



Mecanismos del dolor neuropático

Para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas es importante conocer los mecanismos neurofisiológicos, celulares y moleculares que contribuyen a la aparición de dolor neuropático. Se han elaborado numerosos modelos preclínicos del dolor neuropático.

- La mayoría de los estudios preclínicos utilizan modelos de lesiones nerviosas periféricas parciales en roedores. Los modelos habituales son sección transversal de dos de las tres ramas distales del nervio ciático (lesión con conservación de las estructuras nerviosas); sección transversal o ligadura de uno o varios nervios raquídeos (ligadura de nervio raquídeo); sección transversal de entre la mitad y dos terceras partes del diámetro del nervio ciático (ligadura parcial del nervio ciático); y constricción del nervio ciático y, más recientemente, infraorbital (lesión por constricción crónica). Son variaciones de estas lesiones nerviosas traumáticas modelos de neuritis y ciática.
- Otros modelos preclínicos que quizás imitan mejor el trastorno de dolor neuropático clínico son las neuropatías periféricas inducidas por diabetes, quimioterapia antineoplásica, antirretrovirales, alcohol y el virus de la varicela zóster.
- Los estudios preclínicos del dolor neuropático central son menos frecuentes. Estos estudios utilizan modelos en roedores de lesiones de la médula espinal inducidas por neurotoxinas o encefalomielitis alérgica experimental, que sirve de modelo para la esclerosis múltiple.
- El criterio de valoración habitual es la hipersensibilidad mecánica y térmica (calor o frío) de las patas traseras o la mejilla. Más recientemente, los investigadores han utilizado ensayos de preferencia o aversión condicionadas a lugares, así como pruebas en las que intervienen otras conductas complejas, como las conductas de evitación de madrigueras y depredadores, para evaluar el impacto del dolor continuo o espontáneo en el contexto de la lesión nerviosa.
- La lesión nerviosa periférica provoca alteraciones moleculares en toda la neurona sensitiva primaria, desde la periferia hasta los cuerpos celulares de la raíz dorsal, los ganglios trigéminos, la médula espinal y el núcleo trigémino. Cuáles de estas alteraciones constituyen factores contribuyentes esenciales al fenotipo del dolor neuropático es objeto de intenso estudio.
- La sensibilización central es un importante factor contribuyente al dolor y la alodinia persistentes posteriores a una lesión nerviosa traumática.
- Una amplia variedad de alteraciones moleculares, anatómicas y electrofisiológicas en los circuitos del asta dorsal de la médula espinal está provocada por lesiones nerviosas y tisulares y contribuyó a la sensibilización central. Las moléculas que intervienen en la sensibilización central son receptores, canales iónicos, mensajeros secundarios, citocinas y quimiocinas. Estas moléculas provienen de neuronas, glías, mediadores transportados por la sangre y células inmunitarias invasoras.
- Muchas de las moléculas que intervienen en la sensibilización central contribuyen también al proceso de potenciación prolongada, que se considera un sustrato de la generación y consolidación de la memoria. En este sentido, el trastorno del dolor neuropático puede considerarse resultado de una memoria maladaptada de la lesión.
- El acoplamiento de las fibras eferentes simpáticas y las fibras aferentes sensitivas también puede contribuir a la aparición de dolor neuropático. El acoplamiento mediado por adrenoceptores puede darse en el lugar de la lesión nerviosa (neuroma) y en los ganglios de la raíz dorsal, donde se ha observado la formación de eferentes simpáticos tras una lesión nerviosa periférica traumática. Esta formación anómala puede subyacer a la activación fisiopatológica de los aferentes sensitivos que activan los circuitos de transmisión del dolor en el asta dorsal.
- La alodinia táctil dinámica, es decir, la generación de dolor mediante la activación de aferentes mielínicos mecanorreceptivos de umbral bajo, puede deberse a la sensibilización central de los circuitos del asta dorsal específicos normalmente nociceptivos.
-



- La pérdida de controles inhibidores descendientes del tronco encefálico o la facilitación descendiente anómala de los circuitos de transmisión del dolor de la médula espinal pueden contribuir también a la sensibilización central y exacerbar el dolor neuropático.
- La pérdida de inhibición gabaérgica en el nivel del asta dorsal de la médula espinal y posiblemente en los centros corticales superiores (incluida la circunvolución del cuerpo calloso) puede contribuir de manera significativa a la aparición de dolor neuropático tras una lesión nerviosa.
- Los datos disponibles indican que el descenso de la inhibición gabaérgica se debe en gran parte a una compleja secuencia de sucesos que implican la activación de microglías mediada por ATP a través de receptores purinérgicos P2X₄. A su vez, las microglías activadas sintetizan y liberan factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que actúa en los receptores TrkB de las neuronas del asta dorsal que transmiten los mensajes nociceptivos. La interacción BDNF-TrkB altera el gradiente de cloruro en las neuronas del asta dorsal, lo que reduce el control inhibitorio que ejercen las interneuronas gabaérgicas. La consecuencia es un aumento de la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal, que permite que incluso la información de umbral bajo acceda a los circuitos nociceptivos y, por tanto, proporcione sustratos para el dolor y la alodinia continuos.
- Un importante interrogante en este ámbito atañe a la validez predictiva de cualquier modelo, es decir, al grado en que el modelo puede utilizarse para predecir la utilidad de una modalidad terapéutica en el entorno clínico.
- La retrovalidación de los modelos preclínicos es bastante sólida, en el sentido de que los fármacos que son eficaces en la clínica suelen ser eficaces en los modelos animales. En realidad, la mayoría de los compuestos eficaces en la clínica son anticonvulsivos y antidepresivos, que tienen eficacia demostrada en los modelos animales. Es claramente necesario trasladar con éxito a la clínica los tratamientos novedosos que son eficaces en los modelos animales.