

Canalopatías, un novedoso enfoque en la fisiopatología del dolor

Channelopathies, a novel approach to pain physiology

Nuvia Pérez Cruz, María del Carmen Martínez Torres, Ivette Díaz Mato

Departamento de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las mutaciones en la estructura y en la función de los canales iónicos se han reunido bajo el término canalopatías, y se ha estudiado su implicación en múltiples entidades clínicas, entre las que se cuentan los síndromes dolorosos crónicos.

Objetivo: describir las principales mutaciones en los canales iónicos que dan lugar a síndromes dolorosos y constituyen dianas terapéuticas para nuevos analgésicos.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica, a través del sitio web *PubMed* y el motor de búsqueda *Google* académico, empleando las palabras clave *pain and channelopathies*. La asociación de estos términos arrojó un total de 737 y 4 500 citas bibliográficas respectivamente, en inglés y español, de las cuales fueron consultadas 44 publicaciones ubicadas en revistas de libre acceso.

Desarrollo: las mutaciones en canales de potasio, sodio, calcio y receptores de potencial transitorio han sido asociadas a dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor por cáncer, destacando patologías como la hiperalgesia neuropática, el dolor paroxístico extremo, la eritromelalgia primaria, la insensibilidad congénita al dolor, la migraña y la parálisis periódica hipopotasémica.

Consideraciones finales: el rol central de las canalopatías en el dolor crónico sugiere nuevas dianas terapéuticas analgésicas para fármacos agonistas o antagonistas con mayor selectividad de acción, lo que podría contribuir a una prescripción personalizada, que derivaría en mayor eficacia y seguridad, y por tanto, en un uso más amplio de estos nuevos analgésicos en todos los grupos etarios.

Palabras clave: canalopatías; canales iónicos; dolor; analgésicos.

ABSTRACT

Introduction: mutations in the structure and the function of the ion channels have been called channelopathies and their implication in a number of clinical diseases such as the chronic pain syndromes have been studied.

Objective: to describe the main mutations in the ion channels that give rise to pain syndromes and represent therapy targets for new analgesic drugs.

Methods: a literature review was made through the PubMed website and the academic search engine Google, by using the key words *pain* and *channelopathies*. The association of these terms yielded 737 and 4 500 bibliographic citations, respectively in English and Spanish of which 44 publications from open access journals were consulted.

Development: mutations in potassium, sodium, calcium channels and in transient potential receptors have been related to neuropathic pain, inflammatory pain and pain caused by cancer, mainly in pathologies such as neuropathic hyperalgesia, extreme paroxysmic pain, primary erythromelalgia, congenital insensitivity to pain, migraine and periodic hypopotassium paralysis.

Final thoughts: the central role of channelopathies in chronic pain indicates new analgesic therapeutic targets for agonist or antagonist pharmaceuticals with higher selectivity of action, which could contribute to personalized prescription and higher efficacy and safety, and thus a greater use of these new analgesics for treatment of all age groups.

Keywords: channelopathies; ion channels; pain; analgesics.

INTRODUCCIÓN

El dolor constituye uno de los trastornos que más afecta y preocupa a las personas, tanto por la enfermedad que le da origen como por el sufrimiento que conlleva. Sea agudo, crónico, nociceptivo, visceral, neuropático o somático, no debemos subestimar el daño físico y emocional que genera.^{1,2}

El dolor es considerado un fenómeno multidimensional, que incluye componentes sensoriales, fisiológicos, cognitivos, afectivos, conductuales y espirituales, todos los cuales alteran la forma en que se percibe el dolor y modifican la transmisión de los estímulos nocivos al cerebro.³

A la luz de los hallazgos científicos de las últimas décadas, resulta indiscutible la conjunción de los sistemas nervioso, inmune y endocrino en los mecanismos de establecimiento y perpetuación del dolor.⁴ Junto a las evidencias más actualizadas de eficacia y seguridad, recogidas en documentos de consenso y guías prácticas, la comprensión de estos mecanismos conforma el fundamento básico a la hora de elegir el fármaco adecuado en cada caso, teniendo en cuenta los diferentes tipos de dolor, las características individuales del paciente y cualquier otra situación asociada que potencialmente modifique la respuesta al tratamiento.

Los primeros reportes de tratamiento del dolor se remontan a los antiguos sumerios en el año 4000 a.C., que utilizaron el opio como analgésico, práctica que aún hoy día

se mantiene en forma de sus derivados sintéticos y semisintéticos. Con el mismo fin se usaron la mandrágora, la marihuana y la coca.⁵

En la actualidad contamos con un arsenal terapéutico más variado, que incluye a los antiinflamatorios no esteroideos, a los analgésicos puros como la dipirona y el paracetamol, y a los propios opioides, entre otros fármacos, cuyo uso se ve limitado muchas veces por los efectos adversos que ocasionan, y porque a pesar de un oportuno y racional manejo farmacológico, en ocasiones, el dolor puede no ser aliviado en su totalidad y permanecer como un gran desafío clínico que afecta la calidad de vida de quienes lo padecen.

Esta situación se hace más evidente en el manejo del dolor infantil, porque hay un número de síndromes de dolor crónico pediátricos que no están asociados con una enfermedad particular y pueden tener una contribución de sensibilización neuropática o central, pero los mecanismos no han sido aclarados de manera adecuada.⁶ Por otro lado, la toxicidad de los fármacos y las particularidades farmacocinéticas del infante limitan el uso de muchos analgésicos, y no existen algoritmos ni guías prácticas publicadas para el tratamiento del dolor neuropático infantil, por lo que las revisiones sobre dolor crónico pediátrico de la última década, recomiendan consistentemente la realización de ensayos clínicos aleatorios con un diseño riguroso.³

En los últimos años se han ensayado nuevas modalidades de tratamiento analgésico que van más allá de la inhibición de las ciclooxigenasas, la acción agonista opioide o la modificación de la vía del óxido nítrico, mecanismos de acción principales de los fármacos analgésicos más utilizados.

Es relevante el doble mecanismo analgésico de los cannabinoides, al impedir la liberación de sustancias proinflamatorias y pronociceptivas, y provocar la liberación de betaendorfinas que, a su vez, van a unirse a los receptores opioides localizados en los nociceptores, impidiendo la transmisión de la señal nerviosa dolorosa desde la periferia hacia los centros superiores del sistema nervioso central.⁷

Sin embargo, los informes publicados de aplicaciones pediátricas de cannabinoides resultan insuficientes, aunque hay un interés creciente en el uso de sativex, una combinación de tetrahidrocannabinol y cannabidiol, de la *BW Pharmaceuticals*, del Reino Unido, cuyo uso se espera aumente en los próximos años. Este fármaco está indicado en la actualidad solo para el alivio del dolor en adultos con síndromes de dolor neuropático graves específicos como la esclerosis múltiple y el cáncer terminal, y no está disponible en la mayoría de los países.⁸

Los antagonistas de la bradikinina, mediador químico que sensibiliza al nociceptor, y es reconocido como agente algogénico muy potente, también han tenido su lugar en la búsqueda de analgésicos con mayor eficacia y menores efectos adversos.⁹

En este mismo sentido se han ensayado antagonistas N-metil de aspartato (NMDA), teniendo en cuenta el rol del glutamato en los fenómenos de hiperalgesia (respuesta exagerada a estímulos nociceptivos) y alodinia (percepción de dolor ante estímulos no dolorosos).^{10,11}

Quizás uno de los caminos más atractivos en la búsqueda de nuevos analgésicos sea el que proporciona la genética del dolor humano. La existencia de diferencias individuales en la respuesta al estímulo doloroso, es una observación bien conocida que sugiere que factores genéticos puedan estar implicados en la modulación de la respuesta a estímulos dolorosos.¹²

Varios estudios en ratones transgénicos han implicado el mal funcionamiento de una serie de canales iónicos en el deterioro de la sensibilidad al dolor y en la propia modulación del dolor, lo que sugiere que actividades aberrantes de estos canales, de tipo central o periférico, subyacen, e inician muchas condiciones patológicas que se manifiestan con dolor. Estas mutaciones en estructura y función de los canales iónicos se han reunido bajo el término canalopatías, y se ha estudiado su implicación en entidades clínicas tan disímiles como la migraña hemipléjica familiar, la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, las convulsiones neonatales familiares benignas tipo 1, las miopatías hereditarias, las ataxias episódicas, o el síndrome del QT largo.¹³⁻¹⁵

La utilización de bloqueadores de canales iónicos para el tratamiento del dolor no es, sin embargo, algo nuevo. Desde hace años, se vienen empleando bloqueadores de los canales de sodio (Na⁺), de calcio (Ca⁺⁺) y de potasio (K⁺), como los anestésicos locales, los antiarrítmicos o los antiepilépticos, como coadyuvantes en el tratamiento del dolor neuropático. El problema radica fundamentalmente en la poca selectividad de estos fármacos, en la aparición de efectos adversos cardiacos, neurológicos, hematológicos y digestivos que limitan su uso, y en la variabilidad interindividual, que, junto a la susceptibilidad particular para desarrollar dolor crónico, limitan su eficacia.

Una vez más es conveniente señalar que en Pediatría estos factores adquieren mayor trascendencia.⁸ Las "Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas", esclarecen que actualmente no es posible hacer recomendaciones con respecto a los anticonvulsivantes como adyuvantes en el tratamiento del dolor neuropático en niños.³

El conocimiento de las mutaciones de los canales iónicos como blancos moleculares de nuevos analgésicos, contribuiría a tratar muchos síndromes dolorosos crónicos que comienzan a edades tempranas y que comprometen la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo de este trabajo es describir las principales mutaciones en los canales iónicos que dan lugar a síndromes dolorosos y constituyen dianas terapéuticas para nuevos analgésicos.

MÉTODOS

Para la confección de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica de material digital a través de la navegación del sitio web *PubMed* de la Biblioteca Médica Nacional de Estados Unidos e Institutos Nacionales de Salud (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), con dirección electrónica <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>, disponible en el portal de la salud Infomed.

Se emplearon las palabras clave *pain and channelopathies*. La asociación de estos términos arrojó un total de 737 citas bibliográficas. De estas, fueron consultadas las publicaciones en idioma inglés y español ubicadas en revistas de libre acceso, pertenecientes a los últimos cinco años (total de 115). Finalmente, se emplearon 31 artículos científicos como referencias bibliográficas.

Así mismo se realizó otra revisión bibliográfica a través del motor de búsqueda *Google* académico, ampliando la pesquisa a los últimos 20 años y utilizando las mismas

palabras y ambos idiomas. Esto arrojó un total de 4 500 artículos, de los cuales se utilizaron 13.

DESARROLLO

Los canales iónicos son proteínas integrales de las membranas celulares que forman poros a través de los cuales se transportan iones, generando una actividad eléctrica que controla el potencial de membrana. Estos canales se activan por la unión de ligandos o por cambios de voltaje, y juegan un papel importante en la transmisión nerviosa, e intervienen en numerosos procesos biológicos. Varias afecciones están relacionadas con un comportamiento anómalo de estas proteínas y se engloban dentro del término canalopatías, que fue utilizado por vez primera por *Hoffman* en 1995, al estudiar enfermedades musculares con sintomatología paroxística, como la paramiotonía periódica y las miotonías.^{13,15,16}

De hecho, las primeras entidades reconocidas como canalopatías, fueron los voltajes dependientes, causantes de enfermedades musculares hereditarias: las miotonías no distróficas y las parálisis periódicas. Desde 1989, en que se identificó la fibrosis quística como consecuencia de una anomalía en los canales de cloruro (Cl^-), se han descrito canalopatías respiratorias, renales, cardíacas, digestivas, neurológicas, musculares, etc., y se han identificado numerosas enfermedades genéticas relacionadas con genes que codifican para canales iónicos.¹⁷

Las causas de las canalopatías pueden ser variadas: desde mutaciones en la región promotora de un gen que afecten la secuencia o la expresión del canal, hasta mutaciones que afecten a la actividad, alteraciones de las proteínas reguladoras, generación de autoanticuerpos contra los canales provocando alteraciones en la función, o por el efecto de bacterias que se insertan en la membrana de la célula diana y generan un poro iónico no selectivo que provoca la lisis y la muerte celular. Muchas canalopatías son genéticamente heterogéneas, y el mismo fenotipo clínico puede estar causado por diferentes genes.¹⁸

Existen canales iónicos en todos los tejidos del organismo y adoptan diferencias específicas en cada uno de ellos, alcanzando el mayor grado de sofisticación en el sistema nervioso central (SNC) y en la placa de unión neuromuscular.¹⁷

Podemos clasificarlos en grandes grupos, e incluso, diferentes superfamilias. La familia de canales iónicos dependientes de voltaje incluye canales de sodio, canales de calcio y canales de potasio. Todos estos canales consisten en una subunidad α de formación de poros, y las subunidades auxiliares asociados que modifican la función y/o expresión de la subunidad α . Las mutaciones en cualquiera de la formación de poros de la subunidad α o las subunidades auxiliares, se pueden manifestar como los síndromes clínicos.¹⁹

Así tenemos:

- Nav: dependientes de voltaje para el Na^+
- Kav: dependientes de voltaje para el K^+
- Cav: dependientes de voltaje para el Ca^{++}
- CIC: dependientes de voltaje para el Cl^-

Otros canales tienen una nomenclatura más compleja, como es el caso de:

- KCa: de K^+ dependientes de Ca^{++}
- Kir: de K^+ de rectificación anómala

- K2p: de K^+ con dos poros
- CNG: para cationes monovalentes y dependientes de nucleótidos cíclicos
- TRP: catiónicos no selectivos para Na^+ y Ca^{++}
- CFTR: de Cl^- independientes de voltaje e implicados en la fibrosis cística (CFTR)
- ENaC: epiteliales de Na^+

También existen receptores que actúan como canales iónicos dependientes de ligando, como es el caso del receptor GABA-A, el receptor colinérgico nicotínico o el receptor glutamatérgico NMDA.¹⁸

La supresión de canales iónicos en ratones *knockout* nos ha provisto de una mirada más profunda dentro de los mecanismos del dolor. Los canales iónicos expresados en células inmunes han mostrado un rol esencial en cambiar el umbral doloroso, mientras que los canales implicados en la transducción sensorial, la regulación de la excitabilidad neuronal, la propagación del potencial de acción y la liberación de neurotransmisores, han mostrado ser blancos de acción potenciales para nuevos analgésicos en modelos animales.¹⁸

Canales de potasio

Los canales dependientes de potasio han sido asociados fundamentalmente a trastornos epilépticos, pero su rol en el dolor ha sido menos estudiado. Sin embargo, varios estudios establecen hechos clave en relación con la expresión, la función y el papel en el dolor de las principales subunidades de canales de K^+ . Estos incluyen: la caracterización básica de corrientes de K^+ y subunidades expresadas en los nociceptores, el establecimiento de una regulación a la baja de corrientes de K^+ como un fenómeno general que se observa comúnmente con el desarrollo de dolor crónico, y el descubrimiento de la actividad analgésica de "abridores" del canal de K^+ . Estos hallazgos conceptuales suponen una base para la hipótesis de que muchos tipos de dolor pueden deberse a una canalopatía de potasio.²⁰

Los canales de K^+ de los mamíferos se subdividen en varios grupos:

a) Los canales de K^+ activados por voltaje (Kav). Se han identificado 12 familias de canales Kav (Kav1-Kav12).

b) Los canales de K^+ activados por Ca^{++} (KCa)

c) Canales de K^+ de dos poros K (K2P): hay 15 canales K2P en mamíferos.

d) Canales de K^+ de rectificación anómala (Kir): en los mamíferos hay 15 subunidades de los canales Kir subdivididos en 7 familias, Kir1-Kir7.

Los miembros de los cuatro grupos principales de los canales de K^+ se expresan en las neuronas nociceptivas, y su afectación se ha asociado con dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor por cáncer.²¹ Se ha encontrado una regulación a la baja de la subunidad Kav9.1, que se expresa principalmente en las fibras mielinizadas ($A\delta$ y $A\beta$) y sus cuerpos celulares, después de la sección del nervio espinal en ratas. Esto se correlaciona con el desarrollo de hiperalgesia neuropática en este modelo de dolor, lo que sugiere que la regulación a la baja de Kav9.1 puede contribuir a la aparición de dolor neuropático.²⁰

Dentro de la familia de canales de K^+ dependientes de voltaje expresadas en los nociceptores, los Kav7 se conocen también como canales KCNQ o M, dada su

sensibilidad para ser inhibidos por la estimulación colinérgica muscarínica. Estos canales se reconocen cada vez más como uno de los reguladores más importantes del potencial de reposo de la membrana y del potencial de acción que activa los nociceptores. Los canales M de tipo $K_{av}7.1$ a $K_{av}7.5$ actúan muy lentamente, y permanecen abiertos incluso durante el potencial de membrana en reposo del nociceptor.²²

Los canales M se expresan en los cuerpos celulares del ganglio de la raíz dorsal, en las fibras sensoriales periféricas, raíces dorsales y terminales centrales, y en las terminaciones nerviosas nociceptivas. La inyección intraplantar del bloqueador del canal MXE991 en la pata trasera de ratas, induce dolor moderado, mientras que las inyecciones periféricas de potenciadores de canal M como la retigabina y flupirtina, producen efecto analgésico.²³

Los canales M pueden ser inhibidos no solo por el estímulo muscarínico, sino también por la estimulación de una serie de mediadores químicos, entre los que se cuentan la bradikina, la histamina y las prostaglandinas, entre otros.²⁴ Estudios recientes demuestran que la corriente en los canales M de los nociceptores del trigémino, también puede ser inhibida por óxido nítrico, y esto se correlaciona con un incremento de la excitabilidad y de la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en los nociceptores, lo cual contribuye a los efectos excitatorios del óxido nítrico en la migraña del trigémino. Estas evidencias sugieren fuertemente que la inhibición de los canales M por mediadores químicos, juega un papel destacado en la patogénesis del dolor inflamatorio.²⁵

Zheng y otros reportaron una fuerte regulación a la baja de $K_{av}7.2$ y $K_{av}7.3$ en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de ratas, después de la inducción experimental de dolor por cáncer óseo. La aplicación de retigabina inhibió de forma aguda la hiperexcitabilidad inducida por el cáncer óseo en neuronas pequeñas aisladas del ganglio de la raíz dorsal, y alivió la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en ratas con cáncer óseo.²³ Estos resultados son muy similares a los hallazgos de Rose y otros, quienes informan una regulación a la baja de $K_{av}7.2$ en un modelo de dolor neuropático.²⁶

Canales de sodio

Los canales dependientes de sodio parecen tener también un rol importante en el establecimiento del dolor crónico, y no solo en la detección y conducción del estímulo doloroso agudo, como se creía al inicio. El canal de sodio voltaje dependiente está formado por una subunidad alfa (α), asociados a 4 subunidades beta (β) auxiliares (β_1 a β_4). La subunidad α tiene 4 dominios que conforman el poro de Na^+ . Cada dominio está formado por 6 segmentos transmembranas, de los cuales el cuarto segmento actúa como sensor de voltaje, y los segmentos 5 y 6 de los 4 dominios forman el poro del canal.^{27,28}

En los seres humanos se han identificado 10 genes que codifican para las subunidades α , y se expresan en diferentes tejidos excitables que dan lugar a corrientes con propiedades biofísicas peculiares. Los canales Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 y Nav1.6 son los subtipos de canales de Na^+ que priman en el SNC, mientras que Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 se expresan principalmente en el sistema nervioso periférico. Por último, los canales de Nav1.4 se expresan en el músculo esquelético, y Nav1.5 en el corazón. La proteína del canal Nav1.10 no es dependiente de voltaje. Las diferencias de distribución de estos subtipos específicos de canales parecen explicar sus diferentes roles en el control de la excitabilidad intrínseca de las distintas poblaciones neuronales.²⁸

Estudios genéticos en humanos han demostrado el rol central de los canales Nav1.7, Nav1.8, y Nav1.9 en la nocicepción. De hecho, mutaciones en los genes SCN9A (codificado por Nav1.7), SCN10A (codificado por Nav1.8) o SCN11A (codificado por Nav1.9) ocurren en muchas enfermedades caracterizadas por alteraciones en la sensibilidad al dolor. Es particularmente significativo el reciente descubrimiento de que mutaciones que ocasionan pérdida de la función del canal de sodio Nav1.7, subyacen a un estado de ausencia de dolor.¹⁸

Mutaciones en SCN9A se han encontrado en familias afectadas por eritromelalgia primaria, dolor paroxístico extremo, e insensibilidad congénita al dolor.²⁹ Se ha demostrado que, a pesar de compartir la misma mutación en el canal de sodio, estas últimas dos entidades tienen una clínica distinta y un mecanismo patogénico diferente. El dolor paroxístico extremo se ha relacionado con cambios en el potencial de acción en las neuronas sensitivas, y una hiperexcitabilidad de las neuronas dorsales y de los ganglios simpáticos, responsables de la percepción y transmisión del dolor y de la disfunción autonómica paroxística, que contribuye a explicar gran parte de la sintomatología clínica. En contraste, la pérdida de función causa la insensibilidad congénita al dolor.²⁹

Se han encontrado también mutaciones en SCN11A en una cohorte de pacientes afectados por dolor episódico o neuropatía de pequeñas fibras. El hallazgo de que las isoformas Nav1.3, Nav1.7 y Nav1.8 de los canales de sodio desempeñan roles específicos en la neurobiología del dolor, sugieren fuertemente que estas isoformas podrían ser excelentes blancos moleculares de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor crónico.³⁰

Canales de calcio

Los canales de calcio están implicados en un número importante de procesos fisiológicos, entre los que se cuentan la contracción muscular, la liberación de neurotransmisores, la secreción de hormonas y la expresión de genes. De acuerdo con su umbral de activación, estos canales se clasifican en dos grandes categorías: los activados por bajo voltaje (LVA) y los activados por alto voltaje (HVA).¹⁵

Hay tres grandes familias de subunidades $\alpha 1$ Cav: Cav1, Cav2 y Cav3, y cada uno de ellos tiene varios miembros. En base a sus características biofísicas y farmacológicas, los canales HVA incluyen Cav1 (codificación de canales de tipo L) y familias Cav2 (que codifica para canales de tipo P/Q-no R), mientras que los canales LVA comprenden la familia Cav3 (codificación para los canales de tipo T). La familia de canales Cav1 codifica tres canales diferentes: neuronal de tipo L (llamado Cav1.2, Cav1.3 y Cav1.4), además de una isoforma Cav1.1 específica del músculo esquelético. La familia de canales Cav2 incluye tres miembros: Cav2.1, Cav2.2 y Cav2.3, entre ellos, los canales Cav2.1, dan lugar a canales de tipo P o Q, Cav2.2 codifica para los canales de tipo N y Cav2.3 para los canales de tipo R. La familia de canales Cav3 incluye tres miembros: Cav3.1, Cav3.2 y Cav3.3, correspondiente a los canales de calcio de tipo T. Los miembros de estas familias de canales iónicos contienen subunidades $\alpha 2\delta$, β y γ , que juegan un papel en la excitación neuronal.²⁸

Basado en su expresión en áreas relacionadas con la patogénesis de la migraña, incluyendo la corteza cerebral, el nervio trigémino y el cerebelo, las mutaciones en el gen CACNA1A codificado por la subunidad $\alpha 1$ del canal neuronal Cav2.1 (de tipo P o Q), han sido ligadas a la migraña hemipléjica familiar tipo 1, a la ataxia episódica tipo 2 y a la ataxia espino cerebelar tipo 6.^{31,32}

La regulación hacia arriba de la subunidad accesoria $\alpha 2\delta 1$ del canal de calcio se ha encontrado en neuronas periféricas dañadas, y es el sitio de acción de los fármacos

analgésicos gabapentina y pregabalina. La mutagénesis dirigida de un solo aminoácido en la subunidad $\alpha 2\delta 1$ suprime la unión de gabapentina a su sitio de acción, y resulta en una pérdida completa de la eficacia del fármaco. El tráfico de los canales de Cav2.1 en la membrana celular se ve facilitada por $\alpha 2\delta 1$, y se asume que la acción analgésica de la gabapentina en pacientes con dolor neuropático puede reflejar un nivel de reducción de la expresión de los canales de calcio.³³

Fármacos de desarrollo más recientes, como la ziconotida, tienen alta afinidad por la subunidad $\alpha 1b$ de los canales de calcio sensibles al voltaje tipo N, comportándose como un bloqueador de los mismos. Estos canales de calcio también son factores clave en el dolor crónico. Son codificados por el gen CACNA1B, y se expresan en las terminales presinápticas de las neuronas aferentes primarias que terminan en la asta dorsal de la médula espinal, un área que juega un papel clave en la transmisión de la señal nociceptiva.³³

La supresión de Cav2.2 en ratones *knockout* ha reducido el dolor inflamatorio y neuropático, según resultados de un ensayo fase 2 en los modelos de *test* de formalina y ligadura de los nervios espinales, respectivamente. Además, esta supresión provoca respuesta diferencial a los agentes anestésicos generales.²⁸

Así mismo, la supresión de Cav2.3 en ratones *knockout* pone de relieve la importancia de esta proteína en la analgesia supraespinal por morfina y en su tolerancia.³⁴ Ratones con supresión de Cav2.3 muestran una mayor analgesia después de una inyección de morfina y una mayor liberación de opioides endógenos provocada por el estrés. Estos ratones son resistentes a la tolerancia a la morfina, Cav2.3 hace una diana farmacológica atractiva, aunque la ventana terapéutica de los bloqueadores Cav2.3 se hace estrecha debido al fenotipo hiperglucémico de los mutantes Cav2.3.³⁵

Receptores de potencial transitorio (TRP)

Los canales TRP median mayoritariamente la conducción de cationes bivalentes y monovalentes, se activan débilmente por voltaje, y responden a la exposición de sustancias químicas, que intervienen en sensaciones como el dolor, el frío o el calor.³⁶

En base a la homología entre sus secuencias, los canales TRP se han dividido en siete subfamilias: TRPC (canónica), TRPM (melastatina), TRPV (vaniloide), TRPA (anquirina), TRPN (mecanorreceptor), TRPP (policistina) y TRPML (mucolipina). De entre los más de 30 miembros de la familia TRP, nueve presentan una gran sensibilidad a cambios en la temperatura, muy superior a la que normalmente se observa en otros canales o enzimas. Estos canales termosensibles incluyen el TRPM8 y el TRPA1, los cuales se activan a temperaturas frías y templadas, y los canales TRPV1-4, TRPM2, TRPM4 y TRPM5, que se activan a distintos rangos de temperaturas calientes.³⁶

Una mutación en N855S, del gen TRPA1 ha sido vinculada por vez primera en una familia colombiana al síndrome de dolor familiar episódico, una entidad que se desencadena por el frío, la fatiga o el ayuno, y que se caracteriza clínicamente por episodios de dolor en la parte superior del cuerpo.³⁷

Análisis biofísicos revelan un aumento en la función del canal cuando se activa por frío o por estímulo químico. El papel del canal TRPA1 en modelos animales de sensibilización al frío sugiere un defecto en los nociceptores periféricos, aunque se desconoce el mecanismo específico por el que esta canalopatía se vincula a este síndrome doloroso.¹⁵

Un comentario especial lo merece el receptor vanilloide TRPV1, que se expresa principalmente en neuronas del sistema nervioso periférico, como las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, de los ganglios trigeminal y torácico vagal, y en fibras sensoriales C y A δ , y responde al calor y al pH bajo. Se piensa que la actividad de este receptor sería la responsable de la sensación de dolor proveniente de regiones inflamadas o isquémicas, y su activación en fibras A δ y C se ha asociado a diversos procesos de dolor inducidos por cáncer de huesos, artritis reumatoide, migraña e isquemia.³⁸⁻⁴¹

Los agonistas del TRPV1 pueden provocar dolor intenso al activar el canal, pero también producir la desensibilización de este, por lo que pueden utilizarse como analgésicos. Un ejemplo es la capsaicina, alcaloide responsable del sabor picante de muchas plantas del género *Capsicum* (ajíes picantes). Este compuesto se une al canal de forma reversible, y dependiente de calcio y calmodulina. Sus acciones farmacológicas dependen de la vía de administración y la dosis utilizada. La capsaicina ha sido empleada en numerosos estudios experimentales, tanto en modelos de dolor somático como visceral, para evaluar la hiperalgesia primaria y secundaria, esta última relacionada con el dolor neuropático. Las vías de administración utilizadas en estos modelos han sido la tópica, la intradérmica y la oral. Se ha utilizado también como agente terapéutico en forma de parche para el tratamiento del dolor neuropático, por ejemplo, en la neuralgia posherpética.⁴²

El alcanfor, analgésico tópico utilizado tradicionalmente para tratar el dolor, actúa también como un agonista del TRPV1 en neuronas del ganglio de la raíz dorsal, y provoca una rápida e irreversible desensibilización del receptor.⁴²

El enfoque inicial en el uso del receptor TRPV1 como blanco de acción de fármacos analgésicos, estuvo encaminado al uso de agonistas como los anteriormente descritos. Sin embargo, la destrucción resultante de las fibras nerviosas epidérmicas asociadas a este receptor, hizo pensar que la fisiología del alivio del dolor tenía un mecanismo diferente en el caso de los antagonistas.⁴³

A pesar del notable progreso en la comprensión de las funciones de los canales TRP, persisten problemas medulares que no se pueden obviar. La activación o la inhibición de los canales TRP puede ser beneficiosa para un órgano, y al mismo tiempo, provocar graves efectos adversos en otros. De hecho, el desarrollo clínico de la primera generación de antagonistas TRPV1 se interrumpió porque causaban hipertermia, y ponían a los pacientes en riesgo de sufrir quemaduras, al aumentar el umbral doloroso a las altas temperaturas. Es un reto para la industria farmacéutica aprovechar las propiedades beneficiosas de estos fármacos potenciales, y minimizar sus efectos adversos. Algunos de los moduladores TRPV1 más estudiados han sido: capsazepine, iodo-resiniferatoxin, BCTC, thapsigargin, yohimbine, mavatrep (antagonista).⁴³

Actualmente están en curso varios ensayos clínicos con agonistas TRPV1, como el zucapsaicin para la cefalea en racimo (Fase 3) y el resiniferatoxin para el dolor oncológico de tipo óseo (Fase 2), y también con varios antagonistas como el mevatrep para osteoartritis (Fase 1) y el DWP-05195 para el dolor neuropático (Fase 2).⁴⁴

Las mutaciones en los diferentes canales iónicos asociados a síndromes dolorosos se resumen en la tabla.

Tabla. Canales iónicos implicados en enfermedades dolorosas

Canal iónico	Enfermedad o síndrome asociado
TRPA1	Síndrome de dolor episódico familiar
Cav2.1 canal de calcio	Migraña hemipléjica familiar tipo I
Nav1.7 canal de sodio	Eritromelalgia hereditaria
Nav1.7 canal de sodio	Desorden de dolor extremo paroxístico
Nav1.7 canal de sodio	Insensibilidad congénita al dolor
Nav1.1 canal de sodio	Migraña hemipléjica familiar tipo III
Kav1 canal de potasio	Dolor óseo por cáncer
Kav3 canal de potasio	Neuropatía diabética
Kav4 canal de potasio	Hiperalgia visceral crónica
Kav7 canal de potasio	Neuralgia del trigémino

CONSIDERACIONES FINALES

La comprensión de los cambios en la función y en los patrones espacio-temporales de expresión de los canales iónicos es la clave para el control de la excitabilidad neuronal en los síndromes dolorosos crónicos, y constituye una fuente atrayente de información sobre los mecanismos de las vías del dolor y la identificación de los genes reguladores que participan en el dolor patológico. El rol central de la Biología Molecular en las determinaciones y variaciones genéticas, epigenéticas y farmacogenómicas del dolor, en especial la participación de los canales iónicos en estos estados, sugiere nuevas dianas terapéuticas analgésicas para fármacos agonistas o antagonistas con mayor selectividad de acción, lo que podría contribuir a una prescripción personalizada, con un control más rápido del dolor y un impacto mayor a nivel individual, que derivaría en mayor eficacia y seguridad, y por tanto, en un uso más amplio de estos nuevos analgésicos en todos los grupos etarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The American Pain Society. Pain Assessment and Treatment in the Managed Care Environment. A Position Statement from the American Pain Society. APS Bulletin. 2000 March/April;11(5):50-3.
2. Loeser J, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain. 2008;137:473-7.
3. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012.

4. León Toirac EG, Alerm González A, González Pérez U. Aportes a la patogenia del dolor: un enfoque desde la Neuroinmunoendocrinología. *Panorama Cuba y Salud*. 2015;10:35-40.
5. Pérez Cajaraville J, Abejón D, Ortiz JR, Pérez JR. El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12:373-84.
6. Navarro Vargas JR, Caminos Pinzón JE. El laberinto del dolor y la necesidad de impulsar la investigación básica. *Rev Colomb Anestesiol*. 2013;41(1):1-3.
7. Makriyannis A. Division of Medicinal Chemistry Award Address: Trekking the Cannabinoid Road: A Personal Perspective. *J Med Chem*. 2014;57(10):3891-911.
8. Grégoire MC, Finley GA. Drugs for chronic pain in children: A commentary on clinical practice and the absence of evidence. *Pain Res Manag*. 2013;18(1):47-50.
9. Terzuoli E, Meini M, Cucchi P, Catalani C, Cialdai C, Maggi CA, et al. Antagonism of Bradykinin B2 Receptor Prevents Inflammatory Responses in Human Endothelial Cells by Quenching the NF- κ B Pathway Activation. *PLoS One*. 2014;9(1):e84358.
10. Miladinovic T, Nashed MG, Singh G. Overview of Glutamatergic Dysregulation in Central Pathologies. *Biomolecules*. 2015;5(4):3112-41.
11. Morgan CJ, Curran HV. Ketamine use: A review. *Addiction*. 2012;107:27-38.
12. La Croix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:97-121.
13. Sikandar S, Patel R, Patel S, Sikander S, Bennett D, Dickenson A. Genes, molecules and patients-Emerging topics to guide clinical pain research. *Eur J Pharmacol*. 2013;716(1):188-202.
14. Herranz JL. Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias. *Bol Pediatr*. 2002;42:20-30.
15. Raouf R, Quick K, Wood JN. Pain as a channelopathy. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3745-52.
16. Hoffman EP. Voltage-gated ion channelopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride and calcium regulation in skeletal muscle. *Ann Rev Med*. 1995;46:431-41.
17. Ruggieri VL, Arberas CL. Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonías no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas. *Rev Neurol*. 2002;34(2):150-6.
18. Cregg R, Momin A, Zhao J. Pain channelopathies. *J Physiol*. 2010;588(11):1897-904.
19. Magby JP, Neal AP, Shafer TJ. Channelopathies: Summary of the Hot Topic Keynotes Session. *Neurotoxicology*. 2011;32(5):661-5.
20. Du X, Gamper N. Potassium Channels in Peripheral Pain Pathways: Expression, Function and Therapeutic Potential. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(6):621-40.

21. Yang EK, Takimoto K, Hayashi Y, deGroat WC, Yoshimura N. Altered expression of potassium channel subunit mRNA and alpha-dendrotoxin sensitivity of potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons after axotomy. *Neuroscience*. 2004;123:867-74.
22. Huang H, Trussell LO. KCNQ5 channels control resting properties and release probability of a synapse. *Nat Neurosci*. 2011;14:840-7.
23. Zheng Q, Fang D, Liu M, Cai J, Wan Y, Han J, et al. Suppression of KCNQ/M (Kv7) potassium channels in dorsal root ganglion neurons contributes to the development of bone cancer pain in a rat model. *Pain*. 2013;154:434-48.
24. Crozier R, Ajit SK, Kaftan EJ, Pausch MH. MrgD activation inhibits KCNQ/M-currents and contributes to enhanced neuronal excitability. *J Neurosci*. 2007;27:4492-6.
25. Ooi L, Gigout S, Pettinger L, Gamper N. Triple cysteine module within M-type K⁺ channels mediates reciprocal channel modulation by nitric oxide and reactive oxygen species. *J Neurosci*. 2013;33:6041-6.
26. Rose K, Ooi L, Dalle C, Robertson B, Wood I, Gamper N. Transcriptional repression of the M channel subunit Kv7 in chronic nerve injury. *Pain*. 2011;152:742-54.
27. Levinson SR, Songjiang L, Henry MA. The role of sodium channels in chronic pain. *Muscle Nerve*. 2012;46(2):155-65.
28. Miceli F, Soldovieri MV, Ambrosino P, De Maria M, Manocchio L, Medoro A, et al. Molecular pathophysiology and pharmacology of the voltage-sensing module of neuronal ion channels. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:259.
29. Cregg R, Laguda B, Werdehausen R, Cox J, Linley JE, Ramirez JD, et al. Novel mutations mapping to the fourth sodium channel domain of Nav1.7 result in variable clinical manifestations of primary erythromelalgia. *Neuromolecular Med*. 2013;15:265-78.
30. Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, et al. Gain-of-function sodium channel Nav1.9 mutations in painful neuropathy. *Brain*. 2014;137:1627-42.
31. Pietrobon D. Calcium channels and migraine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828:1655-65.
32. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol*. 2015;5(2):761-90.
33. Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacogenetics of new analgesics. *Br J Pharmacol*. 2011;163(3):447-60.
34. Jiang YQ, Andrade A, Lipscombe D. Spinal morphine but not ziconotide or gabapentin analgesia is affected by alternative splicing of voltage-gated calcium channel CaV2.2 pre-mRNA. *Mol Pain*. 2013;9:67.
35. Nystoriak MA, Nieves-Cintrón M, Navedo MF. Capturing single L-type Ca²⁺ channel function with optics. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1833(7):1657-64.

36. Morales-Lázaro SL, Simon SA, Rosenbaum T. The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *J Physiol.* 2013;591(Pt13):3109-21.
37. 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;66:671-80.
38. Reichling DB, Green PG, Levine JD. The fundamental unit of pain is the cell. *Pain.* 2013;154(1):S2-S9.
39. Brito R, Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. TRPV1: A Potential Drug Target for Treating Various Diseases. *Cells.* 2014;3(2):517-45.
40. Chen L, Markó L, Kaßmann M, Zhu Y, Wu K, Gollasch M. Role of TRPV1 Channels in Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury. *PLoS One.* 2014;9(10):e109842.
41. Meents JE, Hoffmann J, Chaplan SR, Neeb L, Schuh-Hofer S, Wickenden A, et al. Two TRPV1 receptor antagonists are effective in two different experimental models of migraine. *J Headache Pain.* 2015;16:57.
42. O'Neill J, Brock C, Estrup Olesen A, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. *Pharmacol Rev.* 2012;64(4):939-71.
43. Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *British Journal of Pharmacology.* 2014 May;171(10):2474-507.
44. Lindy AS, Parekh PK, Zhu R, Kanju P, Chintapalli SV, Tsvilovskyy V, et al. TRPV channel-mediated calcium transients in nociceptor neurons are dispensable for avoidance behaviour. *Nat Commun.* 2014;5:4734.

Recibido: 12 de marzo de 2016.

Aprobado: 17 de febrero de 2017.

Nuvia Pérez Cruz. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Carvajal, entre Leonor y Calle A, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: nuviapc@infomed.sld.cu