

INVESTIGACIÓN A TU ALCANCE:

La naturaleza del dolor: ¿el dolor es bueno o malo?

***Dra. Beatriz Godínez Chaparro**

Área de investigación: Neurofarmacología en el desarrollo
y mantenimiento del dolor neuropático y dolor en la
enfermedad de Parkinson
Activo desde: 2015



El dolor es una sensación desagradable que todos hemos experimentado y que todos reconocemos. El dolor lo conocemos por experiencia, si alguien más tiene una lesión o una enfermedad que sabemos es dolorosa, creemos en el dolor de esa persona. Si no hemos vivido una experiencia similar, simplemente aceptamos que la otra persona está sufriendo. A menudo se dice con humor, pero con una pizca de verdad, que hay dos tipos de dolor: el mío, que siempre es real, y el tuyo, que no es más que muchas quejas.

JAMES MACKENZIE (cirujano escocés, 1909)

¿Qué es el dolor?

En condiciones fisiológicas normales el dolor es un componente protector en nuestras vidas, una señal de alarma que nos advierte de potenciales agresiones del medio ambiente que nos rodea y nos mantiene fuera de peligro. Sin embargo, si el dolor persiste, si se vuelve crónico o si aparece sin una causa aparente, esta sensación protectora se convierte en una pesadilla, una maldición, algo que deseamos eliminar por cualquier medio posible.

De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) el dolor puede ser definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, que puede ser descrito en términos de dicho daño. El dolor es una sensación subjetiva y su carácter desagradable lo convierte en una experiencia emocional y no sólo sensorial.

¿Cómo se clasifica el dolor?

El dolor puede clasificarse según los mecanismos fisiopatológicos que lo originan: nociceptivo, inflamatorio, neuropático y funcional.

- El dolor nociceptivo protege al organismo de los estímulos potencialmente dañinos, como golpes, quemaduras o agentes químicos irritantes. Este tipo de dolor es un sistema de protección fisiológica de alerta temprana, esencial para detectar y minimizar el contacto con estímulos nocivos.



- El dolor inflamatorio es una lesión causada por un daño tisular que a su vez desencadena un proceso inflamatorio adaptativo y protector debido a que aumenta la sensibilidad sensorial después de que el daño se genera, ayuda a que se recupere la parte del cuerpo lesionada al crear una situación que desalienta el contacto físico y el movimiento. La hipersensibilidad al dolor reduce el riesgo de daño y promueve la recuperación.

El dolor nociceptivo y el dolor inflamatorio son normales, todos los sentimos y los seguiremos sintiendo ocasionalmente por el resto de nuestras vidas. El dolor nociceptivo nos protege de lesiones; el dolor inflamatorio nos ayuda a curarnos y es normal, pero también clínicamente relevante, pues en ocasiones puede convertirse en una enfermedad por sí misma, duradera y sostenida por una condición inflamatoria persistente que debe ser tratada, como la artritis reumatoide.

Un dolor persistente se convierte en una pesadilla, una maldición algo que debemos eliminar

- Un tercer tipo de dolor, mucho más desagradable –probablemente varios de nosotros nunca lo hemos sentido, pero quizá conocemos a alguien que sí lo puede reconocer–, es el neuropático, originado por una lesión en el sistema nervioso periférico o central y producido por una variedad de razones, que incluyen trastornos metabólicos (diabetes), infecciones virales (neuralgia post-herpética, VIH, lepra), enfermedades neurodegenerativas (Parkinson), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple y síndrome Guillain-Barré), traumatismos (accidentes automovilísticos), entre otras.

El dolor neuropático es particularmente desagradable, se puede percibir como una quemadura o una descarga eléctrica. Se siente en ausencia de una lesión o se desencadena por procesos que normalmente no causaban daño, como la sensación al tacto o al frío. Bajo estas condiciones, el dolor se torna desagradable y muchas veces insoportable.

- El dolor funcional es aquel que surge como consecuencia del funcionamiento anormal del sistema nervioso. Puede presentarse en condiciones en las que no existe daño en el sistema nervioso periférico o central, o proceso inflamatorio. Las afecciones que provocan este dolor incluyen fibromialgia, síndrome de intestino irritable, cefalea de tipo tensional, entre otros síndromes en los que existe dolor sustancial desagradable.

El dolor funcional en muchas ocasiones es subvalorado por el personal de salud. Al no existir causa aparente que lo origine, la mayoría de las veces se le indica al paciente que su dolor es psicológico y que no existe tratamiento para él; pero como profesionales de la salud tenemos la obligación moral de escuchar al paciente y creer en su dolor. Que no entendamos su origen, no significa que no existe.

Tratamiento farmacológico para el dolor

El manejo seguro y efectivo del dolor es un objetivo para médicos e investigadores. La solución ideal para aliviarlo sería eliminar la causa que lo produce, pero con frecuencia esto no es posible o no puede realizarse con la rapidez deseada, por lo que comúnmente se opta por ofrecer un tratamiento sintomático. Hoy en día, contamos con diversos fármacos que ayudan a mitigar o alivian el dolor. Las dos familias de analgésicos comúnmente utilizadas son los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), representados por sus fármacos estrella: la morfina y la aspirina, respectivamente.

Los opiáceos se consideran el “estándar de oro de la analgesia” (codeína, metadona, fenta-



nilo, morfina, oxicodona), pero su prescripción médica es controlada, ya que pueden ser consumidos como drogas de abuso. Desafortunadamente, los opiáceos pueden inducir efectos secundarios indeseables, como euforia, sueño, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, prurito y estreñimiento. También pueden provocar adicción física y tolerancia.

La adicción física obliga al consumidor a seguir tomando el fármaco y el retiro abrupto de éste provoca abstinencia, generando síntomas físicos desagradables. Por otro lado, el uso repetido de opiáceos induce tolerancia; es decir, reduce la eficacia del fármaco, por lo que es necesario aumentar la dosis para obtener los mismos efectos benéficos. Si bien, el consumo de opiáceos en la mayoría de los casos son la solución para el dolor inflamatorio y nociceptivo, diversos estudios han demostrado que los opioides no son eficaces para tratar el dolor patológico, como lo son el neuropático y el funcional.

La otra familia de analgésicos populares son los AINE's (aspirina, diclofenaco, indometacina, metamizol, celcoxib, etc.), los cuales son de venta libre y tienen propiedades antiinflamatorias y reducen la fiebre, además de su efecto analgésico. Lamentablemente los AINE's también generan efectos adversos, entre ellos la formación de



Muchas veces, al no existir causa aparente del origen del dolor, se le indica al paciente que es psicológico

úlceras gástricas, sangrado intestinal, lesión del riñón o hígado. Otro inconveniente de los AINE'S es que la mayoría de ellos tienen el potencial de desencadenar reacciones alérgicas graves. En cualquier caso, los AINES siguen siendo la primera línea de tratamiento contra muchas formas de dolor, particularmente el que tiene un fuerte componente inflamatorio y/o nociceptivo.

Durante mucho tiempo los dolores de origen neuropático y funcional se consideraron intratables, ya que el uso de analgésicos habituales como los AINE'S y los opioides no los alivian. Actualmente, la primera línea de tratamiento para el dolor neuropático es el uso de fármacos antidepresivos, como la amitriptilina y la duloxetina, así como los fármacos anticonvulsivos: la gabapentina y la pregabalina. Estos últimos ampliamente utilizados para tratar afecciones de dolor neuropático, la fibromialgia y otros estados de dolor funcional. Los fármacos antidepresivos y anticonvulsivos tienen efectos analgésicos y anti-hiperalgésicos. No son analgésicos en un sentido clásico, pero ayudan a reducir el malestar y el componente emocional desagradable de los dolores neuropático y funcional. Desafortunadamente provocan diversos efectos secundarios, como mareos, somnolencia, confusión, letargo, problemas para caminar o para realizar actividades que requieren destreza, por lo que muchos pacientes suspenden el tratamiento.

Lamentablemente, el dolor patológico es resistente al tratamiento farmacológico y su alivio, por lo general, es parcial. Esto podría ser explicado en parte a un diagnóstico inexacto en la práctica clínica o al consumo de fármacos poco eficaces para el tipo de dolor que presenta el paciente. Para hacer frente a este problema es imperativo buscar, caracterizar y evaluar nuevas moléculas –de origen natural o sintético– que sean eficaces para el alivio del dolor. Asimismo,



se busca que las nuevas moléculas reduzcan la hiperalgesia, manteniendo la sensibilidad al dolor de tipo protector y, por lo tanto, controlar el dolor crónico sin afectar negativamente la utilidad de éste como señal de alarma.

¿Qué es la nocicepción?

A nivel de ciencia básica podemos estudiar el componente sensorial del dolor, al cual se le conoce como nocicepción: un proceso biológico desencadenado por la acción de estímulos nocivos antes de que la información sea consciente; es decir, la nocicepción se refiere a los mecanismos moleculares, celulares y sistémicos que permiten la modulación de impulsos que posibilitan la presencia o no del dolor.

El principal acercamiento en neurofisiología no ha sido el estudio del dolor, per se, más bien se estudia la nocicepción, que no es sinónimo de dolor, sino puede ser un proceso necesario para que se perciba el dolor, pero no es suficiente para que el dolor se presente clínicamente.

Los mecanismos de acción responsables de la actividad analgésica de moléculas de origen

natural o sintético en modelos animales de dolores inflamatorio y neuropático. En este sentido, hemos demostrado que moléculas de origen natural, como la mangiferina (producto mayoritario de la corteza del mango), el [6]-gingerol (un componente activo del gengibre), la curcuma (ingrediente activo de la cúrcuma), el eugenol (compuesto del aceite de clavo de olor), así como compuestos de origen sintético derivados de paroxetina, por ejemplo, disminuyen la alodinia (sensación dolorosa provocada por un estímulo inocuo) y la hiperalgesia (incremento en la sensibilidad a los estímulos dolorosos) fenómenos característicos del dolor neuropático, sugiriendo que estas moléculas podrían ser útiles para tratar el dolor de origen neuropático en pacientes. Una vez que determinamos la potencial utilidad analgésica de estas moléculas, estudiamos los mecanismos de acción que participan en el efecto analgésico.

En el laboratorio de inflamación y dolor también estudiamos la neurobiología de los sistemas periféricos y centrales que regulan la transmisión sensorial nociceptiva del dolor en la enfermedad del Parkinson, así como la búsqueda de un adecuado tratamiento farmacológico que ayude a mitigar el dolor en este tipo de pacientes.

¿La enfermedad de Parkinson produce dolor?

La enfermedad de Parkinson es una afección neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por la pérdida de neuronas que producen dopamina, que si falta, hace que el control de movimiento se vea alterado, dando lugar a los síntomas motores característicos de esta enfermedad, como temblor en reposo, bradicinesia (lentitud de los movimientos espontáneos), marcha inestable y rigidez muscular. Además, los pacientes con la enfermedad de Parkinson presenten síntomas no-motores, como son depresión, deterioro cognitivo, alteraciones del sueño, fatiga, disfunción de la vejiga y dolor, entre otras.

En etapas tempranas de la enfermedad de Parkinson los pacientes presentan dolor severo o incapacitante, el cual puede ser más desagradable que los síntomas motores; mientras que en etapas avanzadas de la enfermedad el dolor se percibe como el sexto síntoma más molesto, causando un gran impacto en la calidad de vida del paciente y su familia.

La prevalencia del dolor en pacientes con la enfermedad de Parkinson varía entre el 34 y el 83%, y el dolor nociceptivo de origen visceral y musculoesquelético (originado por posturas anormales, rigidez y acinesia causante de las contracciones involuntarias musculares dolorosas) se presenta con mayor frecuencia. Además, este tipo de pacientes pueden presentar dolor neuropático, generando dolor central y radicular. En sí, el dolor es un problema clínico importante en la enfermedad de Parkinson y poco entendido por los especialistas.

Desafortunadamente, en la práctica clínica los pacientes se enfrentan con médicos, que prestan atención a los síntomas motores y subvaloran los no-motores, como es el dolor, argumentando es parte de la enfermedad y deben acostumbrarse a vivir con él. Por lo tanto, el médico requiere de habilidad para diagnosticar y experiencia clínica para determinar la causa del dolor en este tipo de pacientes, a fin de brindarles un tratamiento adecuado que logre mitigar su dolor y ofrecerles una mejor calidad de vida.

Actualmente, son pocos los grupos de investigación que conceden importancia a los síntomas

El dolor patológico es resistente al tratamiento farmacológico y su alivio, por lo general, es parcial

no-motores de la enfermedad y sólo una minoría se enfoca en estudiar el dolor generado como consecuencia de la enfermedad de Parkinson. Por tal razón, son escasos los estudios formales que señalan los fármacos útiles para un adecuado manejo del dolor en pacientes con esta enfermedad.

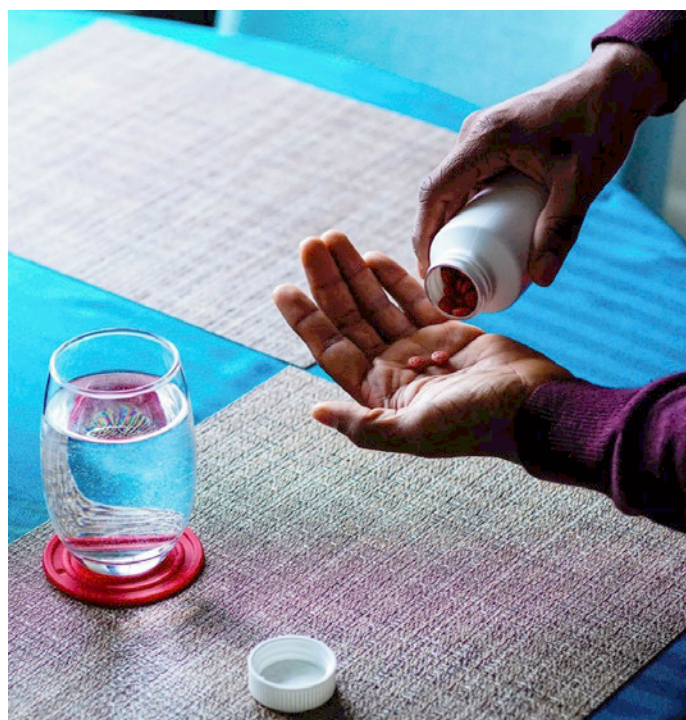
Con el propósito de contribuir a la generación de conocimiento en este campo, a partir del 2016, en el laboratorio de inflamación y dolor del Departamento de Sistemas Biológicos comenzamos a estudiar sistemáticamente el efecto anti-nociceptivo de fármacos con potencial actividad analgésica en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson. Constatamos que las ratas lesionadas con 6-OHDA (una toxina capaz

de destruir selectivamente a las neuronas que sintetizan dopamina) disminuyen su capacidad motora y generan respuestas dolorosas espontáneas, como alodinia e hiperalgesia, fenómenos característicos del dolor neuropático. Asimismo, demostramos que el tratamiento crónico de levodopa, pramipexol y celecoxib reduce el dolor neuropático en animales con Parkinson, y que la combinación de levodopa+celecoxib potencia el efecto analgésico, sugiriendo que estos fármacos o su combinación pueden ser útiles para mitigar el dolor neuropático en pacientes con esta enfermedad. Actualmente, con ayuda de la química computacional, estudiamos los mecanismos de acción que podrían estar participando en el efecto analgésico inducido por pramipexol.

El trabajo realizado en el laboratorio es el resultado de la colaboración exitosa con otros grupos de trabajo con los que sumamos esfuerzos: el Departamento de Sistemas Biológicos (Dra. Julia Pérez Ramos, M. en C. Felipe Mendoza, Dr. Jaime Pérez Villanueva, Dra. Liliana Hernández Vázquez y Dra. Elisa Drago); el Departamento del Hombre y su Ambiente (Dra. Marcela Benites y Dra. Gabriela Garza Mouriño); la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (Dra. Liliana Mendieta y Dr. Fernando Sartillo-Piscil); la Universidad Nacional Autónoma de México (Dr. Miguel Condes Lara, Dra. Patricia Orduña y Dr. Arrigo Coen), así como la entusiasta participación de alumnos y alumnas de licenciatura y posgrado.

Estas colaboraciones nos han permitido estudiar moléculas con potencial actividad analgésica, así como los mecanismos de acción implicados en el efecto analgésico inducidos por éstas, a partir de modelos animales, cultivos celulares, química computacional y análisis digital de imágenes, permitiéndonos realizar investigación básica de frontera.

Hoy en día la sociedad demanda un tratamiento efectivo para el dolor. No es aceptable decir a los pacientes que deben aprender a vivir con él o que es inevitable. Lo anterior debe impulsar el desarrollo de tratamientos efectivos para las distintas formas de dolor (nociceptivo, inflamatorio, neuropático o disfuncional). En determinados casos muchos pacientes sufren durante su vida algunas formas terribles de dolor que no se investigan lo suficiente y no se les puede ofrecer tratamientos científicamente eficaces para mitigarlo. En consecuencia, es necesario seguir trabajando e incrementar el conocimiento científico sobre los mecanismos que subyacen el dolor y la analgesia, con el propósito de ofrecer potenciales blancos terapéuticos que permitan el diseño, la síntesis y la evaluación de fármacos que coadyuven en un adecuado tratamiento farmacológico para aliviar el dolor.



**Lic. en Química Farmacéutica Biológica por la UNAM; M. en C. y Dra. en Neurofarmacología y Terapéutica Experimental por el Cinvestav; Diplomado en Neurofarmacología del comportamiento de UATX. Profesora investigadora adscrita al Departamento de Sistemas Biológicos de la División de Ciencias Biológicas de la Salud de la UAM-X. Perteneció al Sistema Nacional de Investigadores, nivel 1 y es miembro de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, de la Asociación Internacional para el Estudio del dolor (IASP) y la Sociedad de Neurociencias (SFN).*