

Rev. Soc. Esp. Dolor
4: 250-253; 2006

Cómo investigar en algo tan subjetivo como el dolor

J. Villar¹.

Villar J.

How to investigate a subject so subjective as pain.

SUMMARY

About 10 million people in Spain suffer from chronic pain. Despite the identification of important steps in the mechanisms of pain, an unacceptably large number of people live with it chronically. Since Melzack and Wall framed the idea of the central nervous system filtering, assessing and modulating the sensory information with their gate-control theory in 1965, we have advanced our understanding of the pain process. In this paper, I review the pathophysiological and molecular bases of pain, and explain the reasons why we do not have the tools to adequately treat all chronic or acute pain. Of the current 100 clinical trials of pain relievers conducted by investigators from the National Institutes of Health in the United States, most of them are investigating new ways to deliver old standards or alternative approaches. With the help of the new science of genomics, we are discovering that there are genetic differences among individuals in response to drugs. © Sociedad Española del Dolor. Published by SED.

Key words: Pain, nociception, morphine, analgesia, neuropathy, "gate-control" theory.

¹ Director, Instituto Canario de Investigación Biomédica, Santa Cruz de Tenerife-Las Palmas de Gran Canaria; Investigador Asociado, Research Center, St Michael's Hospital, Toronto, Canadá.

Recibido: 01/01/06
Aceptado: 01/03/06

RESUMEN

Cerca de 10 millones de personas en España sufren de dolor crónico. A pesar de que se han identificado los pasos más importantes en el proceso del dolor, la completa comprensión de su naturaleza sigue siendo un proceso esquivo. Desde que en 1965 Melzack y Wall plantearon su teoría de "puerta-control", en la que contemplaron el sistema nervioso central como un centro de filtro, evaluación y modulación de la información sensorial, hemos mejorado nuestro entendimiento del proceso del dolor. En este artículo se revisan las bases fisiológicas, patológicas y moleculares del dolor desde su doble vertiente protectora y patológica y se explican las razones por las que no hemos avanzado sustancialmente en el tratamiento del dolor. De los cerca de 100 ensayos clínicos que actualmente están llevando a cabo los Institutos Nacionales de la Salud en EE.UU. para aliviar el dolor, la mayoría investigan nuevas formas de administrar antiguos tratamientos o métodos alternativos. Con la revolución de la genómica estamos empezando a saber que existen razones genéticas para explicar las diferencias en la respuesta a los analgésicos. © Sociedad Española del Dolor. Publicado por la SED.

Palabras clave: Dolor, nocicepción, morfina, analgesia, neuropatía, teoría "puerta-control".

INTRODUCCIÓN

Aunque el dolor es algo muy subjetivo, entender las vías que subyacen para la percepción del dolor aporta muchas pistas para su mejor control. Esta necesidad es muy grande, porque a pesar de un creciente interés científico y clínico en aliviar el dolor, una cantidad inaceptablemente elevada de personas viven con él de forma crónica. Extrapolando



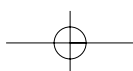
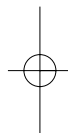
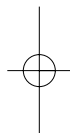
las cifras de los Institutos Nacionales de la Salud en EE.UU. podemos estimar que cerca de 10 millones de personas en España sufren de dolor crónico (o lo que es lo mismo, uno de cada cuatro ciudadanos), lo que viene a suponer un gasto anual de 5.000 millones de euros en cuidados sanitarios y en absentismo laboral. Ciertos estados dolorosos son endémicos: 70% de los pacientes con cáncer tienen dolor y más de 20 millones de días de trabajo se pierden cada año en España por migrañas. Globalmente, el dolor se lleva una gran parte del peaje sanitario. En su reunión del 11 de octubre de 2004, la Organización Mundial de la Salud declaró esa fecha el Día Mundial contra el Dolor. En esa reunión, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) presentó nuevos datos en los que se estimaba que una de cada cinco personas en el mundo, en cualquier momento dado, sufre de dolor crónico moderado o grave. Además, la Fundación Americana del Dolor estima que uno de cada cuatro pacientes con dolor no está bien tratado. No cabe duda que esta realidad es deprimente, pero por otra parte crea muchas oportunidades para investigar.

La naturaleza personal del dolor parece desafiar su propia entidad, pero los intentos de la IASP estimulan la investigación a partir de su definición: "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular verdadero o potencial". Estímulos nocivos como el calor, el frío, o químicos que pueden dañar los tejidos estimulan los receptores sensoriales, llamados nociceptivos, en la piel y en los órganos internos. Esta alerta, traducida en un impulso electroquímico, es transmitida a lo largo de las fibras nerviosas hasta la médula espinal y luego a los centros cerebrales, donde la nocicepción (junto a un conjunto de circunstancias, aspectos culturales, memoria y personalidad) se transforma en dolor. El cerebro modula el dolor en las vías que descienden al corazón de la nocicepción en el asta dorsal de la médula espinal. A pesar de que se han identificado los pasos más importantes en el proceso del dolor, la experiencia y lo que hacemos siguen siendo procesos esquivos. Se están produciendo grandes avances para localizar y elucidar las vías que conducen al dolor con la ayuda de las últimas tecnologías de la imagen. Otras tecnologías, como el perfil de expresión génica de los productos génicos relevantes, están empezando a ser utilizadas para identificar y localizar las moléculas que causan y median el dolor.

CUANDO EL DOLOR ES PROTECTOR

La nocicepción es una función normal del sistema nervioso, quizás la primera en términos de evolución. Es un sistema de aviso de peligro o amenaza creíble. El dolor comienza generalmente con los nociceptores, las terminaciones nerviosas de las fibras A-delta con mielina y de las fibras C sin mielina. Cuando una lesión local produce la liberación de mediadores inflamatorios (incluyendo Cox-2, interleuquinas, leocotrienos, iones de potasio, histamina, bradiquinina), los nociceptores cercanos se despolarizan transmitiendo el mensaje hacia el asta dorsal. Allí secretan varios neuropéptidos, como la sustancia P, y aminoácidos excitatorios, como el glutámico y aspártico, que a su vez estimulan a las neuronas del asta dorsal para que continúen el mensaje. Sin embargo, la nocicepción no se transforma en dolor hasta que el cerebro añade el significado de las señales que entran (input) desde los tractos trigeminal y espinotalámico. Estos mensajes son enviados al sistema límbico (el lugar donde se localizan las emociones y los sentimientos), a la corteza, para las evaluaciones cognitivas, y a los lóbulos frontales, donde podemos ver el pasado a través de la memoria y proyectarla en el futuro. El dolor no es nunca una simple señal.

Hace 40 años, Ronald Melzack y Patrick Wall (1) enmarcaron esta idea del sistema nervioso central filtrando, evaluando y modulando la información sensorial, mediante su teoría de "puerta-control". Melzack, psicólogo de la Universidad canadiense de McGill, y Wall, fisiólogo en el University College de Londres, se dieron cuenta que compartían interpretaciones de experimentos y observaciones sobre la naturaleza del dolor y las pusieron juntas en 1962 (2). La comunidad científica no valoró esta aportación, pero cuando lo publicaron tres años más tarde en la revista Science (1) el mundo estaba ya preparado para sus revelaciones. Melzack y Wall señalaron las inadecuaciones de la teoría de la especificidad, que contemplaba una línea directa desde los receptores en la periferia, y de la teoría del patrón, que proponía una suma de inputs iguales. El mecanismo de puerta-control se ajustaba mejor a las observaciones. Según esta teoría, las células del asta dorsal modulan los patrones de información que llega al cerebro, que a su vez produce la respuesta y la percepción. La idea de "puerta-control" transformó el entendimiento del proceso del dolor. El mecanismo puerta-control claramente implica al cerebro para poder parar la nocicepción. Una forma de hacerlo es



vía la liberación de péptidos opiáceos que se unen a los receptores opiáceos del cerebro y de la médula espinal. La activación rápida de este sistema suprime la percepción individual de un suceso estresante y de las emociones que lo acompañan. Vías descendentes llevan también los neurotransmisores inhibitorios, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), serotonina y noradrenalina, al asta dorsal.

El dolor nociceptivo se siente diferente dependiendo de si emana de la periferia o de los órganos internos. La estimulación y la naturaleza del dolor difieren notablemente dependiendo si es de los órganos internos o de la piel. Existen muchos problemas a la hora de identificar la fuente del dolor, sobre todo en los servicios de urgencias o en las lesiones deportivas. El dolor somático, sentido en la superficie, tiende a ser puntiagudo, bien definido, localizado y delimitado. El dolor visceral es difuso, apagado y con frecuencia referido. El gas en el intestino puede producir dolor por distensión de los tejidos. Uno puede estirar bastante la piel hasta que duela, pero una quemadura duele al momento. El dolor es una percepción especial; no sigue una relación directa de uno a uno con el estímulo nocivo. El dolor puede ocurrir incluso sin un estímulo nocivo obvio o de forma desproporcionada al estímulo nocivo. Y eso ocurre cuando la experiencia del dolor pasa de ser protectora a ser patológica.

CUANDO EL DOLOR ES PATOLÓGICO

El dolor puede persistir una vez que la nocicepción acaba. También puede aumentar o aparecer sin un estímulo obvio. El dolor dirige la atención a algo anormal que está pasando. El dolor crónico es más complejo. Normalmente sabemos cuál es la causa, pero no podemos solucionarlo necesariamente. La distinción entre agudo y crónico trasciende la definición literal de a corto y a largo plazo. Aunque se describe como continuo y persistente, el dolor crónico refleja de forma más adecuada una alteración de la homeostasis. Y el dolor crónico es muy frecuente. Un estudio reciente en Finlandia, en 6.500 individuos de la población general, encontró que un 35% tenía dolor en el momento de realizar el cuestionario (3). El dolor crónico era diario para cerca del 15% de los encuestados y el 40% de las visitas a un centro de salud tenían que ver con dolor crónico. Estos datos no tienen por qué ser muy diferentes en nuestro país.

Cuando el dolor crónico no es sencillamente nociceptivo, cae dentro del paraguas de la neuropatía.

Una lesión del sistema nervioso causa un estado de dolor constante. El dolor neuropático puede ser resultado de una sobre-reacción (hiperalgesia) o seguir a un estímulo inocuo como el tacto (alodinia). Los subtipos incluyen la neuropatía diabética, que procede del sistema nervioso periférico, y el dolor del miembro fantasma, que nace del sistema nervioso central y del periférico. El dolor neuropático puede ser intenso, como es el caso de muchos diabéticos que no pueden sentir el tacto de una manta sobre los dedos de los pies.

Ya que el dolor neuropático no está suficientemente estudiado, los tratamientos tienden a ser específicos y por ello suelen no ser del todo eficaces. Suele responder a los anticonvulsivantes, a los esteroides y a los antidepresivos tricíclicos, en lugar de los opiáceos y antiinflamatorios usados en el dolor agudo. Recientemente se ha comprobado que el perfil de expresión génica está empezando a identificar diferentes tipos de dolor crónico a nivel molecular. En estudios experimentales con modelos animales de dolor neuropático, varios grupos de investigadores están estudiando las variaciones que se producen en la expresión de 100 a 300 genes candidatos en los ganglios de las raíces dorsales después de una lesión a un nervio periférico. De esta manera se sabe que los genes cuyos productos facilitan la neurotransmisión están bloqueados, mientras que los genes que están involucrados en la respuesta inmune y en la inflamación están activados.

EN BUSCA DE ALIVIO

El descubrimiento de los mecanismos de acción de los fármacos analgésicos nos ha enseñado mucho sobre la biología del dolor. La aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la síntesis de prostaglandinas bloqueando la ciclooxigenasa. Los opiáceos son una ayuda a nuestro sistema opiáceo endógeno. Los antiinflamatorios y los opiáceos han sido utilizados durante siglos antes de que sus mecanismos de acción fueran identificados. Los efectos analgésicos de los antidepresivos tricíclicos, aunque no sean del todo conocidos, aumentan la disponibilidad de serotonina. Pero a pesar de toda la investigación que se realiza en estos momentos, el botiquín contra el dolor sólo ofrece variaciones sobre muy pocos temas: tenemos el opio y sus derivados, la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos, y muy pocas cosas más. Y es que los efectos secundarios de los nuevos fármacos siguen siendo una tre-

menda barrera. No tratamos adecuadamente el dolor porque somos incapaces de separar claramente la anatomía y la fisiología del dolor de la anatomía y fisiología normal. De los cerca de 100 ensayos clínicos que actualmente están llevando a cabo los Institutos Nacionales de la Salud en EE.UU. para aliviar el dolor, la mayoría investigan nuevas formas de administrar antiguos tratamientos (morfina, lidocaína) o métodos alternativos (masaje, té, acupuntura, musicoterapia). Existen algunas esperanzas sobre un nuevo y prometedor tipo de analgésico que procede de la naturaleza, el ziconotide, una versión sintética de un veneno de caracol, aprobada en EE.UU. a finales del 2004 y que bloquea los canales del calcio.

DIFERENCIAS INDIVIDUALES

El hecho de que los analgésicos no sean uniformemente efectivos es un reflejo de la extrema variabilidad de la experiencia del dolor. No existen dos personas que experimenten de la misma manera dos estímulos nociceptivos idénticos. Existen factores neurofisiológicos, hormonales, culturales, contextuales y psicológicos que marcan las diferencias. Es lo que define el componente de reacción al dolor. Los clínicos utilizan varios métodos para evaluar el dolor. El más familiar es una escala numérica, en la que el cero indica no dolor y el 10 indica el peor dolor imaginable. En los niños suelen emplearse escalas en las que aparecen caras con diferentes muecas para caracterizar el nivel de estrés o incomodidad. El cuestionario del dolor de McGill considera la intensidad actual del dolor en una escala de cero a cinco. Pero estas autoevaluaciones del dolor no valen en el paciente inconsciente o moribundo. Algunos autores analizan la expresión facial, pero sabemos que muchas veces estos pacientes pueden no sentir dolor alguno a pesar de sus expresiones. Es por ello por lo que en la mayoría de estos casos, los médicos y enfermeras se guían de la interpretación de señales no verbales, como muecas o movimientos determinados de las extremidades.

De toda la vida, los profesionales sanitarios han notado que los pacientes presentan diferencias en la respuesta a los analgésicos. Algunas personas son hipersensibles a una dosis estándar de morfina, mientras que otras no responden a menos que se les dé una dosis de caballo. Ahora empezamos a saber que existen razones genéticas para explicar estas distinciones. Es el caso del gen que codifica la enzima hepática CYP2D6. Una persona con una defi-

ciencia en esta enzima no puede metabolizar la codeína (4). Para el gen COMT, tres haplotipos frecuentes se correlacionan con una sensibilidad baja, moderada o alta al dolor. La proteína que codifica ese gen metaboliza la dopamina y la noradrenalina. Las personas con la versión más activa de la enzima no metabolizan rápidamente estos neurotransmisores, lo que permite que las encefalinas se acumulen y modulen el dolor. Las personas con la versión menos activa de la enzima tienen mayores niveles de los neurotransmisores, menos liberación de encefalinas y umbrales más bajos al dolor (5). Los estudios de expresión génica utilizando microarrays están dando a conocer las cascadas de cientos de genes que causan o acompañan una experiencia dolorosa. Pero a pesar de todos estos estudios que pretenden diseccionar el dolor a nivel molecular, se requerirá la fusión de observaciones a diferentes niveles para entender mejor todo el proceso del dolor. El dolor no puede ser reducido a la neurofisiología o a la farmacogenética. Al otro extremo del dolor está un ser humano que nos recuerda que el dolor es una experiencia consciente que emerge de nuestro complejo cerebro y que sufrimos de forma muy complicada.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jesús Villar
Director, Instituto Canario de Investigación Biomédica
C/ Tomás Morales, 6, 1º
35003 Las Palmas de Gran Canaria
Tel.: 928-38 32 05
Fax: 928-38 32 13
e-mail: jesus.villar@canarias.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965; 150:171-179.
2. Melzack R, Wall PD. On nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain*, 1962; 85:331.
3. Mäntyselkä PT. Chronic pain and poor self-rated health. *JAMA*, 2003; 290:2435-2442.
4. Gough AC, et al. Identification of the primary gene defect at the cytochrome P450 CYP2D locus. *Nature*, 1990; 347:773-776.
5. Zubieta JK, et al. COMT val158met genotype affects I-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 2003; 299:1240-1243.