neuropatías periféricas, un metaanálisis ha atribuido una efectividad (definida como un alivio del dolor mayor al 40%) a la EMCS en un 60-65% de los pacientes. De forma general, la EMCS requiere la

implantación precisa de un electrodo estimulador en la corteza motora. Las guías europeas otorgan una recomendación débil para el uso de tDCS en el tratamiento del dolor neuropático periférico y para el rTMS y el EMCS en el tratamiento del dolor neuropático crónico refractario.

2.5.2.4 Estimulación cerebral profunda

Según Shinnu ^[9], la estimulación intracraneal a largo plazo para el manejo del dolor neuropático se mantiene en debate. La estimulación intracraneal profunda (DBS, por sus siglas en inglés) dirigida a múltiples regiones cerebrales como la corteza motora, el núcleo accumbens, el tálamo sensitivo, la cápsula interna, la sustancia gris periacueductal o periventricular, el septo, la corteza cingulada anterior y el hipotálamo posterior ha sido evaluada en su potencial para controlar la sensación dolorosa. El “U.K. National Institute for Health and Care Excellence” (NICE, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de DBS en pacientes con dolor refractario, sin embargo, existe evidencia reciente de riesgos significativos en el tratamiento con DBS incluyendo infección en el sitio quirúrgico, ruptura del dispositivo y convulsiones intraoperatorias. Las guías europeas no aportan recomendaciones para el uso de DBS.

2.5.2.5 Terapia de neuro modulación percutánea

Según Shinnu ^[9], la terapia de neuro modulación percutánea (PENS, por sus siglas en inglés) es una innovadora técnica mínimamente invasiva utilizada como terapia intervencionista para reducir la hipersensibilidad al dolor. La PENS es una terapia electroanalgésica que combina la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y métodos de electroacupuntura mediante la colocación de sondas desechables similares a agujas de acupuntura de forma percutánea en los tejidos blandos o en el músculo ubicado debajo de la piel para la estimulación de los nervios sensitivos periféricos que inervan la región en la que se localiza el dolor neuropático. Se trata de una buena opción en pacientes en los que no se ha podido conseguir un alivio del dolor mediante la estimulación nerviosa eléctrica transcraneal o el electroacupuntura debido a limitaciones de la conducción eléctrica. El término terapia de neuro modulación percutánea ilustra el fundamento neurofisiológico de este tipo de analgesia. El plan terapéutico consiste en aproximadamente 10 sesiones semanales o bisemanales de treinta minutos.

Según Shinnu ^[9], a pesar de que todavía se desconoce el mecanismo exacto de la analgesia inducida por PENS, se hipotetiza que la estimulación eléctrica bloquea la transmisión de las señales nociceptivas y libera endorfinas y serotonina en el sistema

nervioso central. También se ha registrado una gran efectividad en el uso de PENS en el manejo del dolor a corto plazo, habiendo una gran mejora en la calidad de vida de los pacientes incluyendo un mejor estado de ánimo, funcionalidad y calidad de sueño. Esta técnica no es un sustituto del tratamiento convencional del dolor neuropático si no una terapia complementaria que pretende la disminución en las dosis necesarias de tratamiento farmacológico.

2.5.2.6 Procedimientos neuro ablativos y estimulación del ganglio de la raíz dorsal y del nervio periférico o del campo del nervio

Según Shinu ^[9], la estimulación subcutánea del campo del nervio periférico externo a la médula espinal (por ejemplo, el ganglio de la raíz dorsal y los nervios periféricos) ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de varias formas de dolor neuropático crónico, incluyendo la neuralgia post herpética y la neuralgia occipital. Un estudio prospectivo de cohortes reportó que la estimulación del ganglio de la raíz dorsal redujo el dolor en un 56% en pacientes con dolor neuropático crónico, teniendo un 60% de los participantes una reducción de su dolor de por lo menos un 50%. Estos hallazgos preliminares están siendo todavía evaluados en estudios clínicos. Los procedimientos neuro ablativos como la radiofrecuencia por pulsos (PRF, por sus siglas en inglés) consiste en la aplicación de un campo eléctrico o estallidos de calor dirigidas al área afectada sin causar daño permanente en los nervios.

Según Shinu ^[9], la crio neuro ablación es una novedosa terapia alternativa para el manejo del dolor. Es una técnica que no provoca daño permanente en las estructuras neuronales lo que permite la recuperación sin riesgo de desarrollo de neuritis debido a ineficacia del procedimiento. Existe evidencia que asocia el tratamiento con crio ablación a mejores resultados en comparación a la ablación por radiofrecuencia.

Según Shinu ^[9], las técnicas más novedosas tienden a buscar una reducción en los efectos adversos como la disestesia, la neuralgia de rebote o la pérdida sensorial junto con una mejora sintomática y duradera. Recientemente la ablación por radiofrecuencia de pulso a baja temperatura o la tecnología de coblación (del inglés “*coblation*”, o “*cold ablation*”) ha sido valorada por su efectividad en el tratamiento del dolor neuropático. Este tratamiento utiliza radiofrecuencia para excitar los electrolitos en un medio salino y por lo tanto conductor de la electricidad mediante plasma energizado se generan radicales que provocan la disolución del tejido a 40-70 °C. La coblación podría suprimir la estimulación del ganglio de la raíz dorsal para degradar la señal ectópica errónea al

sistema nervioso central, lo cual podría ser un probable mecanismo de acción en el alivio del dolor neuropático.

Según Shinu ^[9], la crioneurolisis es una técnica infrutilizada que consiste en la congelación de los nervios para prevenir la conducción de la señal nervios. Ha sido suplementada en su modalidad guiada por ultrasonido. Un estudio reciente ha evaluado la eficacia de la crio ablación percutánea en pacientes con dolor neuropático periférico refractario exhibiendo reducciones estadísticamente significativas en los cuestionarios de dolor pre y post operatorio sin mostrar complicaciones mayores asociadas al procedimiento.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)

La presente es una revisión bibliográfica de alcance descriptivo. De acuerdo con Parreño [23], un estudio básico es aquel que está fundamentado en la información recolectada previamente y cuyos resultados no son aplicados de manera inmediata.

Sampieri [24] estipula que en los estudios descriptivos el investigador recoge datos referentes a diferentes variables de un fenómeno y sus componentes con el propósito de caracterizarlo y someterlo a un análisis.

3.2 fuentes de información

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica se hizo uso de información proveniente de artículos científicos. Los artículos científicos se encontraron a través de la base de datos PUBMED, donde se buscaron artículos relacionados con la cronificación del dolor neuropático, su fisiopatología y posibles dianas terapéuticas.

Para facilitar la búsqueda de información en las bases de datos usadas, se ha hecho uso de operadores booleanos tales como AND, OR y NOT, los cuales permiten una recolección de información ágil y específica.

3.3 criterios de búsqueda

Tabla 4 Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo

Objetivo	Descriptores	Motores de Búsqueda	Periodo de estudio	idioma
Identificar los mecanismos anatomofuncionales y fisiopatológicos afectados en el desarrollo del dolor neuropático crónico.	Neuro inflamación	PUBMED	2017-2023	Inglés
	Células de Glía			
	Alteraciones en la membrana neuronal			
	Alteraciones según localización anatómica			
Vías neuronales ajenas a la vía nociceptiva				

Señalar en el efecto del micro RNA (miRNA) en la modulación de la expresión de genes que contribuyen al proceso de plasticidad mal adaptativa	Micro ARN	PUBMED	2017-2022	Inglés y español
---	-----------	--------	-----------	------------------

Fuente: elaboración propia, 2023.

3.4 criterios de inclusión y exclusión

Se incluyen artículos que aborden la neuro inflamación, la función inmune de las células de glía y de la inmunidad humoral, las alteraciones en la neurona de la asta dorsal, en la región CA3 del hipocampo, en el ganglio de la raíz dorsal, en la corteza somatosensorial, en la materia gris periacueductal, y en los ganglios basales. Adicionalmente se incluyen artículos sobre la función del Micro ARN en la cronificación del dolor neuropático. Se incluyen artículos sobre los fenómenos neuroplásticos en el dolor neuropático.

Se excluyen artículos que aborden el papel de células gliales no microgliales o astrocíticas, y las alteraciones en la corteza cerebral ajenas a la corteza somatosensorial

3.5 análisis de la información

En la búsqueda de información se obtuvieron 162 artículos publicados entre los años 2017 y 2023 en los idiomas inglés y español. Se excluyeron artículos que no trataran sobre el dolor neuropático así como aquellos que aborden las alteraciones epigenéticas, el papel de la ciclina dependiente de quinasa 5, los receptores P2X, el neuropéptido Y, la quimiocina derivada de queratinocitos (CXCL1) y las alteraciones en la corteza cerebral ajenas a la corteza somatosensorial logrando así un total de 34 Estos fueron usados por ser recientes y por sus contenidos ya que están relacionados con la neuro inflamación, la función inmune de las células de glía y de la inmunidad humoral, las alteraciones en la neurona de la asta dorsal, en la región CA3 del hipocampo, en el ganglio de la raíz dorsal,

en la corteza somatosensorial, en la materia gris periacueductal, y en los ganglios basales. Adicionalmente se incluyen artículos sobre la función del Micro ARN en la cronificación del dolor neuropático.

3.6 clasificación de la información según niveles de evidencia

Tabla 5 Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	porcentaje
1				
2				
3				
4				
5	Revisión bibliográfica	7	7	100%
Total				

Fuente: elaboración propia, 2023.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 Respuesta del sistema inmune ante la lesión nerviosa periférica

Según Malcangio ^[25], la activación endotelial resultado de la lesión nerviosa tras la administración de quimioterapia resulta en el reclutamiento monocitos/macrófagos con expresión del receptor 1 de citoquina CX3C (CX₃CR₁), que sensibilizan a las neuronas nociceptivas a través de la liberación de especies reactivas de oxígeno las cuales activan a su vez a los canales de potencial de receptor transitorio anquirina 1 (TRPA1, por sus siglas en inglés) para evocar una respuesta de dolor.

Según Malcangio ^[25], en el ganglio de la raíz dorsal, la señalización entre células inmunes y neuronas tras la lesión nerviosa tiene lugar gracias a la liberación de vesículas al medio extracelular por parte de las neuronas, las cuales son recibidas por macrófagos cercanos. Estas vesículas entregan varios determinantes, entre ellos microARN, capaces de provocar alteraciones a largo plazo en los macrófagos que intervienen en los mecanismos del dolor.

Según Malcangio ^[25], la transferencia de la molécula de microARN miR-21 desde las neuronas a los macrófagos provoca la polarización de estas últimas células hacia un fenotipo proinflamatorio o pronociceptivo. **La supresión de la expresión del miR-21 en las neuronas sensitivas previene tanto el desarrollo de alodinia neuropática como el reclutamiento de macrófagos en el ganglio de la raíz dorsal.**

4.1.1 Microglía y dolor neuropático

Según Malcangio ^[25], se ha demostrado que, tras la lesión neuronal, la microglía ubicada en la asta dorsal ipsilateral a la lesión expresa *de novo* el purinoreceptor P₂X₄ que, tras ser activado por trifosfato de adenosina (ATP), libera factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés). El BDNF actúa en el receptor de tropomiosina quinasa B (TrkB) en las neuronas de la asta dorsal, provocando una reducción a la baja en los transportadores iónicos potasio-cloruro y, consecuentemente, un incremento en la concentración intracelular de cloruro que resta efectividad a la inhibición GABAérgica de las neuronas de la lámina superficial, ya que la activación de los receptores ionotrópicos para GABA resulta en una fuga aniónica hacia el espacio extracelular. El efecto final de esta sucesión de eventos es un aumento en la transmisión nociceptiva.

Según Malcangio ^[25], **la modulación de la vía P₂X₄ – BDNF mediante la estimulación de la actividad del transportador KCC2 y el bloqueo del receptor**

purinérgico P₂X₄ con un anticuerpo monoclonal de penetración central o mediante su administración intratecal ha demostrado efectos anti nociceptivos significativos en modelos de dolor neuropático.

Según Malcangio ^[25], las terminales nerviosas de las neuronas sensitivas se comunican con la microglía a través de la liberación del factor 1 estimulante de colonias (CSF1), el cual es expresado *de novo* en las neuronas tras su lesión. El CSF-1 activa el receptor de nombre homónimo (CSF1-R) en la microglía a través de la proteína transmembrana DAP-12 en una vía independiente al P₂X₄ y regula al alza la expresión de genes involucrados en el desarrollo de la alodinia. **Es probable, por tanto, que la proteína transmembrana DAP-12 de la microglía sea una diana terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático.**

Según Malcangio ^[25], la activación del receptor purinérgico de baja afinidad P₂X₇ supone el inicio de una vía de señalización involucrada en el mantenimiento del dolor neuropático. Dicha activación provoca la liberación de la enzima Catepsina S (CatS) por parte de la microglía. La Catepsina S produce una hendidura en el dominio citoquínico de la frac-talquina, una proteína ubicada en la membrana neuronal, permitiendo su interacción con el receptor 1 de quimiocina CX3C (CX₃CR₁) perteneciente a la microglía y promoviendo la liberación de citoquinas que sensibilizan las neuronas en la asta dorsal. **La administración de inhibidores de CatS, los antagonistas del receptor P₂X₇ y los anticuerpos contra el receptor CX₃CR₁ ejerce efectos anti nociceptivos en modelos de dolor neuropático, lo que sugiere la posibilidad de su uso como dianas terapéuticas para el tratamiento del dolor neuropático.**

Según Malcangio ^[25], existe evidencia que sugiere que, tanto la activación del receptor CX₃CR₁ como la señalización por la vía del CSF-1r en la médula espinal regulan la fuerza sináptica nociceptiva independientemente de la actividad neuronal, por lo que la microglía es determinante en el desarrollo de plasticidad sináptica asociada con la alodinia neuropática persistente.

4.1.2 Monocitos/macrófagos y dolor neuropático

Según Malcangio ^[25], la vía de la fractalquina-CX₃CR₁ también juega un papel en el establecimiento de la nocicepción en el sistema nervioso periférico, donde estas moléculas se expresan en las células endoteliales y en los monocitos circulantes respectivamente. Esta vía adquiere especial relevancia clínica en el contexto del dolor

neuropático inducido por la administración de agentes antineoplásicos, ya que el principal factor que limita la dosificación de quimioterapéuticos es el dolor provocado por la lesión neuronal de dichos fármacos.

Según Malcangio ^[25], el tratamiento con vincristina, un antineoplásico, se asocia con la aparición de alodinia y una infiltración de macrófagos concomitantemente en el nervio ciático. El mecanismo responsable inicia con la alteración de la adhesión celular del endotelio, lo cual promueve la infiltración de monocitos/macrófagos con expresión del receptor CX₃CR₁. La fractalquina activa los receptores CX₃CR₁ provoca la formación de especies reactivas de oxígeno, cuya presencia activa los canales del receptor de potencial transitorio anquirina 1 (TRPA1, por sus siglas en inglés) en las neuronas sensitivas, evocando una respuesta dolorosa. **La inhibición de la infiltración de monocitos al nervio ciático con antagonistas del receptor CX₃CR₁ ofrece una posible estrategia para el tratamiento profiláctico del dolor neuropático inducido por la quimioterapia.**

4.2 La microglía y el dolor neuropático

4.2.1 El papel del microARN en la comunicación entre neuronas y macrófagos en el contexto del dolor neuropático

Según Malcangio ^[25], se ha demostrado que, tras la lesión nerviosa, se produce una significativa desregulación de la expresión de ARN no codificante en el cuerpo celular de las neuronas sensitivas localizadas en el ganglio de la raíz dorsal.

Según Malcangio ^[25], las moléculas de microARN son secuencias no codificantes de entre 19 y 25 nucleótidos que regulan la expresión génica a través de la interferencia en el ARN. Se ha demostrado el papel regulatorio que ejercen varias moléculas de microARN en los procesos neuronales propios de los estados de dolor crónico. **En el ganglio de la raíz dorsal, la molécula de microARN miR-lethal-7b se une al receptor 7 tipo toll (TLR7) acoplado al canal del receptor de potencial transitorio anquirina 1 (TRPA1) provocando un efecto pro nociceptivo. Otra molécula de microARN capaz de mediar en la nocicepción es el miR-21, el cual activa el receptor 8 tipo tol (TLR8) incrementando la actividad de las neuronas nociceptivas y a su vez, induciendo la hipersensibilidad al dolor.**

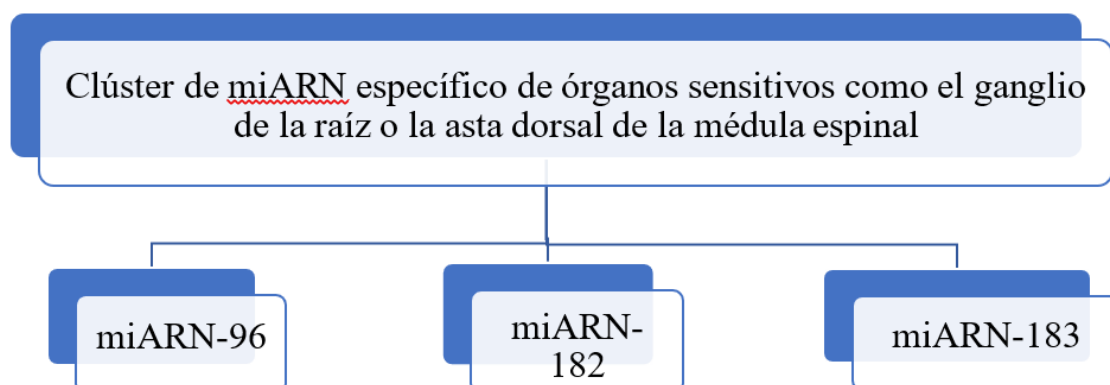
Según Malcangio ^[25], los cuerpos neuronales del ganglio de la raíz dorsal almacenan vesículas que contienen miR-21. Estas vesículas son liberadas al medio extracelular ante estímulos nocivos para ser posteriormente absorbidas por macrófagos locales, células en las que provoca una polarización hacia un fenotipo proinflamatorio y pronociceptivo.

Según Malcangio ^[25], los antagomir son una familia de fármacos capaces de suprimir el efecto regulatorio de los microARN en la expresión de genes codificantes. Se trata de oligonucleótidos de ARN con secuencias complementarias a moléculas de microARN. **Se ha demostrado que la administración intratecal de antagomir específico para miR-21 previene el desarrollo de alodinia neuropática y la infiltración de macrófagos en el ganglio de la raíz dorsal**, lo que indica que el miR-21 sintetizado por las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal es capaz, también, de regular la infiltración de macrófagos en dicha región anatómica. **La administración de miR-21 en nanopartículas dirigidas de forma específica al ganglio de la raíz dorsal con el objetivo de obstaculizar la comunicación neurona-macróforo puede ser una estrategia innovadora en la prevención del desarrollo de dolor neuropático.**

4.2.2 El miARN y los modelos animales de dolor neuropático

Según López-González ^[26], uno de los modelos más utilizado en el estudio del dolor neuropático es el de ligadura de nervio espinal (SNL, por sus siglas en inglés). **Se ha detectado la existencia de un grupo o “cluster” de miARN específicos de órganos sensitivos, entre los que se encuentra el ganglio de la raíz dorsal de ratones adultos. Dicho grupo de miARN, que incluye el miARN-96, miARN-182 y el miARN-183 se ve regulado a la baja en modelos de dolor neuropático en ratas.**

Figura 3: Moléculas de miARN reguladas a la baja en modelos de ligadura de nervio espinal. Fuente: elaboración propia en base a referencia ²⁶



Según López-González ^[26], tras la axotomización del nervio ciático en roedores, la molécula miARN-1 presentó una expresión diferencial en el ganglio de la raíz dorsal y la asta dorsal de la médula espinal consistente en una regulación al alza del miARN-1 en el ganglio de la raíz dorsal simultánea a una regulación a la baja en la asta dorsal. Este hecho sugiere la existencia de un papel distinto para el mismo miARN dependiendo del tipo neuronal en condiciones de dolor crónico.

Según López-González ^[26], otro modelo de dolor neuropático es el de la lesión por constricción, que al aplicarse en el nervio ciático en roedores provoca un incremento de la sensibilidad térmica y mecánica. La expresión de miARN-1, que es en condiciones normales dos veces más alta en los nervios periféricos que en el ganglio de la raíz dorsal o en la médula espinal se ve alterada tras la aplicación de este procedimiento. Se ha observado una ausencia de alteración de la expresión de miARN-1 en la médula espinal y en el ganglio de la raíz dorsal, mientras su expresión en el nervio periférico disminuye un 90% tras su constricción. Esto demuestra **que la expresión del miARN puede variar de forma distinta en distintos compartimentos ante un mismo estímulo.**

4.2.3 El microARN y los canales iónicos neuronales

4.2.3.1 Regulación de los canales de sodio

Según López-González ^[26], se ha observado, en modelos de ligamiento de nervio espinal, una disminución de la expresión del miARN-7a en el ganglio de la raíz dorsal tras el establecimiento del dolor neuropático. **La reversión inducida de los niveles de miARN-7a en el ganglio de la raíz dorsal a sus niveles normales pudo suprimir el dolor ya establecido tras la ligadura del nervio.** Una disminución inducida de los niveles de miARN-7a en ratas sin lesión nerviosa fue suficiente para el desarrollo de conductas asociadas a dolor.

Según López-González ^[26], se ha identificado la diana molecular del miARN-7a, se trata de la subunidad $\beta 2$ de los canales de sodio activados por voltaje (Na_v2). Los niveles de mRNA de la subunidad $\beta 2$ de Na_v2 permanecen estables ante la reducción de miARN-7a, mientras los niveles de dicha proteína aumentan, lo que implica que el miARN-7a ejerce su regulación únicamente en la traducción. **Se ha demostrado en modelos animales de ligadura de nervio espinal que el tratamiento con miARN-7a normaliza la hiper excitabilidad de las neuronas nociceptivas.**

Según López-González ^[26], la expresión del canal de sodio Nav1.3 es regulada al alza de forma significativa en el ganglio de la raíz dorsal entre los 7 y 21 días posteriores a la ligación nerviosa. Se observó una notable disminución en la expresión del miARN-96 en el ganglio de la raíz dorsal de los mismos animales, lo que sugiere una relación causal entre sendos fenómenos. **La inyección intratecal de análogos sintéticos de miARN-96 disminuyó la expresión del canal de sodio Nav1.3 en el ganglio de la raíz dorsal y proporcionó un alivio parcial del dolor neuropático.**

Según López-González ^[26], se ha demostrado que el miARN-183, molécula abundantemente expresada en órganos sensitivos y especialmente en el ganglio de la raíz dorsal, es regulada a la baja en el ganglio de la raíz dorsal tras la ligación de nervio espinal. **La administración de miARN-183 en el ganglio de la raíz dorsal pudo atenuar la alodinia mecánica.**

4.2.3.2 Canales de cloruro

Según López-González ^[26], se ha observado que la inyección intravesical de cimosano, un carbohidrato con un conocido efecto a largo plazo de inflamación e hipersensibilidad visceral provoca una elevación de la expresión de miARN-181a y una disminución de la expresión de la subunidad alfa 1 del receptor GABA_A en el segmento lumbosacro de la médula espinal. **Se ha probado el efecto inhibitorio del miARN-181a sobre la traducción de la subunidad alfa de GABA_A, provocando una pérdida de la inhibición en la médula espinal y el desarrollo de hipersensibilidad visceral prolongada.**

Tabla 6. Moléculas de miARN con potencial terapéutico. Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ²⁶.

Molécula	Diana y efecto	modelo	Regulación fisiológica	Acción experimental	Resultado experimental
miARN-7a	Incremento de la expresión de la subunidad β2 de los canales de Nav2 en el	Ligamiento de nervio espinal	A la baja en el ganglio de la raíz dorsal	Reversión inducida de la concentración a niveles basales en el GRD	Supresión del dolor ya establecido
				administración	Reversión de la hiper

	ganglio de la raíz dorsal (GRD)				excitabilidad del nociceptor
		Sin neuropatía	Inexistente	Reducción inducida de la concentración en el GRD	Conductas álgidas
miARN-96	Incremento de la expresión del canal Nav1.3 en el ganglio de la raíz dorsal	Ligación nerviosa	Al alza en el ganglio de la raíz dorsal	Inyección intratecal de análogos sintéticos	Disminución de la expresión del canal Nav1.3 y alivio parcial del dolor.
miARN-183		Ligación de nervio espinal	A la baja en el GRD	Administración en el ganglio de la raíz dorsal	Atenuación de la alodinia mecánica

4.2.3.3 Canales de calcio

Según López-González ^[26], se ha probado, en el contexto del dolor neuropático, que el miARN-103 regula de forma simultánea e integrativa la expresión de las tres subunidades de la proteína Cav1.2, que a su vez es una subunidad del canal de calcio tipo L. La modulación de Cav1.2 por parte del miARN-103 es bidireccional, tanto la supresión de la expresión de miARN-103 como su sobreexpresión regulan al alza y a la baja, respectivamente el nivel de traducción de Cav1.2. La inhibición de la expresión de miARN-103 en ratas sanas supone el desarrollo de hipersensibilidad al dolor. La molécula miARN-103 está regulada a la baja en animales con dolor neuropático y **la aplicación intratecal de miARN-103 alivia dicho dolor por lo que el miARN-103 es una posible diana terapéutica para el dolor neuropático.**

4.2.3.4 Transportadores protón-cloruro

Según López-González ^[26], se han identificado seis moléculas de miARN que, en modelos de dolor por cáncer óseo en ratones, actúan como moduladores de la hipersensibilidad asociada a tumor. **La administración intratecal de inhibidores del**

miARN-1a-3p han demostrado una reducción notable de la hiperalgesia asociada a tumor, siendo su diana el transportador de intercambio protón/cloruro activado por voltaje (Clcn3).

Tabla 7. Moléculas de miARN con potencial terapéutico. Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ²⁶.

Molécula	Diana y efecto	modelo	Regulación fisiológica	Acción experimental	Resultado experimental
miARN-181a	Disminución de la expresión de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA _A	Inyección vesical de cimosano	Al alza	administración	Hiper sensibilidad visceral prolongada
miARN-103	Modulación de la expresión de las 3 subunidades de Cav1.2	Rata sana	Inexistente	Inhibición de la expresión de miARN-103	Hiper sensibilidad al dolor
		Rata neuropática	A la baja	Aplicación intratecal	Alivio del dolor
miARN-1a-3p	Co transportador Clcn3	Dolor por cáncer óseo en ratones			Reducción de hiper algesia

4.2.4 miARN y Conexinas

Según López-González ^[26], **la regulación al alza de la conexina 43 (Cx43) en la médula espinal contribuye al mantenimiento del dolor neuropático** y está mediada por el miARN-1 de forma endógena. En modelos de dolor neuropático, la Cx43 se limita en su localización al perineuro del nervio ciático en los animales control, mientras en animales en los que se indujo lesión por constricción crónica el Cx43 se presentó prominentemente en la endoneuro. Asociado a este cambio en la localización de la conexina 43, se ha observado una reducción dependiente de tiempo del miARN-1 en el nervio ciático, pero no en la medula espinal ni en el ganglio de la raíz dorsal.

4.2.5 miARN y la Regulación de moléculas de señalización celular

Según López-González ^[26], el miARN también pueden actuar sobre moléculas de señalización celular, algunas de las cuales son componentes clave de las vías del dolor.

Según Cobos ^[27], se ha observado, en roedores, un incremento de la presencia de la molécula miR-30c5p en la asta dorsal de la médula espinal y en los ganglios de las raíces dorsales tras la lesión del nervio ciático en los correspondientes niveles medulares. Este aumento de concentración del miR-30c-5p es medible tanto en el líquido cefalorraquídeo como en plasma y su efecto es la inhibición del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, por sus siglas en inglés) el cual, a su vez, ralentiza el desarrollo de hipersensibilidad sensorial tras la lesión nerviosa. Adicionalmente, se ha detectado miR-30c-5p en plasma y líquido cefalorraquídeo de pacientes con neuropatía inducida por procesos isquémicos crónicos lo que permite pensar que humanos y roedores comparten este mecanismo en el desarrollo de hipersensibilidad sensorial. De hecho, **la inhibición de miR-30c-5p en modelos de dolor neuropático en animales puede restaurar la funcionalidad del TGF- $\beta 1$ provocando un alivio de la alodinia neuropática durante varias semanas.**

Según López-González ^[26], el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), molécula que contribuye a la aparición y persistencia del dolor crónico, se encuentra en concentraciones elevadas en el ganglio de la raíz dorsal en modelos animales de dolor neuropático. Dicho incremento en los niveles de BDNF se asocian a una disminución de la expresión de miARN-183. **La administración intratecal de lentivirus capaces de expresar miARN-183 consigue normalizar de manera parcial la expresión de BDNF en el ganglio de la raíz dorsal y atenúa de forma eficiente la alodinia mecánica inducida por la ligación de un nervio espinal.**

Según López-González ^[26], existen otras moléculas de miARN implicadas en la expresión de BDNF bajo condiciones de dolor. La supresión de la expresión de BDNF en el ganglio de la raíz dorsal de ratones supone una desregulación transitoria del miARN-1, presumiblemente debido a la existencia de un mecanismo de retroalimentación positiva.

Tabla 8. Moléculas de miARN con potencial terapéutico. Fuente: Elaboración propia con base en las referencias ²⁶ y ²⁷.

Molécula	Diana y efecto	modelo	Regulación fisiológica	Acción experimental	Resultado experimental
miARN-1	Aumento de la expresión de Cx43 en endoneuro	Lesión nerviosa por constricción crónica	Al alza		
miARN-183	Expresión de BDNF en el GRE	Ligación de nervio espinal	Al Alza	administración intratecal de lentivirus capaces de expresar miARN-183	Normalización parcial de la expresión de BDNF en el GRD y atenuación de la alodinia mecánica
miARN let-7	Inhibición de la síntesis del receptor opioide μ	Administración prolongada de morfina en células in vitro	Al Alza	Supresión de miARN- let-7	Reversión de la tolerancia a la morfina
miARN-30c5p	Inhibición de TGF- β 1	Lesión del nervio ciático en roedores	Al alza	Inhibición del miARN-30c5p	Restauración de la función de TGF- β 1 y alivio de la alodinia neuropática durante varias semanas.

4.2.6 miARN y el receptor opioide

Según López-González ^[26], los opioides son una familia de analgésicos muy eficientes cuyo uso está limitado por sus graves efectos adversos como la tolerancia. El miARN let-7 tiene un potencial como regulador del receptor opioide μ (MOR, por sus siglas en inglés). Se ha observado, *in vitro*, que miARN let-7 se une la región 3' no traducida del ARNm de MOR regulando así su expresión. La administración prolongada de morfina en células *in vitro* induce un aumento en los niveles de miARN let-7 correlacionado con una disminución de la expresión de MOR, lo que sugiere la presencia de un papel de miARN let-7 en el desarrollo de tolerancia a la morfina. **La tolerancia tras la administración *in vivo* de morfina supone la abolición del efecto anti nociceptivo de la morfina simultaneo a un incremento gradual de la expresión de miARN let-7 y la supresión de miARN let-7 provoca la reversión de la tolerancia a la morfina.**

4.2.7 miARN y moléculas inflamatorias

Según López-González ^[26], el dolor neuropático ocurre con frecuencia asociado a inflamación. El proceso inflamatorio supone la alteración de la expresión de citoquinas, receptores de citoquinas y canales de sodio dependientes de voltaje en el ganglio de la raíz dorsal mientras que en la asta dorsal de la medula espinal la inflamación eleva la liberación del neurotransmisor glutamato y la activación de células de glía.

Según López-González ^[26], le ha demostrado, en modelos con ratas de lesión nerviosa por constricción crónica, que el miARN-155, un miARN relacionado al proceso inflamatorio incrementa su expresión en la médula espinal. El miARN-155 actúa inhibiendo la acción del supresor de la señalización de citoquinas 1 (SOCS1, por sus siglas en inglés). **La administración intratecal de inhibidores de miARN-155 en modelos de dolor neuropático de lesión por constricción crónica en ratas provoca una disminución considerable de la alodinia mecánica, la hiperalgesia térmica y reduce de manera notable la expresión de las citoquinas inflamatorias IL-1 β , IL-6, y TNF- α .**

Tabla 9. Moléculas de miARN con potencial terapéutico. Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ²⁶.

Molécula	Diana y efecto	modelo	Regulación fisiológica	Acción experimental	Resultado experimental
miARN-155	Inhibición de la acción del supresor de la señalización de citoquinas 1	Lesión nerviosa por constricción crónica en ratas	Al alza	Administración intratecal de inhibidores de miARN-155	Disminución de alodinia mecánica e hiperalgesia térmica. Reducción de la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF- α
miARN-195	Aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias en la microglía de la médula espinal	Ligadura de nervio espinal	Al alza en microglía	Administración intratecal de inhibidores de miARN-195	Incremento de autofagia y supresión de la neuroinflamación
				administración intratecal de análogos de miARN-195	Hipersensibilidad mecánica y térmica al frío

Tabla 6. Continuación

Según López-González ^[26], la autofagia es un proceso de catabolismo intracelular mediante el cual se desechan orgánulos celulares y proteínas dañadas para preservar la homeostasis. Dicho proceso, propio de estados inflamatorios, tiene además un papel fundamental en la fisiopatología del dolor.

Tabla 10. Moléculas de miARN con potencial terapéutico. Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ²⁶.

Molécula	Diana y efecto	modelo	Regulación fisiológica	Acción experimental	Resultado experimental
miARN-141	proteínas de alta movilidad del grupo 1 en GRD y la médula espinal	Lesión nerviosa por constricción crónica	A la baja		

Según López-González ^[26], en modelos de ligadura de nervio espinal la microglía es activada en la médula espinal como mecanismo compensatorio para el control de la inflamación asociada al dolor tras la lesión del nervio periférico. La ligadura de nervio espinal supone una elevación en la expresión de miARN-195 en las células de microglía de la médula espinal. Se ha demostrado que la sobre expresión de miARN-195 induce la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF- α y óxido nítrico sintasa inducible tras la estimulación celular con lipopolisacárido. **La administración intratecal de análogos de miARN-195 en ratas induce hipersensibilidad mecánica e hipersensibilidad al frío. La administración intratecal de inhibidores de miARN-195 incrementa la activación de la autofagia y suprime la neuro inflamación.**

Según López-González ^[26], otra diana de miARN involucrada con la inflamación son las proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1, por sus siglas en inglés). Son proteínas que regulan la transcripción mediante su unión a cromatina. Adicionalmente, las HMGB1 ejerce un efecto proinflamatorio a nivel local en las neuronas y en las células gliales localizadas en el ganglio de la raíz dorsal y en la medula espinal. En modelos de dolor neuropático por lesión constrictiva crónica en ratas se ha demostrado **una notable disminución de la expresión de miARN-141 en el ganglio de la raíz dorsal, a su vez, una sobreexpresión de miARN-141 en la misma región anatómica disminuye en gran medida la alodinia mecánica, la hiperalgesia y la liberación de moléculas proinflamatorias.** Asimismo, la sobreexpresión de HMGB1 suprime el efecto analgésico de la administración de miARN-141 en ratas con lesión constrictiva crónica, lo que

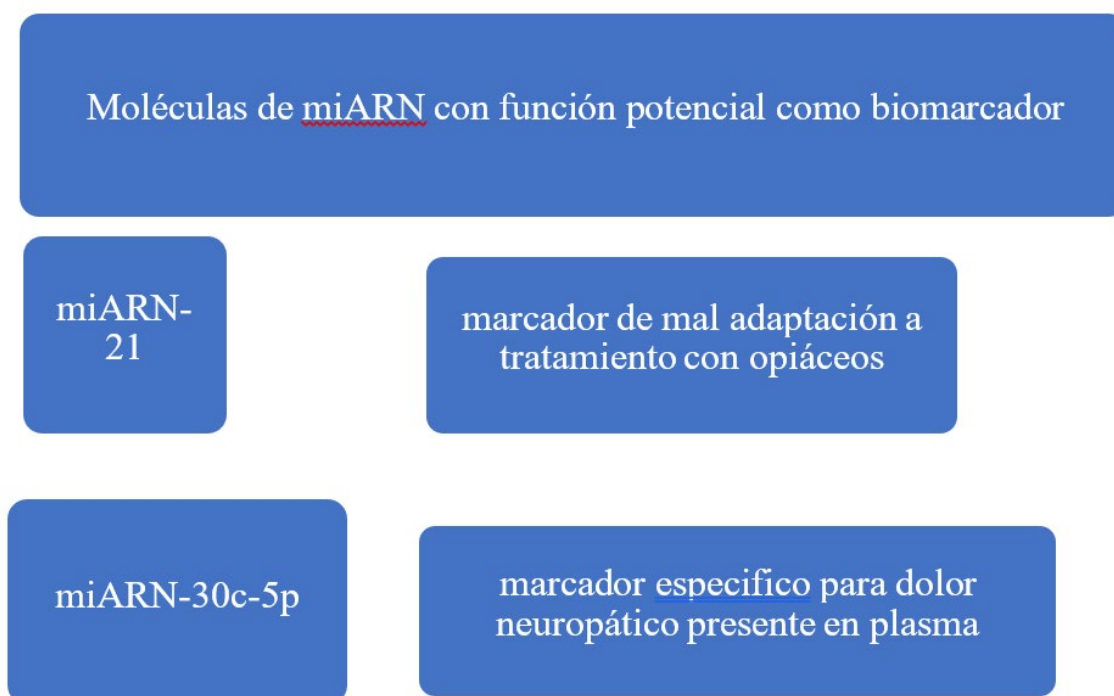
confirma el papel regulatorio de miARN-141 sobre su diana HMGB1 en el contexto del dolor neuropático.

4.2.8 Correlación entre estudios con modelos animales y datos clínicos

Según López-González ^[26], las moléculas de miARN pueden servir de biomarcadores para el diagnóstico temprano de dolor crónico, incluyendo el dolor neuropático. Adicionalmente, su seguimiento puede ser posteriormente utilizado como un método para establecer una prognosis. **La molécula miARN-21 tiene, potencialmente, una función como biomarcador de respuestas mal adaptativas ante la exposición a morfina ya que su expresión está inducida por el tratamiento con morfina.**

Según Cobos ^[27], la presencia de niveles detectables en plasma y líquido cefalorraquídeo de moléculas de microARN específicas del dolor neuropático abren la puerta a su uso como biomarcadores de dolor neuropático. Se ha demostrado, en una cohorte de pacientes humanos, la correlación entre niveles de miR-30c-5p y la intensidad de dolor neuropático.

Figura 4: Moléculas con función potencial como biomarcador. Fuente: elaboración propia en base a referencias ²⁶ y ²⁷.



4.2.9 Perspectivas para futuros tratamientos basados en miARN

4.2.9.1 análogos de miARN

Según López-González ^[26], los análogos de miARN son oligonucleótidos de doble cadena de ARN que imitan exactamente la dupla del miARN endógeno maduro, y como este, solamente una de sus cadenas se asocia al ARNm diana, siendo la cadena complementaria del miARN degradada. Las moléculas de miARN no son capaces de entrar por sí mismas al interior de la célula por lo que, comúnmente, se utilizan métodos clásicos de transfección como la lipofección o la electroporación. Los análogos de miARN están disponibles comercialmente.

4.2.9.2 plásmidos codificadores de miARN

Según López-González ^[26], la principal desventaja del uso de análogos de miARN es la disminución gradual de su contenido intracelular una vez ha sido introducida a la célula. Para atajar este inconveniente se han desarrollado plásmidos que codifican secuencias de miARN.

4.2.9.3 miARN fotoactivable

Según López-González ^[26], para garantizar una adecuada eficacia de las terapias con miARN se requieren herramientas que permitan seleccionar la localización y la temporalidad de la activación del miARN. Fuera del contexto del tratamiento del dolor neuropático, se ha implementado con éxito en peces cebra la administración de análogos de miARN en los que la región que une las dos cadenas de miARN es fotosensible y se degrada al ser iluminada con rayos ultravioleta.

4.2.9.4 inhibidores de miARN

Según López-González ^[26], en la actualidad se dispone de una gran variedad de inhibidores de miARN. Se trata de oligonucleótidos de cadena única diseñados específicamente para unirse al miARN maduro antes de su unión con su ARNm mensajero diana.

Según López-González ^[26], otro método de inhibición de miARN es mediante las esponjas de miARN, moléculas capaces de secuestrar miARN uniéndose a secuencias específicas del miARN que se desea suprimir. Para permitir una expresión prolongada de la esponja de miARN se administran plásmidos capaces de expresar dichas esponjas.

4.3 Agentes de control del dolor en fase preclínica

Según Shinu ^[9], la quimio genética y la opto genética son alternativas terapéuticas que han transformado drásticamente la investigación en neurociencias durante la última década.

Según Shinu ^[9], la quimio genética es una técnica en la que se usan pequeñas moléculas como ligando para activar receptores acoplados a proteína G (GPCRs, por sus siglas en inglés) o para generar conductancia iónica para afectar así la excitabilidad neuronal. La herramienta fundamental de esta técnica son los receptores de diseño exclusivamente activados por drogas de diseño (DREADDs, por sus siglas en inglés) permitiendo el uso de ligandos como el N-óxido de clozapina (CNO, por sus siglas en inglés) o perla-pina para la activación de GPCRs.

Según Shinu ^[9], hoy ya se usan técnicas quimio-genéticas para descifrar el papel de la glía, en especial los astrocitos, en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático. También se ha conseguido inhibir la amígdala quimio-genéticamente provocando el cese de comorbilidades como la ansiedad, comúnmente asociadas al dolor neuropático. Se prevé, por tanto, que la quimio-genética puede resultar una herramienta muy útil para el tratamiento del dolor neuropático en el futuro, requiriéndose mayor investigación para el desarrollo de técnicas que permitan su implementación.

Según Shinu ^[9], la opto-genética es una técnica en la que se hace uso de la luz para activar dianas terapéuticas fotosensibles que permitan la modulación de la actividad neuronal. La luz, emitida en una longitud de onda específica puede ser usada como estímulo para la modificación de los genes responsables de los canales transmembrana, por lo tanto, permitiendo la regulación temporal y espacial de neuronas en particular. Este sistema hace uso de opsinas (proteínas que pueden ser moduladas por la luz), un vector para su entrega y un instrumento emisor de luz. Se está explorando el uso de canales sensibles a la luz como la halorhodopsina o canal-rodopsina. Una nueva canal-rodopsina recientemente desarrollada incrementa la conductancia del cloro y se expresa en las fibras nociceptivas aferentes primarias no mielinizadas y producen respuestas inhibitorias a la nocicepción inducida mecánicamente o térmicamente. Se ha conseguido desarrollar un receptor opioide μ (MOR, por sus siglas en inglés) reactivo a la luz para el estudio de la dinámica espaciotemporal de la señalización MOR. Se ha propuesto la posibilidad de que los

métodos opto-genéticos permitan revertir la alodinia mecánica en modelos de dolor neuropático en ratones. La ventaja del uso de la opto-genética es la capacidad de controlar la actividad de neuronas específicamente seleccionadas. Todavía, sin embargo, existen retos a superar como la optimización de las opsinas para establecer una actividad neuronal estable en el largo plazo.

Según Shinu ^[9], estudios recientes han demostrado la posibilidad de usar la quimio-genética y la opto-genética interfiriendo y manipulando la actividad neuronal. A pesar de ello, existe la limitación de seleccionar de forma exacta la fibra nerviosa dañada y se necesita un mayor entendimiento sobre la diferencia genética entre las neuronas dañadas y las neuronas sanas. Debido a que un mínimo error en la localización de la fibra puede provocar una obstrucción o alteración en la función de los circuitos neuronales sanos. La preocupación por el uso de vectores de virus adenoasociados para la entrega de genes significa un obstáculo para su implementación terapéutica en el tratamiento del dolor neuropático. En el futuro las investigaciones deberían concentrarse en técnicas no invasivas como la administración de microburbujas basadas en lípidos y el uso transcraneal de ultrasonidos focalizados para la estimulación neuronal no invasiva.

4.3.1 Terapia génica como tratamiento del dolor neuropático

Según Shinu ^[9], la terapia génica ayuda a corregir genes dañados mediante su reemplazo con genes sanos o mediante la adición de genes capaces de contrarrestar el efecto patológico de los genes dañados ayudando así a incrementar la expresión de proteínas específicas implicadas en la síntesis de receptores, canales iónicos, neurotransmisores y mediadores bioquímicos que juegan un papel importante en la homeostasis. La mayor ventaja que ofrece la terapia génica sobre la farmacoterapia tradicional es la posibilidad de encontrar dianas terapéuticas a nivel genético y no solo abordar la sintomatología. Este tipo de terapia también ofrece menores efectos adversos debido a su especificidad y el bajo riesgo de desarrollo de tolerancia, adicionalmente, existe la posibilidad de combinar la terapia génica con tratamientos convencionales. Es de especial interés la posibilidad de desarrollar terapias génicas como la terapia génica espinal opioide y la terapia génica de citoquinas antiinflamatorias.

4.3.2 Terapia génica espinal opioide

Según Shinu ^[9], debido al mayor uso de fármacos opioides en el tratamiento del dolor neuropático, los sistemas opioides han adquirido un especial interés como diana para la terapia génica. La administración intratecal de opioides ha sido suficiente para

producir un efecto analgésico, por lo que la transferencia de un gen codificador de opioides usando un vector como el virus adenoasociado recombinante en el ganglio de la raíz dorsal está siendo utilizado en el tratamiento del dolor neuropático crónico en estudios en fase preclínica. El vector contiene ADN complementario al receptor de opioides, por lo que debe ser inoculado en las fibras aferentes primarias de la rata provocando una regulación al alza de los receptores opioides en el ganglio de la raíz dorsal que puede durar hasta seis meses.

Según Shinu ^[9], dos estrategias fundamentales desarrolladas a partir de la terapia génica espinal opioide han demostrado ser eficaces en la inducción de analgesia en modelos preclínicos de dolor neuropático. La primera consiste en la inoculación intradérmica de un vector de virus del herpes simple para la entrega de transgenes moduladores del dolor a las neuronas sensitivas junto a la terapia farmacológica convencional. La segunda estrategia está basada en la entrega de genes que codifican al receptor opioide. Sendas técnicas han demostrado reducir la hiperalgesia y la alodinia mecánica en varios modelos de dolor neuropático en roedores. Estos métodos erradican el efecto nocivo producido por la administración exógena de opioides.

4.3.3 Terapia génica de citoquinas antiinflamatorias.

Según Shinu ^[9], los modelos animales de dolor muestran que **ciertas citoquinas tienen efectos antiinflamatorios y analgésico**, en concreto las interleucinas (IL) **IL-4, IL10 y IL-13**. La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria involucrada en la inhibición de las citoquinas proinflamatorias. **La entrega de genes codificantes de IL-10 pueden, por tanto, reducir el dolor neuropático**. Dicha entrega se realiza mediante varios vectores como el virus herpes simple o el virus adenoasociado. **El incremento en la expresión de IL-10 ha demostrado una reducción en la alodinia y en la hiperalgesia**. Se ha observado que el uso del virus adenoasociado como vector para la entrega de estos genes puede provocar una sobreexpresión del receptor de IL-10.

Según Shinu ^[9], el factor de necrosis tumoral α (TNF- α , por sus siglas en inglés) es una citoquina clave en la progresión de los estados de dolor neuropático crónico. La actividad del TNF- α puede ser suprimida con IL-10, en concreto, en modelos de dolor neuropático de lesión constrictiva crónica en animales la administración intratecal de IL-10 mediante un vector de virus adenoasociado. **La terapia génica basada en IL-10 también ha demostrado reducir la alodinia en pacientes con dolor inducido por virus varicela zoster**. La IL-4 es otra citoquina antiinflamatoria cuyo papel en la atenuación

del dolor todavía está en estudio. **La terapia génica con IL-4 ha demostrado resultados significantes en modelos de dolor neuropático por ligación de nervio espinal y en neuropatía diabética.**

4.3.4 Terapia dirigida a canales iónicos

Según Shinu ^[9], el proceso de transmisión de la señal dolorosa es dependiente de la función de canales iónicos, los cuales pueden considerarse como dianas terapéuticas primarias en el tratamiento del dolor neuropático crónico. Los canales dependientes de voltaje o los canales de potasio de dominio de poro pueden regular el potencial de membrana en reposo. El daño, lesión o inflamación nerviosa podría resultar en una hiperreactividad de los canales de iones produciendo así una descarga neuronal no regulada. **La modulación de estos canales iónicos debe ser valorada por sus posibles efectos analgésicos.** A continuación, se presentan varios canales iónicos con un prometedor potencial terapéutico.

4.3.4.1 Modulación de canales de sodio

Según Shinu ^[9], los canales de sodio pueden generar un potencial de acción en cualquier célula excitable. La excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica son mecanismos centrales implicados en el dolor. El uso de estos canales podría ser útil en el manejo del dolor neuropático crónico. Existen nueve tipos de canales de sodio de los cuales se ha podido probar que cinco poseen un papel en la nocicepción pues están regulados al alza en varios modelos de dolor. Se trata de los subtipos Nav1.3, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9.

Según Shinu ^[9], muchos pacientes padecen de trastornos de dolor de naturaleza hereditaria debido a mutaciones en genes que codifican canales de sodio dependientes de voltaje. El canal Nav1.6, ubicado en los nódulos de Ranvier, ha sido reconocido como esencial en la nocicepción. La supresión en ratones de la expresión del canal Nav1.6 ha resultado en un alivio completo del dolor. Dado que el canal Nav1.6 favorece la descarga repetitiva neuronal, lo cual causa la transmisión del dolor, su inhibición mediante ARN pequeño de interferencia (siARN, por sus siglas en inglés) reduce significativamente el dolor y la inflamación local. Se ha observado sobreexpresión de Nav1.6 en células en estado de hiperreactividad en el ganglio de la raíz dorsal inflamado. Estas mutaciones pueden provocar una ganancia o una pérdida en la función. Se ha encontrado una alteración del subtipo Nav1.7 en la eritromelalgia, un padecimiento caracterizado por una hiperalgesia ante calor extremo. Los subtipos Nav1.8 y Nav1.9 se han asociado con la

neuropatía de fibras pequeñas. Las opciones terapéuticas disponibles de bloqueadores no específicos de canales de sodio poseen efectos adversos como visión doble, delirio y somnolencia por lo que es necesario el desarrollo de nuevas moléculas. Algunas moléculas actualmente en fase preclínica de investigación poseen efectos anti hiperalgésicos, incluyendo el bloqueador del canal $\text{Na}_v1.8$ PF-04531083 en el tratamiento de neuropatía diabética; la raxatrigina es un bloqueador del canal $\text{Na}_v1.7$ ha sido probado en neuralgia del trigémino y radiculopatía lumbosacra y el también bloqueador del canal $\text{Na}_v1.7$ funapida ha mostrado eficacia en la eritromelalgia y en la neuralgia postherpética. Entre todos los subtipos de canales de sodio activados por voltaje, **el $\text{Na}_v1.7$ es considerado como la diana terapéutica más prometedora puesto que la insensibilidad congénita al dolor está provocada por una mutación en dicho subtipo de canal.**

4.3.4.2 Modulación de los canales de calcio

Según Shinu ^[9], los canales de calcio dependientes de voltaje juegan un papel importante en la conducción de la señal nociceptiva a nivel espinal. Existen tres tipos principales de canales de calcio, Ca_v1 , Ca_v2 y Ca_v3 . La sobreexpresión del subtipo $\text{Ca}_v2.2$ en la capa más superficial de la asta dorsal (considerada la región nociceptiva de la médula espinal) provoca dolor neuropático. Los canales de calcio tipo N ubicados en el ganglio de la raíz dorsal están implicados en la señalización del dolor, este tipo de canal juegan un papel fundamental en el desarrollo del dolor y su activación puede inhibirse mediante la supresión de la liberación de la sustancia P o mediante el uso de agonistas de MOR como la morfina, la cual bloquea este tipo de canales. La opción farmacológica más comúnmente utilizada es la gabapentina, que actúa en la subunidad $\alpha2\text{-}\delta$ del canal de calcio tipo N reduciendo la liberación de calcio en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y en los sinapto-somas produciendo así un efecto analgésico en los pacientes con dolor neuropático en particular aquellos con neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, neuralgia post herpética y migraña. **La FDA estadounidense ha aprobado la Ziconotida, un potente antagonista del canal de calcio tipo N Ca_v .** Se trata de un polipéptido de 25 aminoácidos con un puente disulfuro derivado del veneno del molusco *Conus magus*. **En un reciente estudio se ha identificado el compuesto natural Fisalina F que también actúa bloqueando los canales de calcio dependientes de voltaje y reduce la hipersensibilidad en pacientes que padecen neuropatía periférica inducida por paclitaxel.**

4.3.4.3 Modulación de los canales de cloruro y potasio

Según Shinu ^[9], los canales de potasio juegan un papel clave en el mantenimiento de la excitabilidad neuronal debido a que provocan hiperpolarización de la membrana, inhibiendo la despolarización continua que causa la hiper excitabilidad neuronal. Se ha observado una regulación a la baja de los canales de potasio en la señalización nociceptiva. Existen varios tipos de canales de potasio entre los cuales el subtipo $K_v1.2$ ha sido objeto de profundo estudio. Se ha sugerido que la expresión de $K_v1.2$ está regulada a la baja de forma tiempo dependiente en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal en modelos animales de dolor neuropático como la ligación del nervio espinal L5 y la axotomía del nervio ciático. Se ha conseguido a su vez, con éxito, compensar la regulación a la baja de $K_v1.2$ mediante la sobreexpresión en el ganglio de la raíz dorsal de ARN codificador de $K_v1.2$ usando partículas virales.

Según Shinu ^[9], cada neurona posee una expresión diferente de las subunidades de los canales de potasio. Entre los canales de potasio expresados en los axones sensitivos mielinizados se encuentran $K_v1.1$ y $K_v1.2$ y en las fibras tipo C predomina $K_v1.4$. Otro estudio encontró que la expresión de $K_v1.2$ estaba regulada a la baja en los modelos animales de dolor neuropático por lesión debida a constricción crónica, contexto en el cual **la administración del antagonista de la molécula de microARN miR137 ha logrado revertir tal condición resultando en una atenuación de la respuesta nociceptiva.**

Según Shinu ^[9], los canales K_v7 también están siendo estudiados como diana por su capacidad de suprimir la hiper excitabilidad de las neuronas. La activación de estos canales de potasio puede ayudar a reducir la hiper excitabilidad neuronal y atenuar el dolor. El fármaco retigabina, un agonista del K_v7 , consiguió reducir la hiperalgesia térmica al frío y la hipersensibilidad en ensayos clínicos con modelos animales de dolor neuropático por lesión debida a constricción crónica. La regulación de la función de los canales de potasio mediante la modulación de sus subunidades es una estrategia prometedora para el tratamiento del dolor neuropático crónico.

Según Shinu ^[9], la desregulación de los canales de cloruro ha sido asociada a un incremento en los niveles de hipersensibilidad al dolor. Se ha demostrado que la restauración de la inhibición GABAérgica en modelos de lesión nerviosa mediante el bloqueo del cotransportador potasio cloruro KCC2 provoca un aumento en la alodinia y un incremento de la frecuencia de descargas neuronales provocando conductas dolorosas

en los roedores. La homeostasis diferencial de los iones cloruro en la asta dorsal de la médula espinal de los roedores ha podido generar sensibilización por descarga neuronal espontánea, iniciando así el dolor.

4.3.5 Manipulaciones experimentales para revertir la plasticidad neuronal.

4.3.5.1 Corteza somato-sensitiva primaria (S1)

Según Bak ^[10], la manipulación de la actividad cerebral ha sido propuesta como método para reducir el dolor en base a la plasticidad neuronal en el área S1 durante el dolor neuropático.

Según Bak ^[10], la reversión de la actividad proteica tras la lesión del nervio ha podido aliviar los fenotipos asociados al dolor en ratones. **La microinyección de la molécula antagonista de mGluR5 2-metil-6(feniletinil)-piridina (MPEP, por sus siglas en inglés) en el área cortical S1 ha sido capaz de provocar la reversión de la sobreexpresión de TSP-1 aliviando la alodinia mecánica.** La ablación de la expresión de TSP-1 en el área S1 mediante el uso de ARN pequeño de interferencia (siRNA, por sus siglas en inglés) ha podido reducir significativamente la tasa de remodelado espinal de las neuronas del área S1 y ha aliviado la alodinia mecánica. De forma adicional, **el bloqueo inmediato del nervio periférico usando tetrodotoxina (TTX) tras la lesión nerviosa parcial pudo también prevenir el desarrollo de plasticidad sináptica estructural en S1 y la alodinia mecánica tras la lesión del nervio.**

Según Bak ^[10], en contraste con los resultados expresados en el párrafo anterior, estudios adicionales han sugerido que es la regulación al alza de la actividad en S1 la que podría llevar a efectos analgésicos en el dolor neuropático y no la inhibición de su actividad. Reportaron que la isquemia transitoria de la médula espinal lleva a la disminución transitoria de la actividad neuronal en el área S1 pasadas 6 horas del procedimiento quirúrgico. En base a esta observación, **se aplicó una estimulación unilateral en S1 mediante opto-genética provocando una disminución significativa de la hiper excitación en S1 y de la hipersensibilidad mecánica.**

Según Bak ^[10], la manipulación de subtipos neuronales específicos aporta otra perspectiva en el estudio del dolor neuropático. La activación mediante técnicas quimio-genéticas de las neuronas positivas para la expresión de somatostatina en las fases iniciales del dolor neuropático ha podido reducir significativamente la hiperactividad

observada en las células piramidales y la hipersensibilidad mecánica en modelos de dolor neuropático en roedores. Este efecto analgésico se prolongó por un mes.

De forma adicional, Bak ^[10] señala que el electro acupuntura ha conseguido revertir la actividad alterada de las neuronas piramidales positivas para la expresión de somatostatina y también para aquellas positivas a la expresión de polipéptido intestinal vasoactivo tras la lesión nerviosa y se pudo, mediante esta técnica, también aliviar la hipersensibilidad mecánica y térmica. **La activación del receptor cannabinoide 1 (CB1) es esencial para el efecto analgésico inducido por electro acupuntura como se ha podido demostrar en la coadministración de electro acupuntura con antagonistas selectivos del receptor CB1.**

Según Cavalli ^[20], varios estudios clínicos han sugerido la eficacia de los derivados de la planta *Cannabis sativa*, una planta con complejas propiedades la cual contiene alrededor de 100 moléculas cannabinoideas. Entre tales moléculas la más investigada es la delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC) debido a sus propiedades psicoactivas. Recientemente, se ha desarrollado una mezcla en proporción 1:1 de Δ -9-THC y cannabidiol (CBD) en forma de aerosol oro-mucoso (Sativex) y ha sido licenciado por su capacidad de mejorar los síntomas espásticos de la esclerosis múltiple.

Según Cavalli ^[20], sativex ha sido sometido a nueve estudios clínicos controlados con placebos, y su efecto beneficioso ha sido demostrado en pacientes con dolor central por esclerosis múltiple, en dolor neuropático secundario a lesión periférica y en neuropatía diabética. Un estudio reciente reclutó pacientes con dolor neuropático inducido por quimioterapia, sin mostrar una diferencia significativa. Otro estudio clínico mostro un efecto anti nociceptivo proporcionado por cannabis vaporizado a dosis bajas (2.9%) y altas (6.7%) de Δ -9-THC con pacientes con lesión de la médula espinal.

Según Bak ^[10], la reducción de las oscilaciones theta en S1 podría suponer una opción terapéutica para el dolor neuropático crónico, las oscilaciones gamma en S1 son sensibles a la señalización desde el tálamo. La activación tónica mediada por GABA de las neuronas inhibitorias del tálamo es suprimida durante el dolor inflamatorio crónico. En base a esto, investigaciones recientes han inducido **la descarga en ráfagas desde el tálamo mediante la activación de las neuronas GABAérgicas mediante técnicas optogénicas con el propósito de silenciar las oscilaciones theta en S1. La activación de**

las neuronas GABAérgicas del tálamo pudo reducir las oscilaciones en S1 y produjo una reducción en la alodinia mecánica inducida por capsaicina.

Según Bak ^[10], la inyección de adyuvante completo de Freund (IACF) en la pata trasera, modelo que induce dolor inflamatorio sub crónico en ratones, lleva a cambios neuro plásticos en el cerebro. **La inhibición de la actividad en la región cortical S1 produce efectos analgésicos en modelos de dolor por IACF.** Se ha demostrado que la microinyección de un antagonista competitivo del receptor en la región S1 produjo un incremento en el umbral de retiro de la pata trasera y redujo la inclinación de la curva del potencial excitatorio postsináptico de la corteza cingulada anterior en respuesta a estimulación eléctrica de la pata trasera del ratón. Es notable que la modulación ejercida sobre las neuronas del área S1 tenga efecto sobre la corteza cingulada anterior, región no manipulada directamente.

4.3.5.2 Corteza cingulada anterior

Según Bak ^[10], la proteína quinasa ζ (PKM ζ , por sus siglas en inglés) es una molécula clave en el mantenimiento de la potenciación a largo plazo y juega también un papel importante en la neuro plasticidad asociada al dolor neuropático en la corteza cingulada anterior. La expresión de esta proteína quinasa se ve incrementada significativamente en la corteza cingulada anterior tras la ligación del nervio peroneo común en ratones. La PKM ζ mantiene la potenciación a largo plazo inducida por el dolor e incrementa la amplitud de las corrientes excitatorias postsinápticas evocadas en el dolor neuropático. **La supresión de la expresión de la adenilil ciclasa 1 (AC1) estimulada por calmadudulina, enzima que actúa de forma previa PKM ζ , pudo revertir la regulación al alza de la PKM ζ , provocando la supresión de la alodinia mecánica tras la lesión nerviosa.**

Según Bak ^[10], los registros de célula completa en la quinta capa de neuronas de la corteza cingulada anterior en ratones sometidos a lesión nerviosa por constricción crónica mostraron una pérdida de conectividad funcional entre las neuronas excitatorias e inhibitorias, así como una disminución de las corrientes excitatorias postsinápticas y de las corrientes inhibitorias postsinápticas. No se observaron cambios significativos en las propiedades sinápticas de los pares conservados. Adicionalmente, se observó una potenciación de la excitabilidad intrínseca de las neuronas piramidales tras la lesión por constricción crónica pero no así en las neuronas inhibitorias.

Según Bak ^[10], el uso de métodos de obtención de imágenes de dos fotones “*in vivo*”, permite visualizar las señales de calcio en los circuitos neuronales. Se ha documentado que la quinta capa de neuronas de la corteza cingulada anterior de un ratón, consistente en neuronas piramidales, muestra una actividad de señalización por calcio aumentada en presencia de estímulo doloroso en modelos de dolor neuropático en roedores. Adicionalmente, un estudio electrofisiológico en muestras de cerebro de ratón registró un incremento espontáneo en la frecuencia del potencial excitatorio postsináptico y una excitabilidad intrínseca elevada en las neuronas piramidales de las capas dos y tres de la corteza cingulada anterior tras la lesión nerviosa.

4.3.5.2.1 Modulación de la plasticidad neuronal en la corteza cingulada anterior

Según Bak ^[10], existe un gran cúmulo de evidencia que indica que la corteza cingulada anterior exhibe un estado de hiperactividad en el contexto del dolor neuropático, lo que está íntimamente asociado a la potenciación a largo plazo. **Se hipotetiza que la potenciación a largo plazo en la corteza cingulada anterior es esencial para el mantenimiento del dolor neuropático y que se pueden lograr efectos analgésicos mediante la reversión de la potenciación a largo plazo a su cota base. Esto ha sido probado mediante la administración del péptido inhibidor del pseudosustrato-z (ZIP, por sus siglas en inglés), capaz de bloquear el mantenimiento de la potenciación a largo plazo**

Según Bak ^[10], la microinyección de ZIP a la corteza cingulada anterior provoca un efecto analgésico significativo en modelos con ratones sometidos a ligación del nervio peroneal común (CPN, por sus siglas en inglés). La administración de ZIP también pudo revertir el incremento de las amplitudes en las corrientes excitatorias postsinápticas de las neuronas piramidales de la corteza cingulada anterior en los ratones bajo dolor neuropático inducido. A pesar de que, hasta el momento, se considera que ZIP no ejerce un efecto inhibitorio sobre la PKM ζ , ZIP puede revertir la potenciación a largo plazo.

Según Bak ^[10], la inyección de anisomicina en la corteza cingulada anterior pudo inducir efectos analgésicos en ratones bajo dolor neuropático inducido. La anisomicina es un inhibidor de la síntesis de proteínas y bloquea la potenciación a largo plazo inhibiendo la síntesis de proteínas necesarias para el desarrollo de la plasticidad. **La infusión de aisomicina en la corteza cingulada anterior pudo revertir el incremento de la tasa de remodelación, la alodinia mecánica y la alodinia térmica.**

Según Bak ^[10], la serina-treonina proteína quinasa mTOR regula la plasticidad sináptica mediante la activación de la síntesis de proteínas sinápticas. **La inactivación de mTOR puede revertir la potenciación a largo plazo en el dolor neuropático. La microinyección de rapamicina en la corteza cingulada anterior llevó a una reducción en la alodinia mecánica.** Adicionalmente, la actividad neuronal de la corteza cingulada anterior fue mayor en respuesta a estimulación eléctrica periférica en el contexto del dolor neuropático y esta activación de la corteza cingulada anterior es reducida por la rapamicina.

Según Bak ^[10], los estudios descritos en los párrafos anteriores se limitan a efectos analgésicos de corto plazo dado que los experimentos electrofisiológicos con muestras de tejido de la corteza cingulada anterior de ratones sometidos a dolor neuropático inducido registran un consistente incremento de la excitabilidad intrínseca.

Según Bak ^[10], la indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1) es una enzima que cataliza una reacción química del catabolismo del triptófano considerada como un cuello de botella y está vinculada al dolor neuropático. El nivel de la expresión de IDO1 se ve incrementado en la corteza cingulada anterior de ratas durante el procedimiento quirúrgico de ligación de nervio espinal. La administración oral de un inhibidor experimental de IDO1 ha conseguido atenuar la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica, revertir el incremento en la densidad de espinas dendríticas y suprimir la regulación al alza del nivel de fosforilación del receptor 2B de N-metil-D-aspartato (NMDA) en la corteza cingulada anterior tras la lesión nerviosa. **Estos resultados indican que este inhibidor experimental de IDO1 puede aliviar el dolor neuropático regulando la plasticidad sináptica en la corteza cingulada anterior.**

4.3.5.3 La materia gris periacueductal

Según Bak ^[10], se ha reportado que la lesión por constricción crónica en ratones reduce la adhesión a la materia gris periacueductal de agonistas endógenos MOR, lo que se ha probado en seres humanos mediante imágenes usando tomografía por emisión de positrones.

Según Bak ^[10], la activación de MOR produce un descenso en la liberación presináptica de GABA en las neuronas de la materia gris periacueductal. La liberación de GABA está regulada al alza tras la transección del nervio sacro en ratas, pero el nivel de efectos inhibitorios en la liberación presináptica de GABA por activación de MOR

permaneció intacta en ratas con dolor neuropático. Las acciones de los opioides y la lesión nerviosa sobre la liberación presináptica de GABA podrían considerarse mutuamente exclusivos. A pesar de ello, los efectos de los opioides están suficientemente enmascarados en el dolor neuropático, resultando en una disminución en los efectos analgésicos de los opioides.

Según Bak ^[10], de forma paradójica, los opioides pueden inducir hiperalgesia. Se ha reportado que **la activación de la quinasa tipo II calmodulina dependiente (CamKII α , por sus siglas en inglés) media la hiperalgesia inducida por opioides (OIH, por sus siglas en inglés)**. La inhibición de la actividad de CamKII α en la materia gris periacueductal, en la subdivisión capsular lateral de la porción central del núcleo amigdalino (CeLC), y la médula espinal por la molécula KN93, **un inhibidor de la actividad de CamKII α , pudo provocar la reversión de la alodinia tanto mecánica como térmica en ratones con hiperalgesia inducida por opioides**.

Según Bak ^[10], la prevención o la reversión de los cambios neuroplásticos en la materia gris periacueductal podría inducir efectos analgésicos en las condiciones de dolor crónico. **Se ha conseguido prevenir la cronificación del dolor neuropático mediante la inhibición de Homer1a, una molécula intracelular expresada de forma dependiente de actividad. La molécula Homer1a es un conocido regulador de la actividad del receptor 5 metabotrópico de glutamato (mGluR5, por sus siglas en inglés) y su nivel de transcripción se ve incrementado en la materia gris periacueductal tras la ligación de un nervio espinal. La inhibición de la traducción de la molécula Homer1a pudo provocar un descenso de la alodinia mecánica en ratas. La modulación de Homer1a afecta de manera específica a la fase tardía del dolor neuropático y su efecto analgésico es especialmente prolongado. Se ha mostrado que la administración de 3,5-dihidroxifenilglicina (DHPG), un agonista del receptor 5 metabotrópico del glutamato (mGluR5), en la materia gris periacueductal produce un efecto analgésico sobre la alodinia mecánica inducida por la ligación del nervio espinal.**

Según Bak ^[10], se ha demostrado que la microinyección de la molécula Ro25-6981, un antagonista de la subunidad NR2B del receptor de NMDA, en la materia gris periacueductal produjo la inhibición de la hiperalgesia térmica de manera bilateral en ratas con dolor inflamatorio inducido por adyuvante completo de Freund. El hiperósido, un compuesto flavonoide aislado de la planta *Rhododendron ponticum* suprimió la regulación al alza de los receptores de NMDA con subunidades NR2B en la materia gris

periacueductal tras la administración de adyuvante completo de Freud y produjo un efecto analgésico en ratones previamente inyectados con CFA. **Se ha documentado que la microinyección de forskolina en la materia gris periacueductal ventrolateral alivia la alodinia mecánica inducida por ligación de nervio espinal** en ratas, lo que sugiere que la activación de la señalización mediada por la cascada AC-AMPC-PKA en la materia gris periacueductal puede producir efectos analgésicos a través de la plasticidad sináptica glutaminérgica.

4.3.5.4 Los ganglios basales

Según Bak ^[10], los ganglios basales están compuestos por varios núcleos: el núcleo estriado (compuesto por el núcleo caudado, el putamen y la zona central del núcleo accumbens), el globo pálido externo, el globo pálido interno, el núcleo subtalámico y la sustancia negra. Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas están asociadas a la recompensa, a la cognición y al control motor, a su vez, están mediadas por las vías mesolímbicas, mesocorticales y nigroestriadas. Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas son por lo tanto una parte integral de los ganglios basales.

Según Bak ^[10], a pesar de ser conocidos por su función sobre el sistema motor, los ganglios basales son una región fundamental en la plasticidad adaptativa del cerebro, afectando a un amplio rango de conductas normales y condiciones patológicas psiquiátricas y neurológicas. Los ganglios basales integran la información nociceptiva entrante y contribuyen a una respuesta motora coordinada de evitación al dolor guiada en el espacio, así como otras conductas de defensa ante el dolor.

Según Bak ^[10], los ganglios basales reciben señales nociceptivas directa e indirectamente desde la médula espinal y el tálamo. Las regiones corticales como la corteza cingulada anterior o el área cortical S1 también envían señales asociadas al dolor a los ganglios basales, lo que contribuye al bucle corteza – ganglio basal – tálamo que integra multitud de información sobre el dolor, incluyendo su componente sensorial, motor, emocional, cognitivo y autonómico.

4.3.5.4.1 Plasticidad neuronal en los ganglios basales durante el dolor neuropático y su modulación

Según Bak ^[10], la sustancia P es un neuropéptido implicado en la transmisión de información nociceptiva a la médula espinal. La sustancia P tiene un efecto opuesto en el núcleo estriado. La infusión de sustancia P al núcleo estriado inhibe la hipersensibilidad

mecánica inducida por ligación parcial del nervio ciático (PSL), efecto que fue bloqueado mediante la coinfusión del antagonista del receptor 1 de neuro-quinina (NK1, por sus siglas en inglés) CP96345. La coinfusión de atropina también bloqueó el efecto analgésico de la infusión de sustancia P en el núcleo estriado, lo que sugiere que **la activación de los receptores muscarínicos de acetilcolina a través de los receptores NK1 podría potencialmente ser un método terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático.**

Según Bak ^[10], adicionalmente a la entrada de señales provenientes de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, el núcleo estriado también expresa moléculas y receptores opioides endógenos. Se ha documentado una regulación al alza significativa de los niveles de ARN mensajero de los receptores opioides κ y δ así como de pro-dinorfina en el núcleo accumbens de ratas sometidas a dolor neuropático por lesión provocada por constricción crónica. Dichas observaciones sugieren que la señalización endógena opioide en el núcleo accumbens podría estar fortalecida en condiciones de dolor neuropático.

Según Bak ^[10], la galanina juega un papel importante en la regulación de la información nociceptiva en la periferia y en el nivel espinal. La galanina tiene un efecto analgésico en el núcleo accumbens. La expresión del receptor 1 de galanina (GalR1) está regulada al alza en el núcleo accumbens de ratas sometidas a ligación parcial del nervio ciático. **La inyección local de galanina o de M617, un agonista de GalR1 en el núcleo accumbens provoca una atenuación de la hipersensibilidad mecánica y térmica, efecto que fue bloqueado por M35, un antagonista del receptor 1 y 2 de galanina (GalR1 y GalR2).**

Según Bak ^[10], el área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en inglés) podría regular las conductas asociadas al dolor a través de un incremento de la respuesta de la corteza prefrontal medial mediado por las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. **La estimulación opto-genética de dichas neuronas dopaminérgicas mesencefálicas provenientes del área tegmental ventral en sus terminales proyectadas en la corteza prefrontal medial induce un condicionamiento de preferencia de lugar, así como una disminución de la hipersensibilidad mecánica en modelos de dolor neuropático por lesión de nervio escatimado en ratas.** La señalización entrante proveniente de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas incrementó la actividad de las neuronas de la corteza prefrontal medial que se proyectan a la materia gris periacueductal ventrolateral.

Según Bak ^[10], la vía de recompensa que se dirige desde el área ventral tegmental (VTA, por sus siglas en inglés) y se proyecta en el núcleo accumbens (NAc, por sus siglas en inglés) juega un papel importante en la modulación de la información nociceptiva. El dolor neuropático inducido por lesión crónica debida a constricción crónica lleva a una hiperactivación de las neuronas dopaminérgicas contralaterales de la vía VTA-NAc involucrada en la recompensa e incrementa la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el núcleo accumbens contralateral. **La inhibición mediante técnicas opto-genéticas o farmacológicas de tales neuronas dopaminérgicas pudo revertir la sobreexpresión de BDNF y la hiperalgesia térmica tras la lesión nerviosa. La supresión condicional de la expresión de BDNF en la vía VTA-NAc o la microinyección de anisomicina en la VTA con el objetivo de inhibir la síntesis de BDNF pudo aliviar la hiperalgesia térmica en ratones con dolor neuropático inducido por lesión nerviosa debida a constricción crónica.**

Según Bak ^[10], la sirtuina 1 (SIRT1) es una histona deacetilasa sobre la que se ha reportado un efecto de alivio del dolor neuropático en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal. La SIRT1 se ve regulada a la baja en la VTA contralateral de ratones con dolor neuropático inducido por lesión nerviosa debida a constricción crónica. **La microinyección de SRT1720, un activador de SIRT1 en el área ventral tegmental pudo inhibir tanto la hiperalgesia térmica como la expresión del marcador de actividad celular Fos en el área ventral tegmental y en el núcleo accumbens tras la lesión nerviosa.**

Según Bak ^[10], los cambios plásticos en la vía dopaminérgica de los ganglios basales durante el dolor neuropático están involucrados en varias comorbilidades del dolor neuropático. Dos semanas tras la ligación del nervio espinal en ratas se observó un incremento en la descarga en ráfaga de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral. Adicionalmente, los niveles extracelulares de dopamina se vieron incrementados, mientras los niveles de expresión del receptor de dopamina D2 (no así los receptores de dopamina D1) descendieron en el núcleo accumbens de aquellos animales sometidos a ligación de nervio espinal. También se ha reportado que el nivel de liberación de dopamina en el núcleo accumbens en respuesta al alivio del dolor por pregabalina o la recompensa con ingesta de sucrosa incremento durante la fase temprana (no así en la fase tardía) del dolor neuropático ratas sometidas a ligación de nervio espinal. Estas

alteraciones de los circuitos dopaminérgicos de los ganglios basales podrían llevar al desarrollo de comorbilidades del dolor neuropático como la depresión y la ansiedad.

4.4 Señalización del astrocito en el dolor crónico

4.4.1 Vías quinasa y proteasa

Según Ji ^[34], las MAPK son un grupo de quinasas que incluyen la quinasa 1 regulada por señal extracelular (ERK1, por sus siglas en inglés) Y ERK2, p38 MAPK, la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) y la ERK5. Todas ellas muestran patrones de activación específicos en las células gliales de la asta dorsal de la médula espinal tras la lesión nerviosa y juegan distintos papeles en la inducción y mantenimiento del dolor neuropático. En ratas, la lesión neuronal provoca un incremento en la fosforilación de la p38 (P-p38) en la microglía mientras en los astrocitos se observa un incremento en la fosforilación de JNK (pJNK).

Según Ji ^[34], la quinasa 1 activada por factor de crecimiento transformante (TAK1, por sus siglas en inglés) es la molécula que activa a JNK y c-Jun, TAK1 es también activada por la lesión nerviosa, junto con los efectores de JNK, en los astrocitos espinales (y no en la microglía). La cinasa JNK posee tres isoformas (JNK1, JNK2 y JNK3) de las cuales los astrocitos espinales expresan principalmente JNK1. **La administración intratecal de ketamina, un antagonista de NMDA, pudo atenuar el dolor neuropático mediante la supresión de pJNK en los astrocitos de las ratas.** La lesión nerviosa también provoca una activación dinámica en la asta de la raíz dorsal de las células gliales de la rata, la pERK de la microglía es inducida en la primera semana tras la lesión nerviosa, pero se ve reducida de forma gradual posteriormente mientras que los astrocitos expresan pERK durante la fase tardía tras la lesión nerviosa, lo que sugiere que la pERK contribuye tanto a la inducción como al mantenimiento del dolor neuropático.

Según Ji ^[34], varias proteasas se ven reguladas al alza en los astrocitos espinales tras la lesión nerviosa. Las metaloproteinasas (MMPs, por sus siglas en inglés) juegan un papel activo en la neuro-inflamación tras la lesión cerebral en modelos en ratas. La MMP9 y la MMP2 regulan de forma diferencial la activación y astro glial y contribuyen a la inducción y al mantenimiento del dolor neuropático, respectivamente. En el modelo de ligación de nervio espinal en roedores, se produce una rápida y transitoria regulación al alza de MMP9 en las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal, llevando a una activación temprana de la microglía, seguida de una regulación al alza sostenida pero

tardía de MMP2 en los astrocitos de la médula espinal, lo que regula la fase tardía del dolor neuropático a través de la activación de IL-1 β . La lesión nerviosa induce la expresión del activador del plasminógeno (tPA, por sus siglas en inglés) en los astrocitos de la médula espinal de las ratas facilitando así el dolor neuropático. La tetrametilpirazina, también conocida como ligustrazina, es un compuesto natural presente en la soja fermentada y en los granos de cacao y exhibe un potente efecto antiinflamatorio en ratas. **Se ha demostrado que la tetrametilpirazina inhibe el dolor neuropático mediante el bloqueo de la regulación al alza de MMP2 y pJNK por parte de los astrocitos.**

4.4.2 Transportadores y proteínas de la unión tipo gap

Según Ji ^[34], los transportadores de glutamato GLT1 Y GLAST están alta, pero no exclusivamente expresados en los astrocitos. Su función es la modulación de los niveles extracelulares de glutamato para mantener la homeostasis en el SNC en condiciones fisiológicas. La lesión nerviosa en las ratas produce una regulación al alza inicial de GLT1 y GLAST en la médula espinal de la rata, seguido de una sostenida regulación a la baja de estas proteínas. La administración espinal en ratas de riluzole, un regulador positivo de la actividad del transportador de glutamato pudo atenuar de manera efectiva el dolor neuropático, mientras que la inhibición de los transportadores de glutamato incrementó los niveles extracelulares de glutamato espinal. **La microinyección la asta dorsal de la médula espinal en sus láminas más superficiales de un vector que incrementa selectivamente la expresión de GLT1 en los astrocitos produjo reversión del dolor neuropático ya establecido tras la lesión de la médula espinal.**

Según Ji ^[34], la expresión del canal acuoso acuaporina-4 (AQP4, por sus siglas en inglés) se ve inducida en los astrocitos de la medula espinal tras la lesión medular en ratas y tras lesión nerviosa en humanos. El papel específico de AQP4 en modelos animales de dolor neuropático todavía está por determinar. Se ha hipotetizado que la AQP4 podría ser necesaria para el mantenimiento de la homeostasis de los circuitos que median la nocicepción, ya que los ratones en los que se abolió la capacidad de expresar AQP4 muestran una menor sensibilidad al dolor, fenómeno conocido como hipoalgesia, y una menor sensibilidad en la asta dorsal medular ante estímulos dañinos. Los autoanticuerpos contra aqp4 están presentes en enfermedades como la neuro mielitis óptica, un trastorno doloroso y autoinmune que asocia daño nervioso y medular.

Según Ji ^[34], una de las propiedades clave de los astrocitos es su capacidad para formar redes conectadas por uniones tipo gap. El componente predominante en estas

uniones entre astrocitos es el CX43, se trata de un hemicanal que puede liberar compuestos citosólicos como ATP o glutamato cuando están abiertos. En roedores la expresión de CX43 está regulada al alza en los astrocitos tras la lesión nerviosa y el daño medular, la inhibición de la función de la unión tipo gap mediante su inhibidor no selectivo carbenoxolona (CBX, por sus siglas en inglés) produce una reversión efectiva de la alodinia mecánica en ratones y ratas.

Según Ji ^[34], existe evidencia que sugiere que la lesión nerviosa podría causar un cambio funcional desde uniones tipo gap mediadas por CX-43 a hemicanales de CX-43 sin oposición provocando una liberación al medio extracelular de mediadores astrocíticos como ATP, glutamato y quimiocinas. La salida de ATP y la astrogliosis evocada por daño medular están disminuidos en ratones incapaces de expresar CX-43 y CX-30, con una correspondiente reducción en la neuro-inflamación.

Según Ji ^[34], la ablación de la expresión de CX43 mediante interferencia de su ARN también pudo atenuar la alodinia mecánica tras lesión nerviosa tanto en ratas como en ratones. El bloqueo selectivo de CX-43 también pudo realizarse utilizando péptidos miméticos de CX43 como Gap26 y Gap27 provocando un alivio del dolor neuropático en ratones en fase tardía del dolor neuropático. La persistente regulación al alza de CX43 es esencial para el mantenimiento del dolor neuropático. La liberación de ATP mediada por CX43 también sirve como mediador en las interacciones intercelulares entre astrocitos y microglía: varios receptores de ATP, incluyendo a los purinoceptores P2RX4 y P2RY12 están regulados al alza en la microglía de la médula espinal y están crucialmente implicados en la patogénesis del dolor neuropático.

Según Ji ^[34], la molécula CBX capaz de bloquear la unión tipo gap mediada por CX43 también inhibe a otro mediador de unión tipo gap, la pannexina1 (PNX1, por sus siglas en inglés) expresada tanto en astrocitos como en microglía y modula por si misma la liberación de ATP. En los astrocitos de la médula espinal de ratones, los glucocorticoides regulan la exacerbación diurna de la alodinia mecánica tras la lesión nerviosa a través de la quinasa 1 inducible por glucocorticoides (SGK-1, por sus siglas en inglés) y la liberación de ATP mediada por PNX1. Adicionalmente, la liberación de IL-1 β mediada por PNX1 ha sido relacionada con el mecanismo de alodinia mecánica en un modelo de dolor articular demostrando que el ATP liberado de tanto los astrocitos como de la microglía ayudan a promover el dolor neuropático.

4.4.3 Mediadores gliales y neuromoduladores

Según Ji ^[34], la lesión de nervio periférico induce la expresión de quimiocinas como CCL2 Y CXCL1 en los astrocitos de la médula espinal de los ratones. En cultivos primarios de astrocitos, el factor de necrosis tumoral alfa induce rápidamente la expresión de las quimiocinas pro nociceptivas CCL2, CXCL10 y CXCL1 a través de la regulación al alza de JNK demostrando la existencia de una comunicación citoquina-quimiocina en la patogénesis del dolor crónico. La inyección intratecal en ratones de astrocitos activados por TNF resulta en una alodinia mecánica persistente debido a la liberación de CCL2 y CXCL1 en la asta dorsal de la médula espinal, mientras **la neutralización intratecal de CCL2 y CXCL1 con anticuerpos neutralizantes atenúa la alodinia mecánica en modelos murinos de dolor neuropático.**

Según Ji ^[34], también se ha demostrado un incremento en la expresión astrocítica de CCL2 en la asta dorsal medular del tronco cerebral tras la lesión del nervio trigémino en ratones, esto contribuye al dolor neuropático trigeminal. La CX43 también regula la liberación de quimiocinas, por lo que un bloqueo de CX43 en cultivos de astrocitos y en muestras de médula espinal inhibe la liberación basal de CCL2 y CXCL1 y además previene la liberación de estas quimiocinas evocada por TNF. La liberación de quimiocinas mediada por CX43 podría también implicar otros canales mediados por ATP como el PNX1 y P2RX7.

Según Ji ^[34], los astrocitos de ratones también regulan al alza al receptor de quimiocinas CXCR5 tras la ligación de un nervio. Este estudio también demostró una **reducción notable en el desarrollo de síntomas de dolor neuropático como la alodinia mecánica y la hiperalgesia al calor en ratones incapaces de expresar CXCR5**, así como una astrogliosis reducida. Se ha demostrado que la infusión espinal de CXCL13, ligando de CXCR5 producido por las neuronas de la asta dorsal de la médula espinal, es suficiente para activar a los astrocitos de la asta dorsal de la médula espinal y provocar alodinia e hiperalgesia en ratones silvestres (no así en ratones incapaces de expresar CXCR5)

Según Ji ^[34], las proteínas WNT son una familia de moléculas de señalización que regulan varios procesos celulares incluyendo la neuro inflamación en estados patológicos. En ratas y ratones, la lesión nerviosa resultó en una rápida y sostenida regulación al alza de WNT3A y WNT5B, ligandos WNT prototípicos, así como la activación de la señalización a través de la vía WNT/ β -catenina en neuronas y astrocitos de la asta dorsal

de la médula espinal. La inhibición espinal de las vías de señalización de WNT suprimieron el desarrollo y el mantenimiento del dolor neuropático en estos animales y bloqueó la reacción astro glial y la neuro-inflamación inducida por la lesión nerviosa, apoyando la noción de la señalización de WNT como un importante mediador en los síntomas del dolor neuropático.

Según Ji ^[34], existe evidencia reciente que implica a esfingolípidos en la señalización astro citica y en la patogénesis del dolor neuropático. Se han registrado cambios significativos en el catabolito de la ceramida N, N-dimetilesfingosina (DMS, por sus siglas en inglés) en la asta dorsal de la médula espinal y en el ganglio de la raíz dorsal de la rata tras la lesión nerviosa. La administración intratecal de DMS en ratas silvestres indujo una alodinia mecánica persistente que se asoció a astrogliosis reactiva. Adicionalmente, el tratamiento de cultivos de astrocitos con DMS llevo a una liberación de CCL2 y IL-1 β .

Según Ji ^[34], el dolor neuropático periférico inducido por quimioterapia es un factor limitante de muchos antineoplásicos como el bortezomib. Un estudio reciente ha mostrado que la administración de bortezomib en ratas provoca una alodinia mecánica que se correlaciona con un incremento en la biosíntesis de metabolitos de ceramida como los ligandos S1P y dihidro-S1P en la asta dorsal de la médula espinal. **La delección del S1pr1 astrocítico bajo el control del promotor de GFAP bloqueó el inicio del dolor neuropático tras la administración de bortezomib.**

4.4.4 Reguladores transcripcionales

Según Ji ^[34], se ha demostrado una regulación al alza de varios factores de transcripción y reguladores de la expresión génica en los astrocitos de la médula espinal durante el dolor neuropático. Además de la vía c-Jun, la regulación al alza de los miembros de la familia Janus quinasa (JAK, por sus siglas en inglés) y la subsecuente activación de los factores de transcripción STAT3 regula la proliferación astro glial y el dolor neuropático sostenido en ratas tras la lesión nerviosa. Adicionalmente, el receptor ST2 activado por la IL-33 contribuye al dolor neuropático mediante activación glial.

Según Ji ^[34], el factor nuclear κ B (NF κ B) es clave para la inducción de la expresión de genes inflamatorios. La lesión nerviosa en ratas y ratones regula al alza el NF κ B en la microglía espinal en la fase de inducción unos tres días posterior a la lesión, y en los astrocitos espinales durante el comienzo de la fase de mantenimiento en torno al

día siete posterior a la lesión, manteniendo e induciendo los síntomas del dolor neuropático.

Según Ji ^[34], el factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6, por sus siglas en inglés) está críticamente implicado en la transducción de señales por miembros de la superfamilia de receptores de TNF e IL-1, adicionalmente juega un papel en la regulación de la transcripción de genes a través de NFκB. TRAF6 tiene un papel en el mantenimiento del dolor neuropático. La lesión de nervio espinal en ratones induce la expresión de TRAF6 principalmente en los astrocitos. En el día diez posterior a la lesión, así como en algunas células de microglía en el día tres posterior a la lesión.

Según Ji ^[34], el TRAF6 regula la expresión de CCL2 en cultivos de astrocitos a través de la activación de JNK. **La supresión de la expresión de la expresión de TRAF6 en roedores pudo revertir parcialmente el dolor neuropático inducido por ligación de nervio espinal y revertir parcialmente la expresión espinal de CCL2**, demostrando una intersección entre TRAF6 y la transcripción de los genes que codifican quimiocinas proinflamatorias.

Según Ji ^[34], los receptores tipo toll (TLRs, por sus siglas en inglés) son unos reguladores clave en la vía de señalización de NFκB y la subsecuente síntesis de citoquinas y quimiocinas en el contexto del dolor crónico. El miembro mejor estudiado de la familia de receptores TLR es el receptor TLR4, el cual regula el dolor neuropático a través de su activación de la microglía y el astro glía de la asta dorsal de la médula espinal en ratas y ratones. El receptor TLR4 es expresado en los astrocitos de la asta dorsal de la médula espinal y contribuye a la patogénesis del dolor neuropático inducido por quimioterapia en ratas y ratones. El receptor TLR4 regula el dolor inflamatorio y neuropático en ratones varones, pero no en ratones hembra, lo cual es reminiscente de la diferencia en el papel de la microglía en el dolor neuropático. **Las diferencias sexuales en la sensibilidad al dolor y la analgesia están bien documentadas y se requieren estudios adicionales para investigar el dimorfismo de TLR4 en el dolor neuropático inducido por quimioterapia, así como el papel de otros TLR en los estados de dolor crónico entre sexos.**

4.4.5 Astrocitos en la sensibilización central

Según Ji ^[34], la sensibilización central es un tipo de plasticidad sináptica en la médula espinal y el cerebro que produce un incremento en la respuesta neuronal en las

vías centrales de dolor tras el daño nervioso inicial. La sensibilización central está provocada por la neuro-inflamación durante el desarrollo y el mantenimiento del dolor crónico. La neuro-inflamación y la sensibilización central son responsables de la amplia extensión más allá del lugar de la lesión inicial en condiciones de dolor crónico como la fibromialgia y la migraña. La activación de los receptores de NMDA, la fosforilación de ERK y la pérdida de señal inhibitoria (desinhibición) en las neuronas de la asta dorsal de la médula espinal son característicos de la sensibilización central. Tras el estímulo doloroso, la neuro-inflamación mediada por astrocitos lleva a la sensibilización central mediante interacciones glía-neurona y glía-glía. Las citoquinas proinflamatorias producidas por astrocitos y microglía son importantes para la inducción y mantenimiento de la sensibilización central.

Según Ji ^[34], las quimiocinas sirven como potentes mediadores para las interacciones entre neuronas y glía en el contexto del dolor crónico. El CCL2 derivado de los astrocitos y el CXCL1 regulan de manera directa la sensibilización central y el dolor a través de sus receptores neuronales CCR1 y CXCR1 respectivamente. En ratones el CCR2 se expresa en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y de la asta dorsal de la médula espinal y la exposición de muestras de médula espinal a CCL2 induce una activación rápida de pERK y una potenciación de las corrientes de NMDA dependiente de pERK y ERK en las neuronas de asta dorsal de la médula espinal a través de la activación de los receptores CCR2. El CCL2 también produce desinhibición en las neuronas de la médula espinal mediante la supresión de la transmisión mediada por GABA. El CXCL1 induce la activación de ERK y la plasticidad neuronal en las neuronas de la asta dorsal de la médula espinal a través de los receptores CXCR2. La lesión nerviosa resulta en una sensibilización central a largo plazo tal como se ve reflejado por los incrementos persistentes en los potenciales excitatorios postsinápticos (EPSCs, por sus siglas en inglés) en el circuito nociceptivo de la médula espinal de ratones tres semanas tras la lesión nerviosa. Tanto esta plasticidad sináptica espinal tardía y sensibilización central como el dolor neuropático tardío se revierten con un antagonista experimental de CXCR2. El CXCL13 derivado de las neuronas lleva a la activación de los astrocitos y el dolor neuropático indirectamente a través de la vía CXCR5 expresada en los astrocitos de la asta dorsal de la médula espinal. Tanto el dolor neuropático como la activación de los astrocitos están facilitados por la señalización CXCL13-CXCR5 entre neurona y glía.

Según Ji ^[34], la IL-1 β y el TNF son dos importantes citoquinas proinflamatorias cruciales para la patogénesis del dolor. La expresión de IL-1 β está inducida en los astrocitos y la microglía de la asta dorsal de la médula espinal de ratas tras la lesión nerviosa y en modelos de dolor neuropático por cáncer óseo. La caspasa-1 realiza una hendidura en la IL-1 β y la activa por lo que sirve como un componente fundamental en la formación del inflama-soma durante la patogénesis del dolor crónico. La MMP2 también juega un papel en la creación de la hendidura, la activación de IL-1 β y la astrogliosis en la asta dorsal de la médula espinal contribuyendo al mantenimiento del dolor neuropático inducido por ligación de nervio espinal en ratas y ratones. **La IL-1 β induce la sensibilización central en los circuitos espinales nociceptivos a través de varios mecanismos entre los que se incluye la modulación presináptica de la liberación de glutamato, la regulación postsináptica de la fosforilación y la función del receptor de NMDA.**

Según Ji ^[34], el TNF se expresa en el 90% de las células de microglía y en el 40% de los astrocitos ubicados en la asta dorsal de la médula espinal pero no por las neuronas. Al igual que el IL-1 β , el TNF facilita la sensibilización central a través de la regulación de la transmisión sináptica tanto excitatoria como inhibitoria.

Según Ji ^[34], estas citoquinas producidas por células gliales son claves también en la regulación de la potenciación a largo plazo de la médula espinal (sLTP, por sus siglas en inglés), la cual es un tipo especial de sensibilización central pero no es el único mecanismo de sensibilización central. La señalización del TNF regula la sLTP a través de los receptores 1 y 2 de TNF (TNFR1 y TNFR2, por sus siglas en inglés) presentes tanto en las terminales neuronales pre como postsinápticas para regular la liberación de neurotransmisor e incrementar la actividad de los receptores AMPA y NMDA.

Según Ji ^[34], la IL-1 β también regula la sLTP en las sinapsis tanto excitatorias como inhibitorias de la asta dorsal de la médula espinal. **El tratamiento con antagonistas de CCR2 inhibe la sLTP, incluso cuando son administrados en la fase de mantenimiento del dolor neuropático.**

4.4.6 Astrocitos supra espinales en el dolor crónico

Según Ji ^[34], varios estudios han reportado la activación de astrocitos en el núcleo trigeminal espinal del tronco encefálico. De forma similar al papel de la médula espinal en el procesamiento de la nocicepción periférica, esta región tiene un papel en el

procesamiento del dolor en el sistema trigeminal tras la lesión del nervio trigémino o la inflamación del músculo masetero. La activación de los astrocitos en el núcleo trigeminal espinal ha mostrado contribuir al dolor orofacial persistente. **La administración de la toxina astro glial fluoro-citrato puede atenuar la hiperalgesia tras la lesión del masetero o la pulpa dental en ratas y puede reducir el dolor facial posterior a la lesión nerviosa en ratas.** La activación de los astrocitos en el núcleo trigémino espinal parece compartir varias características con los astrocitos espinales: por ejemplo, la regulación al alza de la expresión por parte del astrocito de GFAP, CX43 e IL-1 β ocurre tras la lesión del masetero en ratas. Los astrocitos del núcleo trigeminal espinal expresan al receptor P2RX3, y su inhibición farmacológica en ratas puede atenuar el dolor facial tras la lesión por constricción crónica del nervio trigémino infraorbitario.

Según Ji ^[34], no se ha podido demostrar la activación de los astrocitos inducida por dolor en el sistema trigeminal en estudios post mortem en pacientes humanos, sin embargo, un estudio de 17 pacientes con dolor neuropático orofacial realizó pruebas de imagen funcionales por resonancia magnética, y se pudo observar una lenta actividad oscilatoria a través de la vía ascendente trigeminal del dolor, la cual estaba ausente en los sujetos control sanos y no pudo ser evocada por estímulos dolorosos agudos. Se ha propuesto como explicación a esta actividad la propagación de las olas de calcio por parte de los astrocitos activados en pacientes con dolor neuropático, lo que sugiere que la activación de los astrocitos podría contribuir en la patogénesis de humanos y roedores.

Según Ji ^[34], existe evidencia que demuestra en modelos humanos y animales que la astrogliosis ocurre en áreas superiores del cerebro asociadas con el procesamiento del dolor. La activación de astrocitos se documentó en la RVM del tronco encefálico tras la lesión nerviosa por ligación del nervio infraorbitario. Esta activación modula el dolor neuropático trigeminal a través de la señalización mediada por TNF y la IL-1 β .

Según Ji ^[34], la activación de los astrocitos en la materia gris periacueductal ventrolateral, un componente fundamental en el sistema de modulación descendente del dolor facilita el cáncer óseo en ratas. La activación de los astrocitos se ha observado en otras regiones cerebrales involucradas en el procesamiento del dolor, incluyendo regiones de la corteza cingulada anterior tras la inyección con formalina, así como la corteza del área somato-sensitiva primaria (S1) y el tálamo tras la lesión nerviosa en ratas. Un estudio con imágenes de doble fotón de calcio con el objetivo de detectar evidencia de la astrogliosis en el área cortical S1 en modelos con ratones de dolor en imagen especular,

los autores encontraron corrientes de calcio anormalmente elevadas en ellos astrocitos de la región S1 tras la lesión nerviosa contralateral, y la inhibición de los astrocitos pudo atenuar el remodelado sináptico y las conductas asociadas al dolor.

Según Ji ^[34], la liberación de trombospondina-1 (TSP-1, por sus siglas en inglés) por parte de los astrocitos parece ser la responsable del remodelado sináptico en el área cortical S1 tras la lesión. Estudios de imagen en humanos realizados en pacientes con dolor de espalda crónico han demostrado una activación glial en varias regiones cerebrales incluyendo el tálamo y la corteza somato-sensitiva, indicando así la posibilidad de una activación astro-cítica en humanos.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusión y recomendación

El marco sugerido por Ward ^[33] propone la modulación por parte del fenotipo proinflamatorio de microglía sobre la excitabilidad de las neuronas sensitivas en el asta dorsal para mediar hiperalgesia, que posteriormente se mantendrá mediante remodelado estructural de los circuitos neuronales llevándolos a un estado de desinhibición y sinaptogénesis generando así una mayor densidad en las espinas dendríticas de las neuronas excitatorias que se manifiesta sintomáticamente con hiper excitabilidad y memoria del dolor. Para Ward, los fenotipos tróficos promueven la resolución de los síntomas, mientras los fenotipos inflamatorios median la cronicidad de dichos síntomas mediante alteraciones estructurales mal adaptativas a largo plazo. En las regiones supra espinales, fenotipos específicos de microglía podrían remodelar la conectividad del procesamiento afectivo, contextual y modulador del dolor neuropático, lo cual establece una asociación con sus síntomas cognitivos.

Se recomienda el rápido diagnóstico del dolor neuropático con el propósito de ofrecer un tratamiento capaz de contrarrestar el fenómeno inflamatorio previo al remodelado estructural y prevenir así la cronificación del dolor neuropático.

5.2 Conclusión y recomendación

Según Bak ^[10], las manifestaciones más prominentes de plasticidad estructural, como la remodelación dendrítica y los cambios en la morfología de las espinas fueron observados en la región cortical S1 y en la corteza cingulada anterior. La plasticidad funcional en estas dos regiones varía en las neuronas excitatorias e inhibitorias para cada subtipo y colectivamente inducen la hiperactividad de las neuronas piramidales. Por el contrario, la materia gris periacueductal mostró un descenso en su actividad neuronal tras la lesión nerviosa. Estos cambios plásticos en las vías glutamatérgicas, que incluyen la disfunción de la señalización mediada por mGluR5 están implicadas en el desarrollo de esta hipoactividad. Adicionalmente, la señalización opioide se ve alterada en la materia gris periacueductal durante el dolor neuropático. Estas alteraciones podrían estar asociadas con la reducción de los efectos analgésicos de los opioides en el dolor neuropático. Los ganglios basales también están involucrados en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático, así como de sus comorbilidades.

Según Bak ^[10], la región cortical S1 y la corteza cingulada anterior son regiones fundamentales en el procesamiento de los componentes sensoriales y emocionales del dolor, respectivamente. El aspecto cognitivo juega un papel esencial en la experiencia del dolor. La corteza prefrontal medial juega un papel importante en la cognición del dolor, y en ella se ha observado plasticidad neuronal durante el dolor neuropático. Estos cambios en las propiedades neuronales son complejos, ya que pueden tener efectos opuestos dependiendo de la capa celular en la corteza prefrontal medial. Esta complejidad dificulta la tarea de entender el papel que ejerce la corteza prefrontal medial en el dolor neuropático. Las conexiones que se proyectan desde la corteza prefrontal medial hacia las grandes regiones de procesamiento del dolor sugieren la importancia de la corteza prefrontal medial en los mecanismos subyacentes del dolor neuropático.

Según Bak ^[10], la materia gris periacueductal envía la señal moduladora del dolor al núcleo ventromedial (RVM) de la médula espinal a través de sus conexiones recíprocas. El RVM también recibe señales del núcleo parabraquial y el tálamo, considerándose como la parada final en el sistema modulador descendente del dolor. El RVM recibe también señales de niveles corticales y ofrece un mecanismo homeostático que atenúa o acentúa la señal nociceptiva. El RVM modula bidireccionalmente el dolor a través de “células on” y “células off” que se proyectan la asta dorsal de la médula espinal, así como al núcleo caudado del trigémino.

Según Bak ^[10], la amígdala es una estructura crucial para el procesamiento del componente emocional del dolor y ha demostrado cambios neuroplásticos en el dolor neuropático. Las sinapsis de las proyecciones de las neuronas del núcleo parabraquial con el núcleo central de la amígdala fueron potenciadas tras la lesión nerviosa, esta plasticidad sináptica es independiente de los receptores NDMA. Se ha reportado la generación de nuevas células neuronales en la amígdala en el contexto del dolor neuropático. El hipocampo mostró cambios en la morfología de sus espinas dendríticas y en sus tasas de neurogénesis tras la lesión nerviosa. Estas alteraciones están asociadas a varias moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa y la glucógeno sintasa quinasa 3 beta. La alteración plástica de estas proteínas en el hipocampo también se asocia con comorbilidades del dolor neuropático como la ansiedad y la depresión.

Se recomienda el uso de técnicas no invasivas de neuro-modulación en aquellos casos en los que el componente cognitivo o emocional del dolor supone una comorbilidad grave que afecta a la calidad de vida del paciente

5.3 Conclusión y recomendación

Entre la gran variedad de posibles dianas terapéuticas, se concluye que la familia de moléculas que ofrece los resultados experimentales más prometedores son los miARN.

Se recomienda valorar, de acuerdo con los recursos del sistema de salud público costarricense la introducción de las terapias recogidas en la tabla 6, basadas en moléculas de miARN para el tratamiento del dolor neuropático crónico.

5.4 Conclusión y recomendación

Según Gong ^[21], el incremento de la actividad de los circuitos sinápticos excitatorios locales y el descenso asociado de la actividad de los circuitos inhibitorios locales de las interneuronas de la lámina II coincide en el tiempo con el pico del dolor neuropático entre 1 y 2 semanas tras la lesión nerviosa. La integración de la transmisión en las neuronas excitatorias de la lámina II contribuye al desarrollo del dolor neuropático, la disminución de la conectividad excitatoria postsináptica y el descenso de la excitabilidad evocada por glutamato de las neuronas excitatorias de la lámina II ipsilateral ocurre al recuperar la funcionalidad del nervio dañado. Los cambios en el circuito de la asta dorsal superficial se correlacionan con la sensibilidad a los estímulos, lo que indica su contribución mecánica al procesamiento del dolor inducido por lesión nerviosa y a su recuperación.

Se recomienda la detección y el diagnóstico temprano del dolor neuropático, ante la reorganización del circuito de la asta dorsal de la médula espinal a un estado de hiperexcitabilidad.

5.5 Conclusión y recomendación

Según Tran ^[32], existen varios mecanismos mediante los cuales las neuronas no lesionadas contribuyen al dolor neuropático crónico entre los cuales se incluyen cambios moleculares en el tipo y cantidad de neurotransmisores producidos, y en las uniones tipo “*gap*” que funcionan como mediadores en ciertas propiedades neurofisiológicas y uniones tipo “*gap*” que median en la comunicación intra gangliónica. Las neuronas lesionadas y no lesionadas tienen a menudo cambios divergentes. Los mecanos receptores no lesionados están frecuentemente implicados en tal tipo de alteraciones, muy a menudo con cambios opuestos a aquellos vistos en los nociceptores o simplemente ausentes en nociceptores. Una visión mecanicista de la plasticidad en las neuronas no lesionadas podría aportar a la comprensión de los cambios vistos en el lado contralateral a la lesión.

La exposición a mediadores en el torrente circulatorio o las alteraciones en las señales descendientes desde circuitos centrales puede contribuir en los cambios en las neuronas no lesionadas contralaterales tras la injuria tal como lo sugieren los niveles de factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) en el líquido cefalorraquídeo.

Se recomienda realizar verificar la presencia de una expresión de novo de péptidos nociceptivos para comprobar la existencia de un cambio fenotípico en neuronas no lesionada, teniendo en cuenta posibles alteraciones en la efectividad del tratamiento del dolor neuropático secundarias al cambio fenotípico.

5.6 conclusión y recomendación

Según Ward ^[33], El BDNF altera la expresión de proteínas de membrana en las neuronas de la asta como el cotransportador potasio cloruro KCC2 y favoreciendo la hiper excitabilidad de dichas neuronas. Las citoquinas inflamatorias, por el contrario, promueven la hiper excitabilidad por modulación directa de las corrientes sinápticas y activando el factor de transcripción de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB).

Añade Ward ^[33], indicando que la modulación farmacológica de la neurogénesis permite la manipulación bidireccional del umbral de dolor a largo plazo, lo que sugiere que la integración de neuronas inmaduras en el circuito espinal podría facilitar la reorganización de los circuitos neuronales hacia la mal adaptación. La administración de BDNF ha demostrado la prevención de la hiperalgesia mediante la promoción de la diferenciación neuronal de neuronas GABAérgicas

Según Ward ^[33], la administración intratecal de BDNF previene el mantenimiento del dolor neuropático, sin embargo, cabe la posibilidad de que una producción local y controlada de BDNF quizá por la microglía dirija la diferenciación neuronal directa y la reorganización de circuitos espinales para favorecer la hiper excitabilidad a diferencia de los incrementos supra fisiológicos y globales de la concentración de BDNF.

Se recomienda el tratamiento del dolor neuropático en su fase inicial con BDNF administrado de forma intratecal en dosis supra fisiológicas.

5.7 Conclusión y recomendación

Según Cavalli ^[20], varios estudios clínicos han podido demostrar la efectividad potencial de los compuestos derivados del cannabis en el tratamiento del dolor en

asociación con diabetes, quimioterapia y esclerosis múltiple. El compuesto Sativex ha sido aprobado por la FDA estadounidense para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple que padecen dolor neuropático, sin embargo, Cavalli [20] señala la necesidad de mayor investigación para una mejor evaluación de la eficacia de esta familia de compuestos.

Se recomienda el desarrollo de estudios clínicos que evalúen la capacidad de los distintos de cannabinoides de ofrecer analgesia satisfactoria en combinación con terapias convencionales.

5.8 Conclusión y recomendación

Según Ji [34], dada la evidencia que apoya el papel fundamental de los astrocitos en la inducción y mantenimiento del dolor persistente, es importante considerar como diana terapéutica a la propia astrogliopatía para el tratamiento del dolor crónico. La eliminación o el bloqueo de la función de los astrocitos mediante el uso de toxinas astrogliales ha sido capaz de atenuar el dolor neuropático en modelos animales pero su uso en pacientes humanos resulta insostenible dado el papel de neuro protector y de soporte que los astrocitos tienen en el sistema nervioso. De manera adicional, el desarrollo de fármacos selectivos para tipos celulares específicos gliales resulta difícil dado el limitado repertorio de dianas específicas del astrocito. En base al presente conocimiento de la mediación del astrocito en el dolor neuropático, se pueden considerar dos estrategias: dirigir la terapia a las vías de señalización de la MAPK, hemicanales o receptores purinérgicos para suprimir la liberación de mediadores gliales o dirigir la terapia hacia los mediadores ya liberados por el astro glía como la señalización mediada por quimiocinas y citoquinas.

Se recomienda la investigación de posibles terapias basadas en el bloqueo de las vías de señalización de la MAPK y uniones tipo gap de forma selectiva para evitar la liberación de mediadores inflamatorios micro gliales al medio.

5.9 Conclusión y recomendación

Según Ji [343], es notable que más del 80% de los pacientes con NMO experimentan dolor, incluida la cefalea. Una característica de la NMO es la presencia de anticuerpos anti AQP4 en el suero, lo que induce la producción de anticuerpos por los plasma-blastos, tipo celular significativamente elevado en pacientes con NMO. Se ha demostrado que el

tratamiento prolongado con tocilizumab, un anticuerpo anti IL-6 podría ser seguro y efectivo en el tratamiento de la NMO, así como otras patologías neuropáticas.

Se recomienda el tratamiento del dolor neuropático con inmunoterapia basada en anticuerpos anti IL-6

Según Ji ^[34], dado que la astrogliopatía es una característica común en casi todos los tipos de dolor crónico, y que la activación de la astro-glía se mantiene robusta durante el dolor neuropático, es interesante plantear el bloqueo de la transición de los astrocitos a un estado proinflamatorio o favorecer su adquisición de un fenotipo pro - resolutivo sin afectar las funciones homeostáticas de los astrocitos. Tal estrategia podría representar un acercamiento basado en la inmunoterapia para el tratamiento del dolor crónico.

5.10 Conclusión y recomendación

Según Ji ^[34], además de las estrategias ya mencionadas, existen varios tratamientos no farmacológicos actualmente bajo estudio en modelos animales incluyendo terapias celulares como aquellas basadas en células madre de médula ósea, ejercicio y neuro-modulación.

Se recomienda complementar la terapia farmacológica para el tratamiento del dolor neuropático crónico con una terapia de tipo no farmacológico como la estimulación transcraneal.

CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. Clinics in Plastic Surgery [Internet]. 2020 Apr 1;47(2):173–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115044/>

[2] Smith BH, Hébert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. Pain. 2020 Sep;161(Suplemento1):S127–37.

[3] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. Pain [Internet]. 2014 Apr;155(4):654–62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304395913006106>

[4] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2017 Feb 16;3(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371025/>

[5] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. The Lancet [Internet]. 2021 [citado el 28 de enero de 2021];397(10289):2082–97. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(21\)00393-7.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(21)00393-7.pdf)

[6] Langley PC, Van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. Journal of Medical Economics. 2012 Oct 10;16(1):85–95.

[7] Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain. Pain Physician [Internet]. 2019 Sep 1;22(5):479–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31561647/>

[8] de Oliveira RMW. Neuroplasticity. Journal of Chemical Neuroanatomy [Internet]. 2020 Oct 1;108:101822. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891061820300910>

[9] Shinu P, Morsy MA, Nair AB, Mouslem AKA, Venugopala KN, Goyal M, et al. Novel Therapies for the Treatment of Neuropathic Pain: Potential and Pitfalls. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Aug 25];11(11):3002. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/3002/htm#>

[10] Bak MS, Park H, Kim SK. Neural Plasticity in the Brain during Neuropathic Pain. *Biomedicines* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Dec 22];9(6):624. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/6/624>

[11] Harden RN. Chronic Neuropathic Pain. *The Neurologist*. 2005 Mar;11(2):111–22.

[12] Petroianu GA, Aloum L, Adem A. Neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2023 Jan 16;11(1072629).

[13] Valverde JA. Recomendaciones de tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Neuroeje*. 2012 Jul;25(2):51–61.

[14] World Health Organisation. Constitution of the World Health Organization [Internet]. World Health Organization. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/about/governance/constitution>

[15] Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN* [Internet]. 2020 Aug 5;Articles in Press(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680716/>

[16] International association for the study of pain [internet]. Washington D.C., Estados Unidos de América: IASP; [consultado el 16 de febrero de 2023]. Terminology [5 páginas aproximadas]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#Neuropathicpain>

[17] Puderbaugh M, Emmady PD. Neuroplasticity. [Updated 2023 May 1]. In:

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/>

[18] Ellis A, Bennett DLH. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2013 Jul;111(1):26–37.

[19] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2015 Feb;14(2):162–73. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70251-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70251-0/fulltext)

[20] Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* [Internet]. 2019 Jan;33(33):205873841983838. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431761/>

[21] Gong N, Hagopian G, Holmes TC, Luo ZD, Xu X. Functional Reorganization of Local Circuit Connectivity in Superficial Spinal Dorsal Horn with Neuropathic Pain States. *eneuro*. 2019 Sep;6(5):ENEURO.0272-19.2019.

[22] Sandkuhler sandkuhler. Spinal Cord Plasticity and Pain. In: Wall & Melzack's Textbook of Pain. Inglaterra: Elsevier; p. 94–110.

[23] Parreño Urquizo A. Metodología de la investigación en salud. Ecuador: ESPOCH; 2016.

[24] Hernández Sampieri R. Fundamentos de investigación. México: Mc Graw Hill; 2017

[25] Malcangio M. Role of the immune system in neuropathic pain. *Scandinavian Journal of Pain*. 2019 Dec 18;20(1):33–7.

[26] López-González MJ, Landry M, Favereaux A. MicroRNA and chronic pain: From mechanisms to therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017 Dec;180:1–15.

[27] Cobos del Moral E. Micro ARN: ¿una nueva vía para el manejo del dolor neuropático?. *Rev Soc Esp Dolor* 2019; 26(1): 2-3 / DOI: 1020986/resed20193730/2019

[28] Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*. 2018 Mar;159(3):595-602. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001122. PMID: 29447138.

[29] Garcés-Vieira MV, Suárez-Escudero JC. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *CES Medicina* [Internet]. 2014 Jan 1;28(1):119–32. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000100010

[30] Berlucchi G, Buchtel HA. Neuronal plasticity: historical roots and evolution of meaning. *Experimental Brain Research*. 2008 Nov 12;192(3):307–19.

[31] von Bernhardi R, Bernhardi LE, Eugén J. What Is Neural Plasticity? *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. 2017;1015(1015):1–15. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-62817-2_1

[32] Tran E. Revisiting PNS Plasticity: How Uninjured Sensory Afferents Promote Neuropathic Pain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020;14.

[33] Ward H, West SJ. Microglia: sculptors of neuropathic pain? *Royal Society Open Science* [Internet]. 2020 Jun 17;7(6):200260. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353970/>

[34] Ji RR, Donnelly CR, Nedergaard M. Astrocytes in chronic pain and itch. *Nat Rev Neurosci*. 2019 Nov;20(11):667-685. doi: 10.1038/s41583-019-0218-1. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31537912; PMCID: PMC6874831.

CAPÍTULO VII. ANEXOS

Autor ¹ / Revista ² / Año ³	Re ⁴	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia ⁵	Población	Resultados y conclusiones
Malcangio / Scandinavian journal of pain / 2019	25	Role of the immune system in neuropathic pain	Revisión bibliográfica	5	40	<ul style="list-style-type: none"> • La supresión de la expresión del miR-21 en las neuronas sensitivas previene tanto el desarrollo de alodinia neuropática como el reclutamiento de macrófagos en el ganglio de la raíz dorsal. • la modulación de la vía P₂X₄ – BDNF mediante la estimulación de la actividad del transportador KCC2 y el bloqueo del receptor purinérgico P₂X₄ con un anticuerpo monoclonal de penetración central o mediante su administración intratecal ha demostrado efectos anti nociceptivos significativos en modelos de dolor neuropático • Es probable que la proteína transmembrana DAP-12 de la microglía sea una diana terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático. • La administración de inhibidores de CatS, los antagonistas del receptor P₂X₇ y los anticuerpos contra el receptor CX₃CR₁ ejerce efectos anti nociceptivos en modelos de dolor neuropático, lo que sugiere la posibilidad de su uso como dianas terapéuticas para el tratamiento del dolor neuropático. • La inhibición de la infiltración de monocitos al nervio ciático con antagonistas del receptor CX₃CR₁ ofrece una posible estrategia para el tratamiento profiláctico del dolor neuropático inducido por la quimioterapia.

						<ul style="list-style-type: none"> • En el ganglio de la raíz dorsal, la molécula de microARN miR-lethal-7b se une al receptor 7 tipo toll (TLR7) acoplado al canal del receptor de potencial transitorio anquirina 1 (TRPA1) provocando un efecto pro nociceptivo. Otra molécula de microARN capaz de mediar en la nocicepción es el miR-21, el cual activa el receptor 8 tipo tol (TLR8) incrementando la actividad de las neuronas nociceptivas y a su vez, induciendo la hipersensibilidad al dolor. • Se ha demostrado que la administración intratecal de antagomir específico para miR-21 previene el desarrollo de alodinia neuropática y la infiltración de macrófagos en el ganglio de la raíz dorsa • La administración de miR-21 en nanopartículas dirigidas de forma específica al ganglio de la raíz dorsal con el objetivo de obstaculizar la comunicación neurona-macrófago puede ser una estrategia innovadora en la prevención del desarrollo de dolor neuropático
Lopez-Gonzalez / Pharmacology & Therapeutics / 2017	26	MicroRNA and chronic pain: From mechanisms to therapeutic potential	Revisión bibliográfica	5	177	<ul style="list-style-type: none"> • ha detectado la existencia de un grupo o “cluster” de miARN específicos de órganos sensitivos, entre los que se encuentra el ganglio de la raíz dorsal de ratones adultos. Dicho grupo de miARN, que incluye el miARN-96, miARN-182 y el miARN-183 se ve regulado a la baja en modelos de dolor neuropático en ratas. • La expresión del miARN puede variar de forma distinta en distintos compartimentos ante un mismo estímulo • La reversión inducida de los niveles de miARN-7a en el ganglio de la raíz dorsal a sus niveles normales pudo suprimir el dolor ya establecido tras la ligadura del nervio • Se ha demostrado en modelos animales de ligadura de nervio espinal que el tratamiento con miARN-7a normaliza la hiper excitabilidad de las neuronas nociceptivas. • La inyección intratecal de análogos sintéticos de miARN-96 disminuyó la expresión del canal de sodio Nav1.3 en el ganglio de la raíz dorsal y proporcionó un alivio parcial del dolor neuropático

					<ul style="list-style-type: none"> • La administración de miARN-183 en el ganglio de la raíz dorsal pudo atenuar la alodinia mecánica • Se ha probado el efecto inhibitorio del miARN-181a sobre la traducción de la subunidad alfa de GABA_A, provocando una pérdida de la inhibición en la médula espinal y el desarrollo de hipersensibilidad visceral prolongada. • la aplicación intratecal de miARN-103 alivia dicho dolor por lo que el miARN-103 es una posible diana terapéutica para el dolor neuropático. • La administración intratecal de inhibidores del miARN-1a-3p han demostrado una reducción notable de la hiperalgesia asociada a tumor, siendo su diana el transportador de intercambio protón/cloruro activado por voltaje (Clcn3). • la regulación al alza de la conexina 43 (Cx43) en la médula espinal contribuye al mantenimiento del dolor neuropático • la inhibición de miR-30c-5p en modelos de dolor neuropático en animales puede restaurar la funcionalidad del TGF-β1 provocando un alivio de la alodinia neuropática durante varias semanas. • La administración intratecal de lentivirus capaces de expresar miARN-183 consigue normalizar de manera parcial la expresión de BDNF en el ganglio de la raíz dorsal y atenúa de forma eficiente la alodinia mecánica inducida por la ligación de un nervio espinal • La tolerancia tras la administración <i>in vivo</i> de morfina supone la abolición del efecto anti nociceptivo de la morfina simultaneo a un incremento gradual de la expresión de miARN let-7 y la supresión de miARN let-7 provoca la reversión de la tolerancia a la morfina. • La administración intratecal de inhibidores de miARN-155 en modelos de dolor neuropático de lesión por constricción crónica en
--	--	--	--	--	---

						<p>ratas provoca una disminución considerable de la alodinia mecánica, la hiperalgesia térmica y reduce de manera notable la expresión de las citoquinas inflamatorias IL-1β, IL-6,</p> <ul style="list-style-type: none"> • y TNF-α. • La administración intratecal de análogos de miARN-195 en ratas induce hipersensibilidad mecánica e hipersensibilidad al frío. La administración intratecal de inhibidores de miARN-195 incrementa la activación de la autofagia y suprime la neuro inflamación. • se ha demostrado una notable disminución de la expresión de miARN-141 en el ganglio de la raíz dorsal, a su vez, una sobreexpresión de miARN-141 en la misma región anatómica disminuye en gran medida la alodinia mecánica, la hiperalgesia y la liberación de moléculas proinflamatorias. • La molécula miARN-21 tiene, potencialmente, una función como biomarcador de respuestas mal adaptativas ante la exposición a morfina ya que su expresión está inducida por el tratamiento con morfina. • Las estrategias más novedosas para el tratamiento del dolor neuropático son con miARN son: el uso de análogos de miARN, plásmidos codificadores de miARN, la activación optogenética, y los inhibidores de miARN
Cobos / Revista de la sociedad española del dolor / 2019	27	Micro ARN: ¿una nueva vía para el manejo del dolor neuropático?	Revisión bibliográfica	5	11	•
Shinu / Journal of Clinical Medicine / 2022	9	Novel Therapies for the Treatment of Neuropathic Pain: Potential and Pitfalls	Revisión bibliográfica	5	178	<ul style="list-style-type: none"> • . La terapia génica basada en IL-10 también ha demostrado reducir la alodinia en pacientes con dolor inducido por virus varicela zoster • La terapia génica con IL-4 ha demostrado resultados significantes en modelos de dolor neuropático por ligación de nervio espinal y en neuropatía diabética.

						<ul style="list-style-type: none"> • La modulación de estos canales iónicos debe ser valorada por sus posibles efectos analgésicos. • el Nav1.7 es considerado como la diana terapéutica más prometedora puesto que la insensibilidad congénita al dolor está provocada por una mutación en dicho subtipo de canal. • La FDA estadounidense ha aprobado la Ziconotida, un potente antagonista del canal de calcio tipo N Ca_v • identificado el compuesto natural Fisalina F que actúa bloqueando los canales de calcio dependientes de voltaje y reduce la hipersensibilidad en pacientes que padecen neuropatía periférica inducida por paclitaxel. • la administración del antagonista de la molécula de microARN miR137 ha logrado revertir tal condición resultando en una atenuación de la respuesta nociceptiva.
Bak / Biomedicines / 2021	10	Neural Plasticity in the Brain during Neuropathic Pain	Revisión bibliográfica	5	141	<ul style="list-style-type: none"> • La microinyección de la molécula antagonista de mGluR5 2-metil-6(feniletinil)-piridina (MPEP, por sus siglas en inglés) en el área cortical S1 ha sido capaz de provocar la reversión de la sobreexpresión de TSP-1 aliviando la alodinia mecánica. • el bloqueo inmediato del nervio periférico usando tetrodotoxina (TTX) tras la lesión nerviosa parcial pudo también prevenir el desarrollo de plasticidad sináptica estructural en S1 y la alodinia mecánica tras la lesión del nervio. • La activación del receptor cannabinoide 1 (CB1) es esencial para el efecto analgésico inducido por electro acupuntura como se ha podido demostrar en la coadministración de electro acupuntura con antagonistas selectivos del receptor CB1. • La descarga en ráfagas desde el tálamo mediante la activación de las neuronas GABAérgicas mediante técnicas opto-genéticas con

					<p>el propósito de silenciar las oscilaciones theta en S1. La activación de las neuronas GABAérgicas del tálamo pudo reducir las oscilaciones en S1 y produjo una reducción en la alodinia mecánica inducida por capsaicina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La inhibición de la actividad en la región cortical S1 produce efectos analgésicos en modelos de dolor por IACF • . La supresión de la expresión de la adenilil ciclasa 1 (AC1) estimulada por calmadudulina, enzima que actúa de forma previa PKMζ, pudo revertir la regulación al alza de la PKMζ, provocando la supresión de la alodinia mecánica tras la lesión nerviosa • analgésicos mediante la reversión de la potenciación a largo plazo a su cota base. Esto ha sido probado mediante la administración del péptido inhibidor del pseudosustrato-z (ZIP, por sus siglas en inglés), capaz de bloquear el mantenimiento de la potenciación a largo plazo • La infusión de aisomicina en la corteza cingulada anterior pudo revertir el incremento de la tasa de remodelación, la alodinia mecánica y la alodinia térmica. • proteínas sinápticas. La inactivación de mTOR puede revertir la potenciación a largo plazo en el dolor neuropático. La microinyección de rapamicina en la corteza cingulada anterior llevó a una reducción en la alodinia mecánica • la activación de la quinasa tipo II calmodulina dependiente (CamKIIα, por sus siglas en inglés) media la hiperalgesia inducida por opioides, un inhibidor de la actividad de CamKIIα, pudo provocar la reversión de la alodinia tanto mecánica como térmica en ratones con hiperalgesia inducida por opioides. • Se ha conseguido prevenir la cronificación del dolor neuropático mediante la inhibición de Homer1a, una molécula intracelular expresada de forma dependiente de actividad. La molécula Homer1a
--	--	--	--	--	--

					<p>es un conocido regulador de la actividad del receptor 5 metabotrópico de glutamato</p> <ul style="list-style-type: none"> • . Se ha mostrado que la administración de 3,5-dihidroxi-fenilglicina (DHPG), un agonista del receptor 5 metabotrópico del glutamato (mGluR5), en la materia gris periacueductal produce un efecto analgésico sobre la alodinia mecánica inducida por la ligación del nervio espinal. • Se ha documentado que la microinyección de forskolina en la materia gris periacueductal ventrolateral alivia la alodinia mecánica inducida por ligación de nervio espinal en ratas • la activación de los receptores muscarínicos de acetilcolina a través de los receptores NK1 podría potencialmente ser un método terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático. • . La inyección local de galanina o de M617, un agonista de GalR1 en el núcleo accumbens provoca una atenuación de la hipersensibilidad mecánica y térmica, efecto que fue bloqueado por M35, un antagonista del receptor 1 y 2 de galanina • La estimulación opto-genética de dichas neuronas dopaminérgicas mesencefálicas provenientes del área tegmental ventral en sus terminales proyectadas en la corteza prefrontal medial induce un condicionamiento de preferencia de lugar, así como una disminución de la hipersensibilidad mecánica en modelos de dolor neuropático por lesión de nervio escatimado en ratas • . La inhibición mediante técnicas opto-genéticas o farmacológicas de tales neuronas dopaminérgicas pudo revertir la sobreexpresión de BDNF y la hiperalgesia térmica tras la lesión nerviosa. La supresión condicional de la expresión de BDNF en la vía VTA-NAc o la microinyección de anisomicina en la VTA con el objetivo de inhibir la síntesis de BDNF pudo aliviar la hiperalgesia térmica en
--	--	--	--	--	---

						<p>ratones con dolor neuropático inducido por lesión nerviosa debida a constricción crónica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La microinyección de SRT1720, un activador de SIRT1 en el área ventral tegmental pudo inhibir tanto la hiperalgesia térmica como la expresión del marcador de actividad celular Fos en el área ventral tegmental y en el núcleo accumbens tras la lesión nerviosa.
Cavalli / International Journal of Immunopathology and Pharmacology / 2019	20	The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches	Revisión bibliográfica	5	29	
Ji / Nature Reviews Neuroscience / 2019	34	Astrocytes in chronic pain and itch	Revisión bibliográfica	5	233	<ul style="list-style-type: none"> • La administración intratecal de ketamina, un antagonista de NMDA, pudo atenuar el dolor neuropático mediante la supresión de pJNK en los astrocitos de las ratas. • Se ha demostrado que la tetrametilpirazina inhibe el dolor neuropático mediante el bloqueo de la regulación al alza de MMP2 y pJNK por parte de los astrocitos. • La microinyección la asta dorsal de la médula espinal en sus láminas más superficiales de un vector que incrementa selectivamente la expresión de GLT1 en los astrocitos produjo reversión del dolor neuropático ya establecido tras la lesión de la médula espinal.

					<ul style="list-style-type: none"> • la neutralización intratecal de CCL2 y CXCL1 con anticuerpos neutralizantes atenúa la alodinia mecánica en modelos murinos de dolor neuropático. • La delección del S1pr1 astrocítico bajo el control del promotor de GFAP bloqueó el inicio del dolor neuropático tras la administración de bortezomib. • La supresión de la expresión de la expresión de TRAF6 en roedores pudo revertir parcialmente el dolor neuropático inducido por ligación de nervio espinal y revertir parcialmente la expresión espinal de CCL2 • Las diferencias sexuales en la sensibilidad al dolor y la analgesia están bien documentadas y se requieren estudios adicionales para investigar el dimorfismo de TLR4 en el dolor neuropático inducido por quimioterapia, así como el papel de otros TLR en los estados de dolor crónico entre sexos. <ul style="list-style-type: none"> • La IL-1β induce la sensibilización central en los circuitos espinales nociceptivos a través de varios mecanismos entre los que se incluye la modulación presináptica de la liberación de glutamato, la regulación postsináptica de la fosforilación y la función del receptor de NMDA. • El tratamiento con antagonistas de CCR2 inhibe la sLTP, incluso cuando son administrados en la fase de mantenimiento del dolor neuropático. <ul style="list-style-type: none"> • La administración de la toxina astro glial fluoro-citrato puede atenuar la hiperalgesia tras la lesión del masetero o la pulpa dental en ratas y puede reducir el dolor facial posterior a la lesión nerviosa en ratas.
--	--	--	--	--	---

