



FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

ALTERACIONES EN LOS CANALES IÓNICOS Y SU IMPLICACIÓN EN LOS TRASTORNOS DEL DOLOR

Autor: Viktoriya Kaloyanova Karaivanova

Tutor: Prof. Dr. Luis Rivera de los Arcos

Convocatoria: Junio

RESUMEN

Aunque el término “canalopatía” es bastante reciente, se ha reconocido que los defectos en los canales iónicos, causados tanto por factores genéticos como adquiridos, están implicados en un amplio rango de dolencias, incluyendo la epilepsia, migraña, ceguera, diabetes, hipertensión, arritmias, cáncer o el dolor. El dolor es el primer motivo de consulta médica en España asociándose más del 50% de ellas al dolor crónico, que a su vez afecta a una de cada cinco personas en Europa (1). Los canales de sodio voltaje-dependientes $Na_v1.7$, 1.8 y 1.9 y los canales de potencial de receptor transitorio (canales TRP) son los principales implicados en la percepción y transmisión del estímulo nociceptivo, dando su alteración lugar a una sensación exagerada del dolor, como en los casos de eritromelalgia (o eritermalgia), dolor extremo paroxístico y dolor episódico familiar; o una ausencia total del mismo, como en la insensibilidad congénita al dolor. Implicados también en el dolor neuropático, conforman una importante diana terapéutica en la medicina cada vez más individualizada, focalizada y especializada hacia la que nos dirigimos en el sXXI.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El sistema nervioso está compuesto principalmente por dos tipos de células: las neuronas, unidades básicas de señalización, y las de sostén, también conocidas como células gliales, que proporcionan un importante soporte bioquímico (2). En el sistema nervioso periférico hay dos tipos de células gliales, las células de Schwann, que envuelven los segmentos axónicos, dejando entre sí pequeñas hendiduras llamadas nodos de Ranvier, ricos en canales de Na^+ voltaje-dependientes, en contacto directo con el líquido extracelular y con una importante función en la transmisión de las señales eléctricas a través del axón; y las células satélite, que son un tipo de célula de Schwann no mielinizante, formando cápsulas de sostén alrededor de los cuerpos neuronales en los ganglios.

Independientemente de su modalidad, toda la información sensorial del tronco y las extremidades es transducida y transmitida por las neuronas ganglionares de la raíz dorsal, mientras que la que procede de la cara, labios, cavidad bucal, conjuntiva y duramadre se transmite por las neuronas sensitivas del trigémino. El cuerpo celular se encuentra en un ganglio de la raíz dorsal de un nervio espinal y su axón tiene dos ramas, una que se dirige a la periferia y, la otra, al sistema nervioso central. El terminal de la rama periférica es sensible a

estímulos naturales y, dependiendo de sus propiedades, se activará con unos estímulos sensoriales u otros. Estos terminales pueden estar encapsulados, interviniendo en las modalidades somáticas del tacto y la propiocepción, o bien pueden estar desnudos, involucrados en las percepciones nociceptivas y térmicas. Las neuronas que inervan los mecanorreceptores y los propioceptores tienen unos axones mielinizados de gran diámetro, que conducen rápidamente los potenciales de acción, mientras que los que inervan los nociceptores y los receptores térmicos tienen axones de pequeño diámetro no mielinizados o con una capa fina de mielina, conduciendo los potenciales de acción más lentamente.

El dolor es una percepción que consiste en una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular presente o posible. Se trata de una submodalidad de sensaciones somáticas como las del tacto, la presión y la posición, con una importante función protectora, pues avisa de una lesión que debe ser evitada o tratada. Tiene una cualidad urgente y primitiva y la intensidad de su percepción se ve afectada por condiciones circunstanciales.

Pueden distinguirse tres clases principales de nociceptores: térmicos, mecánicos y polimodales. Los térmicos son activados por temperaturas extremas ($>45^{\circ}\text{C}$ o $<5^{\circ}\text{C}$) y conducen las señales por fibras $A\delta$, finamente mielínicas y de pequeño diámetro, que conducen los potenciales de acción a unos 5-30m/s. Los mecánicos son activados por

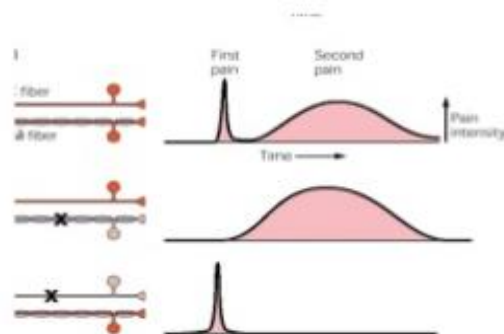


Figura 1. Percepción dual del estímulo nociceptivo. Modificado de Fields, 1987 (4).

una presión intensa cerca o dentro del rango lesivo y también tienen fibras $A\delta$. Los polimodales son activados por estímulos mecánicos, químicos o térmicos de gran intensidad y tienen fibras C no mielínicas y de pequeño diámetro, que conducen las señales más lentamente, a velocidades inferiores a 2m/s. Estas tres clases de nociceptores están ampliamente diseminadas por la piel y actúan juntas, dando lugar a una percepción dual del estímulo nociceptivo, el primero, un dolor agudo mediado por las fibras $A\delta$ y el segundo, más lento y sordo, por las fibras C (Figura1).

Por otro lado, las vísceras y la piel contienen receptores silentes, que no son activados por un estímulo nociceptivo, sino que tras una inflamación o por agresiones químicas, disminuyen su umbral dando lugar a procesos de hiperalgesia secundaria y sensibilización central.

La señalización neuronal depende de variaciones rápidas de la diferencia de potencial a través de las membranas celulares neuronales, que están mediadas por canales iónicos, una clase de proteínas integrales de membrana que permite el flujo pasivo de iones siguiendo sus gradientes electroquímicos. Puesto que el flujo iónico a través de la membrana resulta en corrientes eléctricas, los canales iónicos juegan un papel clave en la generación del potencial de membrana y participan en distintas actividades celulares, tales como la transducción de señales, la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular, la secreción hormonal, el crecimiento o la apoptosis (3). Pueden clasificarse según los tipos de iones que los atraviesan, los factores que favorecen su apertura, sus patrones de expresión en tejidos o por sus características estructurales. A pesar de su capacidad de conducir iones a gran velocidad, los canales iónicos son sorprendentemente selectivos, pues permiten el paso de un solo ion o de unos pocos tipos de iones.

Las células nerviosas pueden transportar señales a larga distancia debido a su capacidad para generar un potencial de acción, que es el resultado de los cambios en el flujo de iones a través de los canales de la membrana. Alan Hodgkin, Andrew Huxley y Bernard Katz, gracias a los resultados de sus experimentos por el método de la fijación de voltaje (Voltage Clamp), postularon que la despolarización de la célula por encima del umbral causaría un cambio conformacional de apertura de los canales de Na^+ y K^+ , mientras que la repolarización y posterior hiperpolarización estimularía el cambio hacia la conformación de canal cerrado en estado de reposo (4). El potencial de acción, causado por un estímulo despolarizante, comienza con una apertura transitoria de los canales de Na^+ voltaje-dependientes, que permiten

al Na^+ entrar en la célula y despolarizar completamente la membrana (Figura 2), seguido de una apertura transitoria de los canales de K^+ voltaje-dependientes, que permite salir al K^+ y repolarizar la membrana.

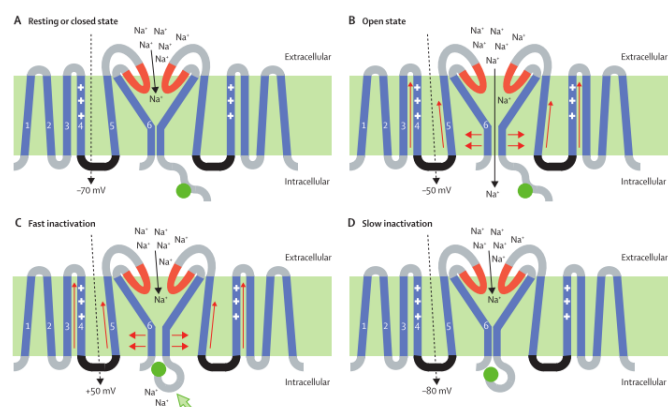


Figura 2. Vista esquemática de los estados conformacionales de los canales de Na^+ voltaje-dependientes. Figura A: canal cerrado en reposo. Figura B: canal abierto activado. Figuras C y D: canal cerrado inactivado. Modificado de Bennett (25)

Suelen presentarse en una de sus tres conformaciones: abiertos, cerrados inactivados (período refractario) o cerrados en reposo y pueden estar formados por una única proteína o, más comúnmente, por la unión de distintas subunidades, cada una codificada por un gen diferente.

Aunque sólo las células nerviosas y musculares están especializadas en la transmisión rápida de señales a larga distancia, sus canales no difieren en lo fundamental de los existentes en otras células del organismo (5). El flujo de iones a través de los canales iónicos es pasivo y no requiere consumo de energía, la dirección y el equilibrio final de este flujo no depende del propio canal sino de las fuerzas impulsoras electrostáticas y de difusión a través de la membrana. Otra característica común que tienen es la posesión de más de un estado de configuración estable, cada uno de los cuales representa un estado funcional diferente. Estos cambios de configuración implican una variación temporal de la estructura del canal que permitirá, o no, el flujo de iones.

Debido a que la función fundamental de los canales iónicos de las neuronas es generar señales eléctricas transitorias, existen tres mecanismos generales de regulación para controlar el tiempo que un canal permanece abierto y activo. Estos mecanismos son las variaciones en el potencial de membrana, la tracción mecánica de la misma o por la unión de ligandos químicos, bien uniéndose directamente al canal en un lugar extracelular (transmisores) o intracelular (segundos mensajeros) o bien activando cascadas de señalización que modifiquen un canal de forma covalente mediante fosforilación de proteínas.

La mayoría de los canales iónicos presentes en las células nerviosas y musculares pertenecen a unas pocas familias de genes. Los miembros de cada familia tienen secuencias aminoacídicas y topologías transmembrana similares. Una de estas familias es la de genes que codifican los canales iónicos regulados por voltaje, responsables de la generación del potencial de acción. Estos canales son activados por la despolarización y son selectivos para Ca^{2+} , Na^+ o K^+ y todos tienen una estructura similar.

Canal de sodio voltaje-dependiente

Los canales de Na^+ de los mamíferos (Figura 3), particularmente, están formados por una subunidad α , polipéptido grande de cadena única compuesto por aproximadamente 2000 residuos aminoacídicos, organizados en cuatro dominios homólogos DI-DIV conectados por uniones intracelulares, que forman una estructura pseudotetramérica. Cada dominio está

compuesto por seis segmentos transmembrana de α -hélice (S1-S6). Los segmentos S1-S4 forman el Dominio Sensible al Voltaje (VSD), un componente cuya función es la regulación de la apertura del canal en la despolarización de la membrana. La flexibilidad del VSD está mediada principalmente por el movimiento de residuos de arginina y lisina cargados positivamente, posicionados en cada tercer residuo aminoacídico de cada cuarto segmento transmembrana de cada dominio de la subunidad α .

Los cuatro VSD se encuentran dispuestos alrededor de un canal acuoso central formado por el dominio del poro (PD), conectados al mismo mediante una unión intracelular entre el S4 y el S5. Los segmentos S5 y S6 están conectados a través de la cara extracelular de la membrana por un bucle, la región P (pore-loop), que forma el filtro de selectividad del canal.

El bucle intracelular que conecta el DIVS6 y el DIVS1 funciona como la puerta de inactivación, cerrando el poro del canal durante la inactivación rápida. Por otro lado, cuatro residuos aminoacídicos hidrofóbicos, uno del final de cada hélice S6 forman una pequeña cavidad intracelular llamada puerta de activación (6).

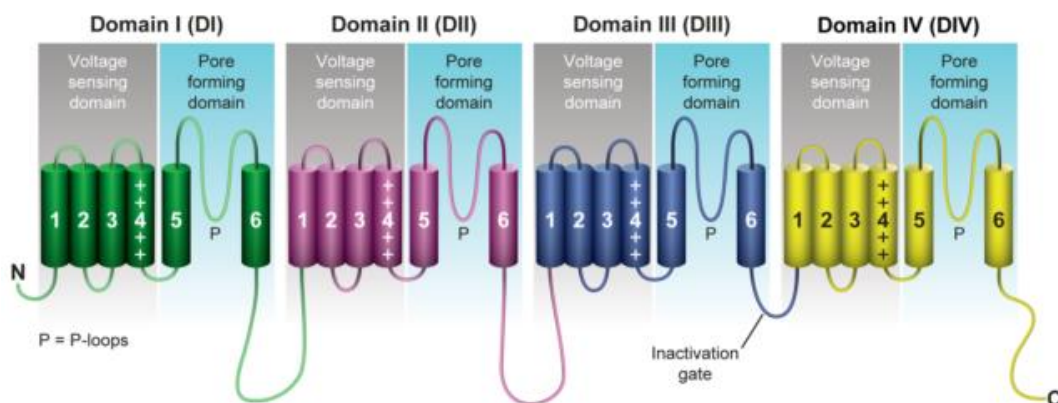


Figura 3. Estructura bidimensional del canal de sodio voltaje-dependiente. Modificado de Kandel (5)

En humanos, existen nueve subunidades α diferentes: $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ y $Na_v1.9$, codificadas por los genes *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN4A*, *SCN5A*, *SCN8A*, *SCN9A*, *SCN10A* y *SCN11A*, respectivamente. Estas subunidades α pueden estar asociadas a una o dos, de cinco existentes subunidades β ($\beta1$, $\beta1B$, $\beta2$, $\beta3$ y $\beta4$), codificadas en mamíferos por cuatro genes distintos (*SCN1B-4B*). Las subunidades $\beta2$ o $\beta4$ se unen a la α por un puente disulfuro, mientras que $\beta1$ y $\beta3$ se asocian de forma no covalente. Excepto la subunidad $\beta1$, que se expresa como una molécula soluble, todas las subunidades β son proteínas transmembrana.

Todos los subtipos de canales Na_v conocidos hasta la fecha pueden clasificarse por su sensibilidad a la Tetrodotoxina (TTX), una neurotoxina con base de guanidina aislada del pez globo. Los canales $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.3$, $\text{Na}_v1.4$, $\text{Na}_v1.6$ y $\text{Na}_v1.7$ se bloquean a concentraciones nanomolares bajas de TTX, por lo que se clasifican como “sensibles a TTX”, mientras que $\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.8$ y $\text{Na}_v1.9$ sólo se inhiben por concentraciones altas, micromolares de TTX, por lo que se les considera canales “resistentes a TTX”.

Aunque la subunidad α por sí sola ya puede formar un canal Na_v completamente funcional, las subunidades β juegan un papel crucial en el reajuste de las cinéticas y la expresión del canal en la superficie de la membrana. Las subunidades β son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas de las moléculas de adhesión celular (CAM), con un dominio extracelular de inmunoglobulina, participando en actividades relacionadas con la adhesión celular.

Se cree que, tras la despolarización, la hélice S4, cargada positivamente, se mueve hacia la cara extracelular de la membrana, movimiento que se transfiere al PD causando un cambio conformacional que resulta en la apertura del poro del canal. Durante la despolarización, el canal se inactiva mediante el pliegue de la puerta de inactivación en el poro del canal. Durante la repolarización del canal, los canales de Na_v se recuperan de la inactivación y los segmentos S4 vuelven a sus posiciones de reposo, cerrándose y volviéndose disponible para la próxima despolarización (Figura 2).

En general, los canales Na_v son cinéticamente canales transitorios rápidos que se inactivan/cierran en milisegundos. Sin embargo, una inactivación rápida incompleta por distintas circunstancias puede generar corrientes de sodio persistentes llamadas corrientes resurgentes.

Las mutaciones en los dominios del VSD, altamente conservados en los aminoácidos cargados positivamente de los segmentos S4 pueden dar lugar a rutas con permeabilidad no selectiva para el Na^+ y K^+ , con rápidas activaciones y falta de inactivaciones.

El canal de potencial de receptor transitorio (TRP)

Actualmente se han identificado más de 100 genes que codifican para los canales TRP. Se piensa que la mayoría de ellos funcionan como homotetrámeros (7), cada uno con seis segmentos transmembrana (S1-S6) y un poro formado por un bucle entre los segmentos S5 y S6. Los amino- y carboxi- terminales, ambos intracelulares, difieren en longitud y consisten

en una variedad de dominios. El carboxi-terminal puede poseer, a veces, actividad enzimática. El extremo amino-terminal de muchos canales TRP presenta repeticiones de ankyrina, dominios de 33 residuos formados por pares de α -hélices antiparalelas conectadas por horquillas β . El ensamblaje de las subunidades del canal como homo o heterotetrámeros da lugar a la formación de canales selectivos para ciertos cationes (8).

El número de repeticiones de ankyrina en el dominio de repeticiones de ankyrina (ARD) puede variar entre los TRPs: 14-15 en los TRPAs y unos 29 en los canales TRPN. Funcionalmente, el ARD parece estar ligado a la tetramerización del canal y las interacciones con los ligandos. La presencia de otros dominios y motivos que influyen las funciones del canal, como dobles hélices, sitios de unión a calmodulina, dominios de interacción con lípidos o sitios de fosforilación es muy variable y no se preserva frecuentemente en todos los miembros de la subfamilia.

Según la homología aminoacídica, la superfamilia de canales TRP puede dividirse en siete subfamilias: los TRPC (canónicos), TRPM (melastatina), TRPV (vanilloide), TRPA (ankyrina), TRPP (policistina), TRPML (mucolipina) y TRPN (no mecanopotenciales).

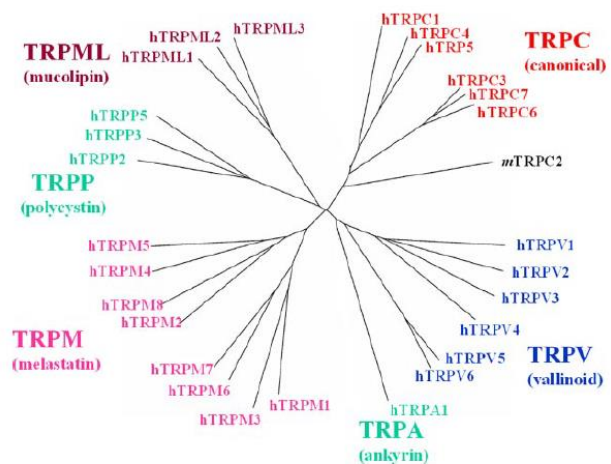


Ilustración 4. Árbol filogenético de la superfamilia de los Receptores de Potencial Transitorio. Modificado de *Nilius*

Estos receptores se expresan en casi cada tipo de célula, tanto en tejidos excitables como en no excitables. Se presentan en todas las membranas celulares, con la excepción de la membrana nuclear y la mitocondria. La mayoría están localizados en la membrana plasmática, donde cumplen un papel esencial en el flujo y/o la maquinaria transcelular que transporta Ca^{2+} , Mg^{2+} e iones metálicos traza y regula la fuerza electromotriz de iones. Estas contribuciones son primordiales en diversos procesos fisiológicos, cumpliendo desde funciones puramente sensitivas (gusto, nocicepción, sensación térmica) a funciones homeostáticas, como la reabsorción y osmoregulación de Ca^{2+} y Mg^{2+} .

La subfamilia TRPV, que se expresa en el ganglio de la raíz dorsal, los nervios del trigémino, terminales de la médula espinal y el nervio periférico, el cerebro, la piel, el páncreas y la

vejiga (urotelio, músculo liso, vasos sanguíneos y neuronas), está formada por seis miembros en los mamíferos (TRPV1-TRPV6), que tienen de tres a cinco repeticiones de ankyrina en su extremo N-terminal citosólico. TRPV1-TRPV4 son todos activables por calor, respondiendo TRPV1 al calor nocivo de temperatura mayor o igual a 43°C, TRPV2 al calor nocivo de más de 53°C y tanto TRPV3 como TRPV4 a la sensación térmica de calentamiento moderado (7) no selectivos para los cationes y moderadamente permeables para el Ca^{2+} (9), estos miembros también funcionan como sensores químicos para una amplia gama de ligandos endógenos y sintéticos. Además, TRPV4, es estimulado por la formación del ligando endógeno ácido 5',6'-epoxieicosatrienoico (5,6-EET). Los estímulos activadores químicos y físicos tienen un efecto aditivo en la apertura de los canales TRPV, actuando como integradores de la señal, lo que tendrá una alta importancia en estados patológicos.

Las propiedades de los otros dos miembros de la familia, TRPV5 y TRPV6 son bastante diferentes, pues son canales altamente selectivos para el Ca^{2+} , regulados por la concentración del mismo. En condiciones fisiológicas, estos canales conducen exclusivamente Ca^{2+} , pero en ausencia de calcio extracelular los cationes monovalentes son fácilmente permeables. A diferencia de los otros TRPVs, su sensibilidad a la temperatura es baja.

La subfamilia TRPA, expresada en las células pilosas del aparato vestibular y la cóclea (10), el ganglio de la raíz dorsal, las neuronas del trigémino y los fibroblastos, sólo se compone de un miembro, el TRPA1, con catorce repeticiones de ankyrina en el extremo N-terminal, una característica estructural relevante en cuanto al rol propuesto como mecanosensor. Entre los activadores químicos del TRPA1 se incluyen los isotiocianatos (compuestos picantes de la mostaza, wasabi y rábano picante), cinnamaldehído (canela), alicina y dialil disulfida (ajo), acroleína (gas lacrimógeno) y Δ^9 -tetrahidrocannabinol (compuesto activo de la marihuana).

Una creciente evidencia implica a varios miembros de la superfamilia de los canales TRP en la detección de estímulos térmicos, mecánicos y químicos agudos. El dolor nociceptivo, a pesar de lo desagradable que es, es un componente esencial en la defensa del organismo en el cuerpo como un mecanismo de alerta rápido que instruye a las neuronas motoras a minimizar el daño físico y que no debería ser considerado una enfermedad. A pesar de ello, se está mostrando que la hipersensibilidad y el dolor que se producen ante diversas condiciones patológicas son a menudo debidos a una sobreexpresión o un aumento de la sensibilidad de los canales TRP.

OBJETIVOS

Se pretenden estudiar los desórdenes en la sensibilidad al dolor debidos a alteraciones en la expresión (ganancia o pérdida de expresión) o función (ganancia o pérdida de función) de los canales de potencial de receptor transitorio (TRP) y los canales iónicos de sodio voltaje-dependientes, centrándonos en el subtipo $Na_v1.7$.

METODOLOGÍA

Se ha procedido a realizar una revisión bibliográfica de artículos científicos con los nuevos conocimientos en el ámbito de las canalopatías, detallados en la bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los canales iónicos son fundamentales en la señalización neuronal y, por lo tanto, pueden verse canalopatías en un gran y creciente número de desórdenes del sistema nervioso.

Los distintos tejidos expresan diferentes subtipos de canales Na_v , dando lugar su disfunción a diversos efectos en los mismos (Figura 5).

Tejido	Subtipo Na_v	Efecto de la disfunción del canal Na_v
Sistema Nervioso Central	1.1, 1.2, 1.3, 1.6	Epilepsia, migraña, autismo, ataxia
Retina	1.8, 1.9	Procesamiento visual alterado
Neuronas sensoriales olfatorias	1.7	Anosmia
Neuronas sensoriales y neuronas sensoriales vagales innervando vías respiratorias	1.7, 1.8, 1.9	Tos
Músculo cardíaco	1.5, 1.8	Síndrome de Brugada, síndrome QT, fibrilación atrial
Nervios, musculatura implicada en ventilación	TTX-s Na_v	Parada respiratoria (envenenamiento por TTX)
Células β -pancreáticas	1.7	Diabetes
Músculo esquelético	1.4	Parálisis periodica hiperkalémica, paramiotonia congénita, parálisis periodica hipokalémica
Piel	1.7, 1.8	Desórdenes del dolor, picazón paroxística
Neuronas del Ganglio de la Raíz Dorsal	1.6, 1.7, 1.8, 1.9	Desórdenes del dolor, picazón paroxística
Células metastáticas del cáncer	1.1-1.9 y subunidades β	Cáncer de ovario, cervical, prostático, de pecho, de colon, de células pequeñas del pulmón, melanoma, linfoma

Figura 5. Expresión tisular de subtipos Na_v y efectos de la disfunción de Na_v en la fisiología. Modificado de de Lera Ruiz.

El síndrome del dolor episódico familiar, eritemalgia primaria (o eritromelalgia) y el desorden de dolor extremo paroxístico, que suelen comenzar a presentarse en la niñez o infancia, son conocidos como resultado de mutaciones de ganancia de función del canal $Na_v1.7$ o de un canal de potencial de receptor transitorio, el TRPA1, que causa disparos anormales de potenciales de acción, traducidos en hiperexcitabilidad neuronal. Por otro lado, las mutaciones de pérdida de función de $Na_v1.7$ producen una indiferencia congénita al dolor.

La neuropatía hereditaria motora y sensitiva de tipo IIC, también conocida como afección de Charcot-Marie-Tooth tipo 2C, la atrofia muscular espinal distal congénita y la atrofia muscular espinal escapuloperoneal son también desórdenes alélicos con fenotipos solapados derivados de mutaciones en el gen TRPV4. Varios genes TRP están implicados en un amplio rango de patologías, categorizadas como canalopatías. El canal TRPA1 nociceptivo participa en la etiología de un síndrome autosómico de dolor episódico familiar (FEPS: Familial Episodic Pain Syndrome)

La primera evidencia de la implicación de los canales TRP en las vías del dolor se produjo con la clonación del receptor vanilloide TRPV1 (9). Su expresión en el ganglio de la raíz dorsal, trigémino y en las neuronas del ganglio nodoso, en asociación con las fibras aferentes sensitivas, junto con su activación por calor, ácido y compuestos vanilloides picantes indicaron que el TRPV1 juega un papel importante en la detección y la integración del estímulo nocivo de diferente naturaleza.

Además de su rol normal como detectores de los estímulos nocivos, diversas condiciones patológicas causan cambios en los niveles de expresión y/o sensibilidad del dolor de los canales TRP. Esto puede llevar a un dolor exagerado, cuando el dolor experimentado sobreestima la peligrosidad del estímulo, o a dolor crónico, cuando el dolor persiste después de que el estímulo nocivo ha terminado.

Con respecto al dolor, se puede diferenciar entre alodinia, que es cuando se experimenta dolor en respuesta a estímulos inocuos, de hiperalgesia, cuando se experimenta dolor exagerado a un estímulo nocivo de intensidad umbral.

Eritromelalgia primaria hereditaria

La eritemalgia o eritromelalgia es un desorden autosómico dominante en el que los individuos afectados experimentan un dolor quemante intermitente y enrojecimiento en las

extremidades, provocado por estímulos térmicos de calor o ejercicio. Los analgésicos y sedantes son sólo parcialmente útiles, pero se ha conseguido un alivio efectivo del dolor mediante inmersiones repetidas de los pies y manos en agua helada, lo que invariablemente lleva a lesiones dérmicas y complicaciones. En una amplia búsqueda genómica de cinco pacientes (11) con grados variables de eritromelalgia se descubrió una asociación con una afección del brazo largo (q) del cromosoma 2 y, gracias a los análisis de una familia china con eritromelalgia, se centró en las zonas 2q24.2-2q24.3, región que contiene los genes *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN7A* y *SCN9A*.

El análisis de los canales mutados indicó un fenotipo de ganancia de función marcada por una desviación hacia valores de hiperpolarización en la activación del canal, una inactivación más lenta y un aumento progresivo en la corriente (ramp current) en respuesta a rampas despolarizantes progresivas. En consecuencia, se produce una hiperexcitabilidad de los nociceptores, con unos umbrales de disparo de potenciales de acción disminuidos, lo que podría contribuir al dolor y calor asociados a la eritromelalgia.

La etiología del rubor y la inflamación que acompañan al dolor es desconocida, pero probablemente se deba a la hipoexcitabilidad de las neuronas simpáticas que inervan la microvasculatura de los miembros.

Desorden de dolor extremo paroxístico

El dolor extremo paroxístico, anteriormente conocido como Dolor Rectal Familiar es un desorden hereditario autosómico dominante raro caracterizado por un dolor episódico manifestado desde la niñez.

La característica distintiva de este desorden es el rubor y el dolor agudo, normalmente con una cualidad quemante, experimentado por el paciente en la región anorectal o alrededor de los ojos y región submandibular. La severidad de los ataques suele disminuir con la edad pero en algunos pacientes puede persistir durante la etapa adulta.

Se identificaron nueve mutaciones en once familias y dos casos esporádicos en una amplia búsqueda genómica seguida de un análisis de mutaciones del gen *SCN9A* (11). Dos de las mutaciones se presentan en regiones IFM (Isoleucina, Fenilalanina, Metionina), altamente conservadas, en la unión entre los dominios III y IV y una tercera mutación, identificada en la región adyacente al motivo IFM. Estos tres residuos IFM son cruciales para la inactivación

rápida de los canales de sodio. Otras cuatro mutaciones se descubrieron en la región de unión de los segmentos S4-S5 de los dominios DIII y DIV.

Un análisis funcional de tres de los canales mutantes reveló una reducción en la inactivación rápida, lo que provoca una corriente persistente, no vista en el canal silvestre (*wild-type*). Se cree que estas corrientes persistentes causan el PEPD (Paroxysmal Extreme Pain Disorder) provocando una generación repetitiva de potenciales de acción en nociceptores, llevando a un dolor paroxístico.

Síndrome de Dolor Episódico Familiar

Es una afección autosómica de herencia mendeliana de dolor episódico identificada en una familia colombiana que cursa con episodios estereotipados de dolor severo localizado principalmente en la región superior del cuerpo, provocada en condiciones de fatiga, ayuno y frío parece ser debida a una mutación puntual (N855S) en el gen *TRPA1* (15), afectando a la unión entre los segmentos S4 y S5 (16). Esta mutación no altera la unión, ni exógena ni endógena, del ligando, pero aumenta el flujo por el canal activado a potenciales de membrana negativos traduciéndose en una ganancia de función del canal.

En pacientes con FEPS (Familial Epysodic Pain Syndrome), el dolor tiene una distribución proximal, es episódico y con una densidad de la fibra intraepidérmica del nervio normal. En estos pacientes, no se han observado cambios en los umbrales mecánicos ni térmicos, sin embargo, hubo evidencia de una sensibilización del sistema nociceptivo tras la aplicación del aceite de mostaza, un agonista de los canales TRPA1. Esta respuesta superior refleja una inflamación neurogénica aumentada y el aumento en el área de hiperalgesia punteada probablemente representa una sensibilización central debida a un aumento de la conducción nociceptiva.

Se desconoce el estimulador inicial de la activación de TRPA1, pero la contribución del cansancio, el frío y el ayuno a los ataques sugiere que puedan verse implicadas ciertas disfunciones metabólicas, como potenciales de membrana disminuidos, elevados niveles de calcio intracelular, etc.

La activación del TRPA1 por compuestos electrofílicos, como 4-HNE y el aceite de mostaza se produce por una modificación covalente de las cisteínas del extremo N-terminal. Sin embargo, la activación del canal por compuestos no electrofílicos, como el mentol, se

determina por el S5. Los estudios actuales sugieren que la unión de los agonistas al canal mutante no se ve afectada.

Mientras que en estudios previos se indica que la dependencia del voltaje de los canales termoTRP está relacionada con el segmento S4, estudios recientes demuestran que el segmento transmembrana S4 contribuye a la actividad del canal dependiente del agonista y de la temperatura.

También se sugiere que el segmento S4 del canal TRPA1 está implicado en la apertura del canal por un mecanismo dependiente del Ca^{2+} intracelular.

Insensibilidad congénita al dolor

La percepción del dolor se considera un mecanismo protector que permite detectar daño tisular al organismo y así modular su actividad durante la reparación. La CIP (Congenital Insensitivity to Pain) se define como la incapacidad de sufrir dolor desde el nacimiento, mientras que otras modalidades sensitivas se mantienen intactas, y está asociado a varias neuropatías autonómicas hereditarias sensoriales.

Los individuos afectados a menudo sufren lesiones permanentes durante la niñez, pues no notan las enfermedades o las lesiones sufridas y no aprenden los actos para eludir el dolor.

Puesto que las vías de la percepción dolorosa son muy numerosas, el descubrimiento de que la alteración de un único gen, el *SCN9A*, podría provocar una pérdida completa de la recepción de la señal nociceptiva ha resultado sorprendente (12). Se identificaron tres mutaciones homocigotas que, en todos los casos, resultaron en una pérdida de función en los canales $\text{Na}_v1.7$ expresados en un sistema de expresión heterólogo. Han sido descritas otras nueve mutaciones de pérdida de función en el gen *SCN9A*. En todos los casos, las respuestas motoras, las respuestas autonómicas y la habilidad de detectar estímulos sensoriales permanecieron intactas, lo que sugiere un rol importante de los canales Na_v en la nocicepción, aunque la mutación nula (null mutation) del gen causa, tanto en humanos como en ratones, incapacidad para oler (anosmia).

Dada la función clave del gen *SCN9A* en la percepción dolorosa en humanos, es interesante especular hasta qué punto los polimorfismos simples de nucleótidos pueden variar los umbrales de nocicepción entre individuos.

Puesto que las mutaciones nulas en *SCN9A* son sanas, los fármacos que bloquean el canal $Na_v1.7$ tienen un gran potencial para producir una analgesia nueva y mucho más segura.

Dolor neuropático

En los seres humanos, el dolor neuropático tiende a ser crónico y debilitante, produciéndose bajo condiciones como la neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, cáncer en estado tardío, amputaciones o daño físico del nervio. El dolor neuropático se percibe normalmente como unas sensaciones de quemazón rígida, de pinchazos y/o de choque eléctrico de aparición paroxística. Esto se debe normalmente a que la neuropatía cursa con la activación de nervios sensoriales tanto nociceptivos como no nociceptivos (tacto, calor, frío) en la misma área, provocando señales que la médula espinal y el cerebro no reciben con normalidad (8).

Diversas líneas de investigación apuntan a la implicación de los miembros de la superfamilia TRP, específicamente TRPV1 y TRPV4, en la etiología del dolor neuropático. La alodinia térmica y la hiperalgesia provienen de la hipersensibilidad de los canales TRPV1 debido a la liberación de mediadores inflamatorios, pH ácido y activación de PKC, PAR2 (Protease Activated Receptor 2) y fosfoinositol-3-kinasa (PI3K). TRPA1 ha sido relacionado con la hiperalgesia al frío, un síntoma de inflamación y dolor neuropático. Tanto la inflamación como la lesión del nervio incrementan la expresión de TRPA1 en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal sin afectar a la abundancia de los canales TRPM8 sensibles al frío.

La **neuralgia del trigémino** es una de las más frecuentes y graves, con una incidencia de 4-5 por cada 100.000 habitantes (13). Puede ser primaria, de causa desconocida, o secundaria a otras patologías, como por ejemplo de la esclerosis múltiple o procesos tumorales compresivos. Se manifiesta con tics faciales y dolor fulgurante y paroxístico, como una sensación eléctrica, por lo general unilateral, en un 60% de los casos afectando al lado derecho. Las crisis suelen durar tan solo unos segundos, seguidas de semanas o meses libres de dolor, pero a veces pueden presentarse de forma más frecuente o duradera.

La **neuralgia postherpética** es debida a la infección por el virus varicela zóster, que suele producirse en la infancia, cursando con una erupción con vesículas en diferentes grados de evolución. Después de resolverse el cuadro, el virus queda latente en los ganglios de la raíz dorsal y, en situaciones de inmunodepresión se reactiva la multiplicación viral en los mismos

y esto, junto con cambios histológicos de necrosis e infiltrado linfocitario, extiende la infección hacia la periferia con neuritis y dolor. Tanto las lesiones como la sensación dolorosa siguen la distribución del dermatoma correspondiente al ganglio de la raíz dorsal donde se produjo la reactivación viral. La sensación dolorosa que precede y acompaña a la erupción vesicular constituye lo que se conoce como neuralgia postherpética aguda, pudiendo causar un gran sufrimiento a los enfermos. El dolor puede persistir hasta un mes después del inicio de la infección, sin embargo, entre el 10 y el 70% de los pacientes puede continuar experimentando dolor durante meses o años tras la resolución de la erupción. El dolor persistente en el dermatoma afectado más allá de un mes tras el inicio de la infección es lo que se denomina neuralgia postherpética. El dolor asociado a la neuralgia postherpética y la neuralgia herpética aguda se debe a la lesión de los nervios periféricos y a alteraciones del procesamiento en el SNC, cursando con inflamación del ganglio, necrosis hemorrágica y pérdida neuronal.

El **síndrome doloroso regional complejo (SDRC)** es un dolor continuo e intenso, desproporcionado a la posible región causal, que empeora y se extiende siguiendo la distribución de un nervio periférico, cursando con cambios en el turgor de la piel y atrofia muscular con el tiempo. El de tipo 1 se produce por trauma o inmovilización de un miembro, sin lesión nerviosa clara y está asociado a dolor severo, cambios en las uñas, huesos y piel, incremento de la sensibilidad al tacto de la extremidad afectada y alteraciones vasomotoras. El de tipo 2 se asocia a una lesión en las estructuras nerviosas. Es más frecuente que este síndrome afecte a la extremidad superior y que se propague con el tiempo a la contralateral, aunque también puede afectar a cualquier otra parte del cuerpo. Su fisiopatología no está bien definida, pero se sugiere que se deba a un aumento de la sensibilidad a las catecolaminas de los receptores axónicos periféricos o a la inflamación neurogénica inducida por la activación de mediadores, como la sustancia P o la histamina.

El **dolor del miembro fantasma** es el dolor en el área donde se tenía un miembro amputado, que cursa con hormigueo, palpitaciones y sensación punzante. Se produce más comúnmente en amputaciones de extremidades del tren superior y tiende a ser intermitente. La severidad del dolor varía entre individuos y puede establecerse de forma inmediata o años después.

La teoría predominante en la etiología de este desorden culpa a la irritación de las terminales nerviosas seccionadas causando un dolor fantasma. Gracias al reciente desarrollo de nuevas

técnicas, se ha descubierto que se producen una serie de cambios a nivel de nervios periféricos, de médula espinal y de cerebro (14). El traumatismo producido en el nervio seccionado y alrededores durante la amputación da lugar al brote de neuromas, con un aumento en la expresión en canales de sodio, resultando en nervios hiperexcitables que producen descargas espontáneas de potenciales de acción. En la médula espinal se da un proceso de sensibilización central, con una actividad neuronal aumentada, expandiéndose el campo receptor. Los nervios se vuelven hipersensibles por un aumento en la actividad del N-metil-D-aspartato (NMDA) en el asta dorsal de la médula espinal, volviendo a las neuronas más susceptibles a la activación por la Sustancia P, taquicininas y neurocininas, seguido de una regulación al alza de los receptores en esa área. Esta reestructuración produce la pérdida de los sitios diana de las fibras inhibitorias descendentes, siendo esta combinación (sensibilización central más pérdida de inhibición descendente) uno de los mayores contribuyentes al dolor del miembro fantasma. Por otro lado, se produce una reorganización cortical, en la que las áreas que representaban al miembro amputado van siendo invadidas por las zonas vecinas, lo que explica en parte por qué la estimulación nociceptiva de los nervios en el miembro residual y alrededores puede producir dolor y sensación en el miembro que falta.

Tratamiento del dolor neuropático

El tratamiento (17) de esta patología se encuentra aún lejos de ser satisfactorio. Debe ser individualizado basándose en la eficacia y el perfil de efectos secundarios de los fármacos. Los antidepresivos constituyen la primera línea de tratamiento del dolor neuropático destacando los ATC (Antidepresivos tricíclicos), como la amitriptilina, clomipramina e imipramina en la neuropatía diabética y el dolor postherpético, los ISRS (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) y los ISRN (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina-serotonina), entre los que se encuentran la duloxetina y la venlafaxina, que han demostrado ser útiles en el tratamiento de la neuropatía diabética. De los antiepilépticos destacan la carbamacepina como tratamiento de elección para la Neuralgia del Trigémino, eficaz también en la neuralgia glossofaríngea, la neuropatía diabética o en dolores asociados a Esclerosis Múltiple, la gabapentina, que ha resultado ser efectiva en polineuropatía diabética y neuralgia postherpética, la pregabalina, que es actualmente el único fármaco autorizado para el dolor neuropático central y siendo eficaz en la neuropatía diabética

y la neuralgia postherpética. También se utilizan la oxcarbazepina, lamotrigina, fenitoína, ácido valproico, topiramato, conisamida y levetracetam. Entre los opioides destacan el tramadol, la morfina y la oxicodona para el tratamiento de la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética. En cuanto al tratamiento tópico, destacan la capsaicina y los parches de lidocaína para los pacientes que experimentan alodinia.

En las alternativas no farmacológicas caben destacar la fitoterapia, las terapias manuales, la quiropraxia, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), estimulación eléctrica percutánea (PENS), acupuntura, magnetoterapia, técnicas psicológicas cognitivo-conductuales, etc.

CONCLUSIONES

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de daño tisular que puede ser fisiológico, sano, con un efecto protector, o bien patológico o neuropático, crónico y resultado de daño o enfermedad de los nervios y de la vía, cursando con sensaciones insoportables de dolor continuo, de calidad miserable, alodinia, hiperestésias...

Dada la amplia presencia de canales iónicos en todos los tejidos del organismo y su implicación en el desarrollo de las funciones básicas de cada uno de ellos, en el caso del dolor la percepción del estímulo nociceptivo en las terminales aferentes de las fibras A δ y C de los nervios ganglionares de la raíz dorsal y los del trigémino y el desencadenamiento y propagación de los potenciales de acción a lo largo del axon neuronal los convierte en la diana farmacológica perfecta para dirigir un tratamiento analgésico individualizado, focalizado y eficaz en estos casos de dolor crónico y neuropático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333.
2. Silverthorn DU. *Fisiología Humana: un enfoque integrado*. 6th ed. MAadrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. 1013 p.
3. Kim J-B, Ashcroft F, Valverde M, Cantero-Recasens G, Garcia-Elias A, Jung C, et al. Channelopathies. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2014;57(1):1. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3345/kjp.2014.57.1.1>
4. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, editors. *Basic Neurochemistry*. 5th ed. New York: Raven Press; 1994. 1080 p.
5. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principios de Neurociencia*. 4th ed. Madrid: McGraw-Hill; 2001. 1400 p.
6. De Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *J Med Chem*. 2015;58(18):7093–118.
7. Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol* [Internet]. 2011;12(3):218. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3129667/pdf/gb-2011-12-3-218.pdf>
8. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters J a J a. Transient receptor potential cation channels in disease [Internet]. Vol. 87, *Physiological ...*. 2007. 165-217 p. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/87/1/165.short%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237345>
9. Caterina M., Schumacher M., Timinaga M, Rosen T. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pathway. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 1997;389(October):816–24. Available from: <https://search-proquest-com.ezproxy.lib.ryerson.ca/docview/204483558?pq-origsite=summon>
10. Nagata K. Nociceptor and Hair Cell Transducer Properties of TRPA1, a Channel for

Pain and Hearing. *J Neurosci* [Internet]. 2005;25(16):4052–61. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.0013-05.2005>

11. Raouf R, Quick K, Wood JN. Pain as a channelopathy. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3745–52.
12. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006;444(7121):894–8.
13. Díaz González LM, Martín Gutiérrez L, Fernández del Pozo M del B. Epilepsia y Dolor Neuropático. In: *Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica Módulo IV*. Consejo Ge. BGA Asesores; 2009. p. 18–26.
14. Hanyu-Deutmeyer AA, Dulebohn SC. Pain, Phantom Limb [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/#_NBK448188_pubdet_
15. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, et al. A Gain-of-Function Mutation in TRPA1 Causes Familial Episodic Pain Syndrome. *Neuron*. 2010;66(5):671–80.
16. Boukalova S, Touska F, Marsakova L, Hynkova A, Sura L, Chvojka S, et al. Gain-of-function mutations in the transient receptor potential channels TRPV1 and TRPA1: How painful? *Physiol Res*. 2014;63(SUPPL.):205–13.
17. I PM, Loro A, Neurología FS De, De V, Toledo S De. Dolor neuropático. :5–8.