



## Mecanismos moleculares de la transición entre dolor agudo y crónico en dolor neuropático (Bustamante, H).

Dr. Hedio Bustamante MV, MSc, PhD. Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias. Universidad Austral de Chile

[hbustamante@uach.cl](mailto:hbustamante@uach.cl)

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define Dolor Neuropático (DN) como “el dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso somatosensorial”. El DN se define también como un síndrome clínico caracterizado por dolor atribuible a un proceso anormal somatosensorial a nivel periférico o central que incluye dolor espontáneo, parestesia, disestesia, alodinia, no siendo beneficioso para el animal. Si bien es cierto las causas que llevan a la presentación de DN son ampliamente conocidas, en animales se restringen a algunas como la enfermedad tromboembólica del gato, posterior a onicectomía, avulsiones de plexo braquial, síndrome de cauda equina, laminitis, signos de raíz asociados a hernias discales laterales, amputaciones, neuropatías diabéticas entre otras (Mathews, 2008; Beggs y Salter, 2006)

El cuadro crónico de DN se asocia a una reorganización neuronal denominada “neuroplasticidad” que determina estados anormales de sensibilidad tanto a nivel periférico como central. En sentido estricto, estos cambios plásticos tienen tres mecanismos que llevan a las manifestaciones clínicas. En primer lugar un cambio fenotípico de mecanorreceptores, los cuales normalmente no llevan estímulos dolorosos. En segundo lugar, una pérdida de función de los mecanismos antinociceptivos descendentes. Por último, la sensibilización central que corresponde a cambios neuronales a nivel de la médula espinal. En los últimos 10 años, un nuevo componente se ha agregado a esta triada, identificándose la activación del componente glial tanto a nivel periférico (células satelitales gliales (CSG) y células de Schwann) como central (astrocitos y microglías).

Los eventos a nivel periférico que median la transición de agudo a crónico posterior al daño de un nervio periférico involucran eventos como la Degeneración Walleriana, mediada por la proliferación y diferenciación de células de Schwann, infiltración de células inflamatorias en el sitio distal a la lesión. Tanto macrófagos como células de Schwann secretan metaloproteinasas y mediadores vasoactivos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P, CCL-2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ . En el ganglio de la raíz dorsal, las CSG aumentan su capacidad de buffer de potasio, aumentando la expresión de conexina, canales de K y de moléculas de





expresión como la proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Igualmente, posterior a la lesión de un nervio periférico las CSG pueden expresar marcadores de apoptosis, lo cual induciría una disminución de la capacidad de buffer de K, cambiando el ambiente extracelular dentro del ganglio sensitivo, haciendo que las neuronas disminuyan su umbral de depolarización, favoreciendo la hiperalgesia y alodinia (Bustamante et al., 2011)

Profundos cambios se producen a nivel central, tanto a nivel neuronal como glial. Las neuronas aumentan la expresión de los receptores NMDA y AMPA potenciando la transmisión nociceptiva (Costigan y col. 2008). Otras fibras en las láminas I y II comienzan a expresar sustancia P, aumentando aun mas la excitabilidad neuronal (Latremoliere y Woolf, 2009). Las células gliales han sido involucradas en la mantención de los cuadros de dolor crónico. Tanto astrocitos como microglia se activan por la acción de mediadores inflamatorios (ATP, sustancia P, etc) y por señales quimiotácticas (Fractalkina)(Mika et al., 2013).

## REFERENCIAS

- Bustamante, H., 2011. The role of potassium buffering and apoptosis of trigeminal satellite glial cells in the induction and maintenance of orofacial neuropathic pain in rats. PhD Thesis. Virginia Polytechnic Institute and State University. USA.
- Beggs S., M. Salter. 2006. Neuropathic Pain: Symptoms, models and mechanisms. *Drug Develop Res* 67, 289-301.
- Costigan, M., J. Schoolz, C.J. Woolf, 2008. Neuropathic pain: a maladaptative response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 32, 1-32.
- Latremoliere, A., C.J. Woolf, 2009. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 10, 895-926.
- Mathews, K. 2008. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet Clin N Am Small Anim* 38, 1365-1414.
- Mika J., M. Zychowska, K. Popiolek-Barczyk, E. Rojewska, B. Przewlocka. 2013. Importance of glial activation in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 716, 106-119.

