
EDITORIAL

DOLOR 2002;17:53-56

Óxido nítrico y dolor

Resumen

Una serie de estudios sugieren que el óxido nítrico (ON) participa de alguna manera en el proceso de nocicepción, por lo que se ha propuesto que las alteraciones en su producción estarían relacionadas en la modulación del dolor, abriendo la posibilidad de que manipulaciones en las vías metabólicas de su génesis podrían ser útiles en el tratamiento de diferentes estados de dolor.

La complejidad de los mecanismos que participan en la regulación de la expresión genética de las diferentes enzimas que constituyen la familia de los óxido nítrico sintetasas, la producción cuantitativa diferenciada del ON, dependiente de la enzima y de la célula donde se genera, así como la diferente respuesta de las neuronas excitatorias o inhibitorias ante el ON, ha determinado que no se tenga bien definido el papel exacto del ON en los diferentes estados del dolor.

Además, la gran cantidad de estímulos, las diferentes interacciones de éstos y la intensidad de los mismos, determinan que en la regulación del dolor participen e interactúen una variedad de mecanismos que dependen, aparte de la infinidad de estímulos, de otras condiciones asociadas a la enfermedad de base que ocasiona el dolor.

El óxido nítrico (ON) es un gas simple formado por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, los 2 elementos más comunes de la naturaleza, que cumple diferentes funciones en el organismo humano, ya sea como una sustancia vasodilatadora derivada del aminoácido L-arginina y de una molécula de oxígeno, las cuales se convierten en una molé-

cula de ON y otra de L-citrulina por medio de un conjunto de enzimas llamadas sintetasas de óxido nítrico (ONS).

Las ONS son denominadas como endotelial (ONS III), neuronal (ONS I) y del tipo macrófago (ONS II) por el tejido donde fueron inicialmente caracterizadas. Las 2 primeras se encuentran normalmente expresadas en esos tejidos, por lo que se les conoce también como constitutivas, su actividad es dependiente del calcio y producen ON en cantidades picomolares por un tiempo muy corto.

La ONS tipo macrófago normalmente no se encuentra expresada; para hacerlo necesita un estímulo inmunológico/inflamatorio, es decir, la presencia de lipopolisacáridos (LPS) o de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-1, e IF-d. Una vez expresada la ONS inducible es independiente de calcio y produce ON en cantidades mayores, en el orden nanomolar, por períodos prolongados.

Una vez sintetizado, el ON difunde fácilmente a los tejidos vecinos donde se une a la guanilato ciclasa soluble para activarla y catalizar entonces la transformación de guanosín trifosfato (GTP) en guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

El ON puede unirse también a las proteínas de la cadena respiratoria mitocondrial de forma reversible o irreversible, dependiendo de su concentración, y puede ocasionar muerte celular por asfixia o por apoptosis. El ON tiene una vida media de 4 a 5 segundos en condiciones fisiológicas, siendo inactivado fácilmente por oxidación, dando lugar a la formación de nitritos (NO₂) y nitratos (NO₃) o reaccionando con el radical superóxido (O₂⁻) para for-

mar peroxinitrito (ONOO). Esta última reacción es extremadamente rápida y depende únicamente de las concentraciones existentes de ON y O_2 .

Es importante destacar, para poder comprender la actividad del ON en el dolor, el doble papel que tiene el ON en la mayoría de tejidos que depende de su concentración. Así, el ON generado por las enzimas constitutivas es producido en muy pequeñas cantidades y por corto tiempo, en tanto que el ON producido por la enzima inducible en respuesta a estímulos inflamatorios e infecciosos se genera en cantidades mil veces mayores y por largo tiempo.

Dolor y óxido nítrico

Varios trabajos experimentales sugerían la participación de la vía L-arginina-ON en la modulación del dolor, específicamente en la analgesia periférica y central. Estos trabajos iniciales establecieron que la acetilcolina (que estimula la liberación de ON constitutivo) antagoniza la hiperalgesia inducida en ratas por prostaglandina E2 (PGE2) y carragenina. Además, demostraron que los donadores exógenos de ON, como el nitroprusiato sódico y la nitroglicerina, antagonizan la hiperalgesia inducida por un estímulo inflamatorio como la carragenina o la PGE2 o por inflamación neurogénica, efectos los cuales son bloqueados por el azul de metileno y por un inhibidor del GMPc, lo cual sugiere que el efecto antinociceptivo del ON en estas condiciones experimentales es mediado a través de la estimulación de GMPc.

Estudios clínicos dirigidos a esclarecer la participación de la vía L-arginina-ON en pacientes con dolor asociado a diferentes enfermedades, obtuvieron resultados contradictorios que hacen muy difícil poder concluir cuál es el papel exacto del ON en la nocicepción.

Así, algunos autores encuentran un aumento en la producción de ON en pacientes con enfermedades lumbodegenerativas, evaluada por las concentraciones de NO_2 y NO_3 en el líquido cefalorraquídeo o en pacientes con migraña en quienes la determinación de NO_2 , NO_3 y GMPc a nivel plaquetario demuestra una concentración mayor. En estos pacientes con migraña la administración de nitroglicerina, un donador exágeno de ON, agrava el dolor migrañoso.

En pacientes con osteoartritis de la articulación temporomandibular en los cuales se cuantificó directamente ON en el líquido sinovial también se observaron mayores concentraciones del gas.

Otros autores no encontraron diferencias entre los controles y los pacientes con dolor por apendicitis

o fracturas, en los cuales se cuantificaron nitritos y nitratos en el líquido cefalorraquídeo.

Igual resultados contradictorios se obtuvieron en estudios en los que se realizaron manipulaciones farmacológicas con inhibidores o donadores de ON.

Así, en pacientes con dolor crónico tipo jaqueca, la administración de L-monometil arginina, un análogo antagonista de la síntesis de ON, disminuyó el puntaje en la escala de dolor, al igual que en pacientes con cistitis intersticial en los que la administración de L-arginina disminuyó la intensidad del dolor.

Estas inconsistencias podrían deberse a múltiples factores, pero varios expertos señalan que la complejidad de los procesos envueltos en la regulación del dolor y la falta de un criterio general en el diseño experimental podrían estar tras la causa de estos diferentes resultados.

Así, cuando hablamos de nocicepción estamos frente a un fenómeno complejo que envuelve la interacción de una gran variedad de mecanismos que dependen no sólo de una infinidad de estímulos sino también de la intensidad de los mismos y de otras condiciones asociadas a la enfermedad de base que ocasiona el dolor. Y al referirnos al ON estamos de frente a un gas ubicuo, fácilmente difusible, que es producido prácticamente en todas las células humanas y cuya actividad va a depender del lugar, de la cantidad y del tiempo durante el cual es producido, además del estado de oxidorreducción del medio en el que va a actuar, siendo de crítica importancia la concentración de radical libre de oxígeno (O_2^-) que exista, pues de esto va a depender la formación de mayores o menores cantidades de peroxinitrito (ONOO), radical libre oxidante que desempeña un papel fundamental en la lesión tisular.

Lesión tisular, dolor y radicales libres

La lesión tisular puede estimular dolor a través de mecanismos que inducen primariamente hiperalgesia y secundariamente alodinia. La hiperalgesia se entiende como una mayor respuesta al estímulo doloroso o irritante aplicado directamente en el sitio lesionado. La alodinia se manifiesta como una mayor respuesta a estímulos de baja intensidad, no dolorosos, aplicados a tejidos no lesionados vecinos al área lesionada en la cual se induce dolor. Los estados de dolor son, por tanto, el resultado de cambios patológicos en el sitio de la lesión y de alteraciones en las neuronas sensoriales y espinales de terminales nerviosas aledañas al sitio de lesión, que pueden ocasionar estados de hipersensibilidad agu-

dos (minutos) o crónicos (días o meses) luego de la lesión tisular inicial.

En este contexto, los resultados clínicos y experimentales de los que disponemos sugieren que el ON probablemente no tiene una participación importante como mediador de dolor, bajo condiciones fisiológicas de producción endotelial o neuronal por acción de las ONS constitutivas. Sin embargo, en situaciones de lesión tisular, luego de algunas horas de ocurrida la misma, tiempo en el cual se induce la expresión de la enzima calcio-independiente, que lleva a la producción prolongada de grandes cantidades de ON en diferentes células (macrófagos, neuronas, endotelio, células musculares lisas y estriadas, etc.), la sobreproducción de ON pasa a tener un papel importante en la hiperalgesia inducida por la propia lesión tisular, así como por estímulos químicos. En apoyo de esta propuesta se ha demostrado que las concentraciones de las ONS aumentan notablemente en diferentes modelos animales de dolor.

La gravedad y la duración de la inflamación asociada a la lesión tisular, el tipo y la concentración de las citocinas liberadas producto de la lesión o del estímulo químico o mecánico, pueden llevar a la expresión de la ONS inducible y producción de grandes cantidades de ON que, en presencia de estrés oxidativo, ocasionado por diferentes estímulos asociados a la lesión tisular, determinan mayor formación de ONOO radical que perpetúa la lesión.

En el desarrollo de la respuesta inflamatoria, los macrófagos residentes y las células migratorias tienen un papel amplificador pues son fuente de ON, O_2^- y ONOO $^-$. La sensibilización de los receptores del dolor es un mecanismo común a todos los tipos de dolor inflamatorio y que clínicamente se manifiestan por hiperalgesia. En estas condiciones, el ON tiene un papel pronociceptivo.

Por otro lado, existe una serie de evidencias que indican que la activación aferente nociceptiva, como la que se observa en la lesión de nervios periféricos y en su inflamación, da como resultado una mayor excitabilidad de las neuronas espinales, fenómeno conocido como sensibilización central. Estudios farmacológicos sugieren que la sensibilización central es parcialmente mediada por activación de receptores de ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual se relaciona con la producción de ON neuronal, a través de la liberación presináptica de glutamato el cual produce flujo transmembrana de calcio y activación de la ONS neuronal. Basados en estas observaciones se propuso que ON neuronal

puede modular la hiperexcitabilidad de neuronas dorsales y desempeñar por tanto, un papel pronociceptivo en estados de dolor.

En apoyo de esta propuesta, se demuestra que el tratamiento intratecal con inhibidores de la ONS en concentraciones que bloquean por completo la producción de ON estimulada por receptores de NMDA, bloquea concomitantemente el comportamiento relacionado con dolor en animales, lo que demuestra que la activación de los receptores espinales de NMDA están relacionados con producción de ON y el aumento de GMPC, el cual puede llevar a la liberación posterior de neurotransmisores excitatorios, resultando en un proceso de retroalimentación positiva que conduce a hiperexcitabilidad neuronal dorsal. Estos resultados implican que el ON puede tener un papel mediador de las neuronas excitatorias.

También se ha propuesto que el ON puede regular la hiperexcitabilidad de las neuronas espinales por reducir la inhibición tónica espinal. Esta hipótesis se basa en experimentos que demostraron que la administración intradérmica de capsaicina aumenta la liberación espinal de ON y sensibiliza a células del tracto espinotalámico en la profundidad del asta dorsal a la estimulación mecánica periférica.

La sensibilización espinal puede ser mimetizada por el tratamiento con un donador exógeno de ON y prevenida por la administración de un inhibidor de la síntesis de ON, lo que sugiere que el ON tiene un papel en la sensibilización central.

Los efectos desinhibitorios del ON en células del tracto espinotalámico son mediados por receptores de aminoácidos inhibitorios y pueden ser atenuados por el tratamiento espinal con inhibidores de la guanilato ciclasa, lo que demuestra que este efecto desinhibitorio del ON se ejerce a través del GMPC.

En su conjunto, estos resultados sugieren que la modulación de los receptores de aminoácidos inhibitorios en el asta dorsal espinal a través de la vía L-arginina-ON-GMPC contribuye a la sensibilización central, a través de un mecanismo de desinhibición.

Por tanto, las discrepancias entre los estudios iniciales que mostraron que el ON tiene efectos antinociceptivos y no pronociceptivos de frente a estímulos como la carragenina o la inflamación crónica, puede deberse no sólo a las diferencias en la cantidad y tiempo de producción de ON por la enzima ONS neuronal y la ONS inducible, sino que podría deberse también a una regulación diferenciada del ON en fibras nerviosas aferentes o a que el ON

actúa como un mensajero molecular diferenciado en las diferentes neuronas, dependiendo del carácter excitatorio o inhibitorio en una vía nociceptiva dada. Si actúa sobre neuronas excitatorias el efecto resultante será hiperalgesia, en tanto que si el ON induce activación de neuronas inhibitorias el efecto resultante será hipoalgesia. Este doble papel del ON en el sistema nervioso ha sido descrito en la actividad neuronal. Así, el ON aumenta la actividad neuronal espinal frente a la inflamación, pero la deprime frente a un estímulo doloroso.

Además, el efecto del ON producido en una neurona y que difunde a las neuronas vecinas puede ser excitatorio o inhibitorio dependiendo del tipo de neuronas en la que va a actuar.

Papel del ON en el dolor crónico

Se ha propuesto que alteraciones en la vía L-arginina-ON también pueden participar en la generación y perpetuación del dolor crónico asociado con lesión de tejido nervioso. Así, se observó que la actividad de la ONS neuronal está aumentada en los ganglios de la raíz dorsal pero disminuida en la médula espinal de ratas con dolor neuropático resultante de lesión de nervios periféricos.

Se conoce también que la administración de inhibidores de la síntesis de ON bloquea el desarrollo de hiperalgesia térmica inducida por lesión constrictora crónica y la alodinia táctil inducida por ligadura de los nervios espinales L5/L6, efecto este último que es revertido por la administración de L-arginina en una forma dependiente de la dosis del sustrato del ON. Estos datos sugieren que el ON tiene un papel funcional en la génesis y modulación del dolor neuropático.

Al igual que en otros estados dolorosos, en el dolor neuropático el papel del ON depende de la enzima que está involucrada en su síntesis, lo que va a determinar la cantidad de ON generado. En el dolor neuropático parece que la ONS neuronal es la que está principalmente involucrada, pues datos experimentales demuestran que la ONS endotelial y la ONS inducible no son detectables en la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal luego de ligadura del nervio y en el momento en que se ha manifestado plenamente el dolor neuropático. Sin embargo, recientemente se comunicó un aumento en la expresión de la ONS inducible y la ONS endotelial en el nervio ciático comprimido, el cual es atribuido a la expresión de las enzimas en macrófagos activados y en células de Schwann,

respectivamente en respuesta a la inflamación secundaria ocasionada por la lesión del nervio. Pero, además, la relación causa-efecto de la expresión de la ONS neuronal en la generación y mantenimiento del dolor también es cuestionada.

Así, si bien la ligadura del nervio induce una moderada expresión de la ONS neuronal en los ganglios de la raíz dorsal que precede a la alodinia, la expresión de la ONS neuronal permanece elevada a pesar de la total recuperación de la alodinia y, aún más, se eleva en animales que no desarrollen alodinia.

En ratas con diabetes experimental y neuropatía inducida no se observa la sobreexpresión de la ONS neuronal, y el tratamiento con L-NAME en estas ratas no es efectivo para inhibir la hiperalgesia mecánica. En su conjunto, estos resultados sugieren que el ON producido por la sobreexpresión de la ONS neuronal puede ser importante en la neuroplasticidad necesaria luego de la lesión de un nervio periférico, pero no soportan la visión de que el ON sea un mediador directo de la alodinia neuropática.

Al igual que en el dolor inflamatorio, se ha propuesto que el ON podría tener en el dolor neuropático un papel desinhibitorio.

Conclusiones

Existe una correlación entre alteraciones en la expresión de las ONS y en la producción de ON con sensaciones anormales, por lo que se ha sugerido un papel del ON en la nocicepción. Aunque ha habido una gran cantidad de trabajos demostrando la relación ON-dolor, el papel exacto que cumple el ON no está al momento totalmente definido, en especial por la complicada regulación que los distintos factores asociados con la presencia del dolor y las ONS, que dependen no sólo del tipo de células, de la intensidad y especificidad del estímulo doloroso.

También parece que la participación del ON en el dolor inflamatorio es diferente del papel del ON en el dolor neuropático, posiblemente por las diferencias en las enzimas que participan en su síntesis, lo que determina las diferentes concentraciones tisulares alcanzadas.

J. Bruno de Lema

*Laboratorio de función pulmonar
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona*