

EUROBRAIN D

La percepción del dolor y la temperatura

LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR Y LA TEMPERATURA

- 1 LA UTILIDAD DEL DOLOR**
- 1 LOS DIFERENTES TIPOS DE NOCICEPTORES**
- 2 PORQUÉ EL DOLOR AUMENTA EN LAS ZONAS HERIDAS**
- 2 DE LOS PIMIENTOS PICANTES A LOS TERMORRECEPTORES**
- 3 LA PARADOJA DE LA REJILLA TÉRMICA**
- 3 LA SENSACIÓN DE FRESCOR DEL MENTOL**
- 4 ¿COMO DISTINGUIR UN FRÍO INOFENSIVO DE UN FRÍO NOCIVO?**
- 5 DONDE SE COMPLICAN LAS COSAS**

LA UTILIDAD DEL DOLOR

Cuando un ser vivo sufre una agresión externa o interna, debe recibir lo mas rápidamente posible información sobre la misma, a fin de reaccionar de modo adecuado. La principal misión del dolor agudo es, por tanto, informar al organismo de tales ataques. Los nociceptores, es decir, las terminaciones nerviosas dedicadas a este papel preventivo, se distribuyen por todo el cuerpo (piel, musculos y articulaciones, vísceras) con la excepción del cerebro, que esta protegido por las meninges, unas membranas con extremada sensibilidad. La nocicepción puede ser considerada como una sensación mas, al igual que ocurre con la visión o la olfacción. Sin embargo, a diferencia de éstas, en ella participan una gran variedad de mecanismos de transducción, que transforman un estímulo químico o físico en una señal eléctrica que sirve para transmitir la información del mundo exterior al cerebro. Los nociceptores presentan la particularidad de ser sensibles a diversos tipos de estímulo, tales como una presión intensa,

agentes químicos lesivos o temperaturas dañinas para el cuerpo. Además, las sensaciones de dolor y por consiguiente, la actividad nociceptora, no deben ser percibidas conscientemente excepto en caso de ataque, pues el organismo debe poder ser capaz de distinguir los estímulos nocivos de los que son inocuos, tales como una caricia o el calor tibio de los rayos solares.

LOS DIFERENTES TIPOS DE NOCICEPTORES

La variedad de dolores que podemos sentir es amplia y también lo son los tipos de nociceptores, que varían según su localización (vísceras o piel, músculos y articulaciones) o la modalidad de estímulo lesivo que los excita. En lo que se refiere a la piel, las fibras sensoriales responsables de la nocicepción se subdividen en varias categorías, dependiendo de su diámetro y del espesor de su vaina de mielina, parámetros cruciales que determinan la velocidad de conducción de las señales eléctricas. Los nociceptores son terminaciones libres de fibras sensoriales poco o no



The European
Dana Alliance
for the Brain

CONTACT

The European Dana Alliance for the Brain
Centre de Neurosciences Psychiatriques
Dép. Universitaire de Psychiatrie – CHUV
Site de Cery
CH-1008 Prilly/Lausanne
Tel.: +41 21 643 6948
Fax: +41 21 643 6950
contact.edab@hospvd.ch
www.unil.ch/edab

The European Dana Alliance for the Brain
165 Queen's Gate
London SW7 5HE, UK
Tel.: +44 20 7019 4911
Fax: +44 20 7019 4919
enquiries@edab.net
www.edab.net

The European Dana Alliance for the Brain is an alliance of 140 eminent scientists that promotes the importance of brain research.

La percepción del dolor y

mielinizadas, que se subdividen en fibras A δ y C. Estas últimas tienen un diámetro pequeño y una velocidad de conducción lenta (menos de 2 m/s). Las fibras A δ son un poco más rápidas (hasta 30 m/s) y conducen la sensación de dolor vivo que provoca un estímulo agudo, mientras que las fibras C señalan al cerebro el dolor persistente, quemante y sordo. En comparación con la información que proviene de las neuronas del tacto, cuya velocidad de transmisión puede alcanzar 100 m/s, la información asociada al dolor viaja de manera relativamente lenta. A esto se añade que, en el caso del dolor, al igual que ocurre con las demás modalidades sensoriales, la información no llega directamente al cerebro, sino que ha de pasar a través de un primer relevo a nivel de la médula espinal, y luego de un segundo, en el tálamo. Este constituye un centro de redistribución y análisis de la información sensorial, que acaba, por fin, llegando a diferentes partes del córtex cerebral, donde el dolor es interpretado de manera consciente.

PORQUÉ EL DOLOR AUMENTA EN LAS ZONAS HERIDAS

Cuando alguna parte del organismo se lesiona, dando lugar a una herida, se modifican las propiedades de los nociceptores. La zona inflamada se vuelve hipersensible y estímulos que normalmente son inofensivos ahora se perciben como dolorosos, fenómeno conocido como hiperalgesia. En tales condiciones, el simple hecho de aplicar un paño templado sobre la herida puede provocar dolor agudo. Si el umbral de activación de los nociceptores es ahora más bajo que de ordinario es porque ha sido modulado por sustancias químicas liberadas por las células dañadas. Además, se observa una respuesta más intensa en las neuronas de la médula

espinal, lo que también explica la hipersensibilidad de la zona lesionada.

La investigación médica dedica un gran interés a intentar comprender los mecanismos moleculares implicados en la actividad de los nociceptores, con el objetivo de poder algún día controlarlos con fines terapéuticos. El hecho de que los nociceptores sean polimodales, es decir, que sean activados por estímulos de naturaleza diferente, complica particularmente la tarea de los investigadores y limita actualmente las posibilidades de tratamiento. Si bien los anestésicos locales son capaces de bloquear globalmente todos los tipos de receptores sensoriales, incluyendo los nociceptores, el hecho de que interrumpen indiscriminadamente toda la información sensorial de origen periférico supone un grave inconveniente, ya que dejan expuesto al organismo a todo tipo de posibles peligros. Las investigaciones actuales estudian la posibilidad de disociar los mecanismos moleculares que activan los nociceptores, distinguiendo entre los que se activan en las quemaduras de aquellos que lo hacen como consecuencia de una presión intensa o de sustancias químicas nocivas, a fin de lograr su bloqueo selectivo.

DE LOS PIMIENTOS PICANTES A LOS TERMORRECEPTORES

En 1997, David Julius y su equipo dieron un paso decisivo en la investigación sobre la termorrecepción. Intrigados por la sensación de quemadura que se experimenta al degustar un plato picante, estos científicos se preguntaron si la *capsaicina*, que es la molécula responsable de la agresión química que perciben los nociceptores, no tendría la propiedad de activar el mismo tipo de receptor de membrana que un estímulo caliente. Sus trabajos les llevaron a identificar el receptor molecular

y la temperatura

LA PARADOJA DE LA REJILLA TÉRMICA

Un fisiólogo danés, T. Thunberg, observó en 1896 una paradójica sensación cutánea en relación con la termorrecepción: cuando la palma de la mano se pone en contacto con una rejilla formada por barras calientes y frías que se alternan, se tiene curiosamente una sensación de quemadura, y esto no sucede si las barras están todas a la misma temperatura, ya sea caliente o fría. Este fenómeno no ha podido ser explicado hasta que, recientemente, los investigadores han dado con la pista, al darse cuenta de que el organismo difícilmente distingue un estímulo que quema de un estímulo inferior a 15°C; en efecto, los dos son percibidos como una quemadura. En ambos casos, sea el estímulo demasiado caliente o demasiado frío, se activan las mismas fibras nociceptivas, y son precisamente estas fibras las que entran en juego cuando la rejilla bimodal está en contacto con la mano. Esto es, pues, lo que explica la aparición de dolor a temperaturas que no constituyen un peligro para el organismo. De hecho se activan dos tipos de neuronas sensoriales: las termorreceptoras que detectan los cambios de temperatura y las nociceptoras que provocan el dolor. Todas las informaciones son integradas a nivel de la médula espinal y enviadas luego al cerebro. Cuando la temperatura de la rejilla es uniformemente fría y no tiene un valor lesivo para el organismo, parece que los termorreceptores de frío inhiben o enmascaran la actividad de los nociceptores a nivel de la médula espinal. Por el contrario, si se tocan al mismo tiempo objetos que están calientes y fríos, entonces intervienen dos tipos de termorreceptores. Las neuronas de frío de la médula espinal son parcialmente inhibidas por las de calor. Con ello, la inhibición que ejercían las neuronas de frío sobre las nociceptoras deja de producirse y la sensación evocada por estas últimas se vuelve perceptible, dando lugar a la sensación paradójica de quemadura.

al que se liga la capsaicina, a saber el *receptor vaniloide (VR1)*, verificando a continuación que este receptor puede ser igualmente activado por altas temperaturas***. Este receptor, que forma parte de la familia de canales iónicos llamados canales de *potencial receptor transitorio (TRP)*, ha sido rebautizado TRPV1. El mecanismo de transducción iniciado por la capsaicina es pues el mismo que el que

***Para probarlo, inactivaron el gen para el receptor VR1 con el fin de obtener ratones que no lo expresaran. Después de verificar que estos ratones no eran sensibles a un rango de temperaturas elevadas, observaron que, sin embargo, sí lo eran a temperaturas superiores a 50°C, lo que permitía sospechar la existencia de otro tipo de receptor que activaría los nociceptores a temperaturas muy altas.

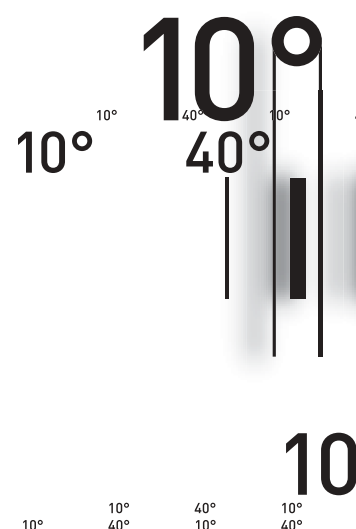
se activa por el calor de intensidad quemante: los canales iónicos del tipo TRPV1 se abren y dejan pasar una corriente que depolariza la neurona, lo cual genera una señal eléctrica que es propagada hasta el cerebro. De este modo, al activar los nociceptores con estímulos de temperatura que sobrepasan los 43°C, los receptores TRPV1 funcionan como una especie de termómetro molecular.

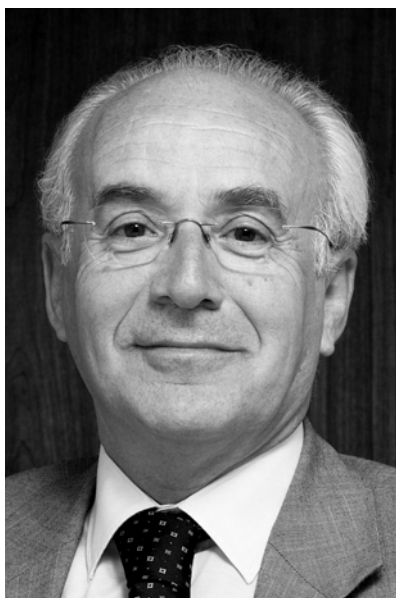
Los nociceptores provistos de receptores TRPV1 representan más de la mitad de todos los nociceptores; son sensibles a la capsaicina y a estímulos moderadamente calientes. Cuanto más elevada es la temperatura, mayor es su activación. Cuando la temperatura sobrepasa los 52°C, es movilizado un nuevo grupo de nociceptores

el cual, y contrariamente a los TRPV1, reacciona sólo a temperaturas más elevadas y no a la capsaicina. Inicialmente llamados *receptores análogos a los vaniloides (VRL-1)*, poseen una estructura muy similar a la de los TRPV1 y pertenecen a la misma familia de canales, con la diferencia que no son activados por la capsaicina. Ahora se les denomina TRPV2.

LA SENSACIÓN DE FRESCOR DEL MENTOL

Los concluyentes resultados obtenidos a partir de la pimienta han llevado a los investigadores a proseguir la aventura e indagar sobre los receptores específicos del frío. ¿Quién no conoce la sensación de frescor que produce una pastilla de





Carlos Belmonte

descubrimiento muestra que existe un número considerable de termorreceptores que son activados a la vez por el frío y por el calor.

Es sabido desde hace tiempo que la activación de los nociceptores se traduce, cualquiera que sea el tipo de estímulo (capsaicina, calor, frío), en una sensación dolorosa. De igual modo, toda excitación de los receptores de frío inocuo produce una sensación de frescor, independientemente de la naturaleza del estímulo responsable de su excitación. La cuestión pendiente actualmente para los científicos es, pues, la siguiente: si las fibras nociceptivas y las fibras termosensibles son activadas tanto por los estímulos calientes como por los estímulos fríos, ¿por qué el fenómeno es doloroso en un caso y no lo es en el otro? La respuesta probable es que los diferentes tipos de neurona poseen grados de activación variables; por ejemplo, cuando tocamos un objeto que quema, la frecuencia de descarga de las fibras nociceptivas es más elevada que cuando son activadas por un frío nocivo, a lo que se añade el hecho de que muchas fibras sensibles al frío inofensivo permanecen silentes. Este patrón de actividad es interpretado por el cerebro como una sensación dolorosa. Cuando las variaciones de temperatura son ligeras, únicamente las fibras sensibles al frío inofensivo son activadas y la sensación experimentada es de frescor. El hecho de que la fiebre produzca escalofríos es, posiblemente, consecuencia de la excitación de los receptores TRPV1 de las fibras sensibles al frío. Otra posibilidad interesante, fundamentada en la sensación paradójica de la rejilla térmica (véase el encuadre), se basa en la integración que se produce, a nivel de la médula espinal, de las señales provenientes de los diferentes tipos de fibras sensoriales. De acuerdo con ello, las fibras

sensibles al frío inofensivo inhibirían la acción de los nociceptores cuando se toca el objeto frío que actúa como estímulo. Una observación clínica confirma también esta hipótesis: en caso de lesión de las fibras A δ , sólo los nociceptores polimodales de tipo C (provistos de receptores moleculares para frío y calor) son capaces de transmitir la información y el paciente siente un dolor de quemadura cuando se pone en contacto su piel con un paño fresco.

DONDE SE COMPLICAN LAS COSAS

Si bien el descubrimiento de los TRPM8 permitió identificar una categoría de neuronas sensibles al frío, el hecho de que el umbral de activación de estos receptores no se corresponda con una temperatura determinada hacía suponer que el mecanismo de transducción del frío es un fenómeno más complejo que la simple activación de un receptor particular. En el año 2002, Belmonte y Viana junto con su equipo de Alicante mostraron que la respuesta de los receptores del frío implica a un conjunto de canales iónicos, y que la expresión, densidad y activación de éstos es determinante para la percepción del frío. Para demostrarlo, realizaron cultivos primarios de neuronas sensoriales de ratón y después localizaron neuronas sensibles a los descensos de temperatura, estudiando los cambios de concentración del calcio intracelular. En efecto, cuando las neuronas emiten descargas de impulsos nerviosos, los canales de calcio se abren y el nivel intracelular de este ión aumenta. Viana y Belmonte demostraron con experimentos cuidadosos que las neuronas sensibles al frío por ellos seleccionadas eran sensibles al mentol y constataron al mismo tiempo que cerca de la mitad respondía igualmente a la capsaicina. También observaron que las neuronas sensibles al frío se podían clasificar en

dos categorías según la intensidad del estímulo, y que cada una de ellas poseía un amplio espectro de temperaturas de activación.

Una vez identificadas las neuronas de frío, estos investigadores estudiaron con medios electrofisiológicos, las señales que producían cuando se reducía la temperatura y evidenciaron dos tipos de comportamiento. Por un lado, las neuronas sensibles a temperaturas moderadamente bajas se despolarizaban rápidamente y emitían un tren de potenciales de acción. Por otro lado, en ciertos casos en los que el potencial de membrana era oscilante, estos trenes de potenciales de acción se repetían. Además observaron una estrecha correlación entre la frecuencia de los trenes de impulsos nerviosos y la intensidad y rapidez del descenso de temperatura. Seguidamente, los investigadores compararon estas reacciones con las de neuronas insensibles al frío consiguiendo caracterizar el conjunto de canales iónicos específicos que hacen responder a las neuronas sensibles al frío de modo diferente a las otras.

Cuando una célula está en reposo, es permeable al potasio. Los canales de potasio de su membrana están abiertos y este ión se desplaza libremente siguiendo su gradiente físico-químico, ya sea del interior al exterior o viceversa. Viana y Belmonte demostraron que las neuronas sensibles al frío reaccionan frente al frío cerrando parte de sus canales de potasio, lo que despolariza la célula y la lleva rápidamente a generar impulsos nerviosos. Esta despolarización vendría a sumarse a la causada por la apertura de los TRPM bajo efecto del frío. A priori, todas las fibras sensoriales poseen canales de potasio y deberían pues reaccionar ante el frío. Belmonte y Viana descubrieron que las neuronas insensibles al frío tenían, además de los canales de potasio

normales, otro tipo de canales, llamados IK_D , que dependen del potencial de membrana y son poco numerosos en las neuronas que responden al frío. Estos canales IK_D tendrían tendencia a oponerse al efecto despolarizante del frío y de este modo frenarían el efecto de los descensos de temperatura. A fin de verificar esta hipótesis, Belmonte y Viana tuvieron la ingeniosa idea de bloquear esos canales IK_D impidiendo así que esta corriente específica de potasio mantuviese el potencial de membrana a nivel de reposo durante la reducción de temperatura. Como esperaban, las neuronas que previamente eran insensibles al frío comenzaron ahora a responder a éste, lo que demostraba que el mecanismo de transducción del frío resulta de la expresión, o más bien de la no-expresión de esos canales iónicos en las neuronas sensibles al frío. Viana y Belmonte han sugerido incluso que la temperatura correspondiente al umbral de activación de la célula podría estar modulada por la densidad de estos dos tipos de canales. Aún queda mucho por hacer para clarificar estos complejos mecanismos. La próxima etapa consistirá en determinar cómo los TRPM8, los ANKTM1 y los canales de potasio no específicos actúan conjuntamente en la definición de la sensibilidad térmica de las neuronas sensoriales que detectan las reducciones de temperatura inofensivas y las nocivas.

Mélanie Aeschlimann, PhD
Lausana, Suiza

Editorial Board:
Pierre J. Magistretti, Chairman,
Colin Blakemore, Leslie Iversen,
Wolf Singer, Piergiorgio Strata,
Jacques Glowinski,
Norbert Herschkowitz
Production Manager:
Béatrice Roth
Contributing Editor:
Elaine Snell

A Dana Alliance for the Brain Inc
Newsletter prepared by EDAB,
the European subsidiary of DABI



**The European
Dana Alliance
for the Brain**

Chairman
William Safire

Vice Chairmen
Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS
Pierre J. Magistretti, MD, PhD

President
Edward F. Rover

Executive Committee
Carlos Belmonte, MD, PhD
Anders Björklund, MD, PhD
Joël Bockaert, PhD
Albert Gjedde, MD, FRSC
Sten Grillner, MD, PhD
Malgorzata Kossut, MSc, PhD
Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS
Dominique Poulain, MD, DSc
Wolf Singer, MD, PhD
Piergiorgio Strata, MD, PhD
Eva Syková, MD, PhD, DSc

**Dana Alliance
for Brain Initiatives (DABI) – US**

European Dana Alliance for the Brain Limited
Registered Office: 165 Queen Victoria Street,
London EC4V 4DD
Registered in England: 3532108