



RIDUNAJ
Repositorio Institucional
Digital UNAJ



Tesis de Posgrado

Carrizo, Juan Cruz

Rol de la melatonina en la modulación del dolor lumbar

2025

Universidad Nacional Arturo Jauretche

Carrera: Maestría en Neurociencias



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.
Atribución – No comercial – Compartir igual 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Carrizo, J. C. (2025). *Rol de la melatonina en la modulación del dolor lumbar* [Tesis de maestría, Universidad Nacional Arturo Jauretche]. <https://rid.unaj.edu.ar/handle/123456789/3538>

Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto, queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899.

Rol de la melatonina en la modulación del dolor lumbar

Tesis presentada para optar al título de Magíster en
Neurociencias.

Autor: Lic. Carrizo Juan Cruz

Directora de Tesis: Prof. Dra. Mariana Bendersky



Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Julio 2024

Agradecimientos

Agradezco a mis vínculos cercanos, quienes no solamente me acompañan en todos mis objetivos, sino que también son parte fundamental de mi felicidad, además de motivarme y darme enseñanza todos los días.

Gracias a mis abuelos, por la compañía y cariño, son mi fuerza para continuar. Gracias a mi abuelo Juan por inspirarme en el camino del conocimiento y por transmitirme toda su sabiduría y templanza. Gracias a mi abuela Ana, por su cariño, compañía y amor hacia mi y todos sus nietos. Gracias a mi abuela Jacinta por enseñarme su simpleza y a su vez fortaleza, su compañía y entrega al prójimo de manera genuinamente altruista.

Agradezco a mis padres por su amor incondicional y su dedicación. A mi papá, por enseñarme el valor del trabajo, la constancia y la importancia de luchar por mis sueños. A mi mamá, por tu infinita paciencia hacia nosotros (tus hijos), el cariño y apoyo incondicional. Gracias por estar siempre presentes en mi vida.

Agradezco a Valentina, mi compañera de vida y mi gran apoyo. Tu amor y tu comprensión me impulsan a alcanzar todos mis objetivos. Gracias por tu fiel compañía, cariño y por trasmitirme paz y desconexión en los momentos que más lo necesito. Sin tu apoyo y motivación, el camino sería mucho más difícil y menos colorido. Espero de corazón devolverte la felicidad que me entregas día a día.

Agradezco a mis amigos, a mi primo Nicolas y a mis hermanos, por acompañarme en mi vida. Por su fidelidad y enseñarme a estar siempre, sin juzgar y valorar la persona que soy. Por las risas y que cada momento que compartimos, son felicidad y caricias a mi alma. Gracias por enseñarme el valor de la amistad verdadera.

Agradezco a la Prof. Dra. Mariana Bendersky (mi directora de tesis), por disponer de su valioso tiempo, guiarme en el proceso y su humilde transmisión de conocimiento. Espero que este aporte sea un reflejo de todo lo que he aprendido bajo su tutela.

A todos los que les debo tiempo de calidad, por pasar horas y días en mi pasión que es aprender a través del estudio y la lectura. Espero devolverles todo lo que se merecen y que comprendan la importancia que tienen para mí, sin mis vínculos, nada sería posible.

Por último, deseo poder aportar mi pequeño e ínfimo granito de arena al trabajo de las admirables personas que dedican su vida a la investigación, quienes son mi inspiración. Anhele, en algún momento, poder colaborar con ellos para construir un futuro mejor.

Tabla de contenido

Resumen	5
Marco teórico	6
Dolor.....	6
Clasificación de dolor basado en los mecanismos: fenotipo nociceptivo, fenotipo neuropático y fenotipo nociplástico	6
Dolor nociceptivo	8
Dolor neuropático	8
Dolor nociplástico	10
¿Cómo podemos diferenciar entre los diferentes tipos de dolor?	13
Neurofisiología del dolor.....	13
Estímulo vs percepción.....	14
Transducción.....	14
Nociceptores	15
Sensibilización periférica	19
Transmisión.....	30
Sensibilización central	36
Percepción.....	40
Modulación	43
Dolor lumbar (tipos y causas)	55
Causas del dolor lumbar.....	56
Clasificación del dolor lumbar	57
Sueño.....	60
Fisiología del sueño	60
Hipotálamo	62
Glándula pineal.....	63
Sueño y dolor	64
Melatonina	66
Receptores de melatonina	67
Melatonina y dolor (nociceptivo, nociplástico y neuropático)	69
Melatonina y dolor nociceptivo	70
Melatonina y dolor neuropático.....	71
Melatonina y síndromes dolorosos crónicos (dolor nociplástico).....	72
Melatonina y receptores MT2	74
Melatonina y disco vertebral	75
Hipótesis general.....	77

Objetivos.....	77
Objetivos generales.....	77
Objetivos específicos	77
Materiales y métodos.....	77
Diseño.....	77
Estrategia de búsqueda.....	78
Criterios de inclusión.....	78
Criterios de exclusión.....	80
Evaluación del riesgo de sesgo.....	80
Resultados.....	85
Evaluación de riesgo de sesgo.....	86
Desarrollo de los resultados.....	87
Dolor Nociceptivo.....	87
Dolor Nociplástico.....	87
Dolor Neuropático.....	88
Discusión	92
Melatonina y dolor en humanos	94
Melatonina y dolor en animales	102
Melatonina y dolor neuropático.....	103
Melatonina y dolor nociceptivo	112
Melatonina y modelos de dolor crónico en animales.....	114
Conclusión.....	117
Limitaciones y sugerencias para investigaciones futuras	120
Referencias	122

Resumen

Introducción: La melatonina, una hormona producida por la glándula pineal, ha despertado un interés en el ámbito científico por su potencial terapéutico en el manejo del dolor. Esta revisión sistemática tiene como objetivo explorar la relación entre la melatonina y el dolor en sus diversas manifestaciones, incluyendo el dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico, con especial énfasis en su posible aplicación al dolor lumbar en seres humanos. Y probar la hipótesis de que la melatonina y sus receptores (MT1 Y MT2) son un *target* terapéutico interesante para el tratamiento del dolor lumbar en los tres tipos de dolor.

Metodología: Revisión sistemática en bases de datos bibliográficas como PubMed, Science-Direct, utilizando los términos: “melatonin, receptor MT1, receptor MT2 and neuropathic pain, nociplastic pain, nociceptive pain” desde el 2000 hasta marzo del 2023. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) en humanos, ensayos experimentales (EE) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en animales.

Resultados: Se identificaron 3 estudios en humanos, con un total de 141 participantes; y 10 estudios en animales (modelos de ratas). Los estudios revisados revelan que la melatonina muestra eficacia en estadios agudos de dolor nociceptivo y neuropático en modelos animales, posiblemente debido a efectos antioxidantes, liberación de β -endorfinas, regulación de la expresión de citocinas inflamatorias, inhibición de la corriente inducida por NMDA en la médula espinal, supresión de la activación de p38 MAPK, reducción de la hipersensibilidad mecánica y modulación de los canales de iónicos (calcio, sodio y potasio). Las dosis no están claras, y las vías de administración intraperitoneales han sido superiores a las orales. Se encontraron estudios con resultados favorables en humanos con dolores con algún componente nociplástico, como migraña crónica, fibromialgia, y dolor temporomandibular.

Conclusión: La melatonina y su receptor MT2 se presentan como una alternativa terapéutica prometedora para el manejo del dolor en sus diversas formas, incluyendo el dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico. Si bien la investigación en humanos aún se encuentra en sus primeras etapas, los estudios realizados sugieren que la melatonina podría ofrecer una opción para el alivio del dolor lumbar en sus distintos tipos, teniendo en cuenta la regulación de la función del sueño, efectos ansiolíticos y moduladores del “wind up” y el probable efecto sobre el sistema modulador descendente. Se necesitan más investigaciones con mayor seguimiento para llegar a conclusiones más sólidas y determinar la dosis óptima y la vía de administración más adecuada para cada tipo de dolor.

Palabras clave: chronic pain; neuropathic; radicular pain; sleep; central and peripheral neuroinflammation pathways; melatonin.

Marco teórico

Dolor

El dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial (IASP, 2020). Además, la definición de dolor de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) del año 2020 destaca seis notas clave (Raja et al., 2020):

- El dolor es una experiencia personal influenciada en diferentes grados por factores biológico, psicológicos y sociales.
- El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. Por lo que el dolor no puede ser inferido solamente por la actividad de las neuronas sensoriales.
- Las personas aprenden el concepto de dolor a través de las experiencias de la vida.
- Si una persona manifiesta una experiencia dolorosa, ésta debe ser respetada.
- Aunque el dolor usualmente cumpla una función adaptativa, puede tener efectos adversos sobre la funcionalidad y el bienestar social y psicológico.
- Una de las maneras para expresar dolor es por la descripción verbal; la incapacidad para comunicarse no niega la posibilidad de que un humano o animal experimente dolor.

De acuerdo con la definición y las notas del dolor, es fundamental destacar que la experiencia del dolor está influenciada por una amplia gama de factores que van más allá de los puramente biológicos. El concepto de dolor no puede ser reducido únicamente a la actividad de las neuronas. Por tanto, el papel de la melatonina como moduladora del dolor, ya sea nociceptivo, neuropático o nociplástico, podría tener efectos beneficiosos en algunos aspectos del dolor. Estos beneficios se pueden realizar plenamente solo si se aborda el dolor desde una perspectiva integral, que considera no solo los aspectos biológicos, sino también los psicológicos y sociales.

Clasificación de dolor basado en los mecanismos: fenotipo nociceptivo, fenotipo neuropático y fenotipo nociplástico

El enfoque centrado en los mecanismos para el manejo del dolor implica la integración y aplicación del modelo biopsicosocial, el cual comprende la identificación de la patobiología en el procesamiento del dolor, la consideración de los factores psicológicos relevantes y la evaluación de la disfunción del sistema de movimiento. El término "mecanismos de dolor" se emplea para describir los factores que pueden contribuir al desarrollo, persistencia o alivio del dolor. Además, estos mecanismos pueden operar de manera cíclica en respuesta al dolor experimentado, por lo que, es posible que un paciente presente múltiples mecanismos de dolor de manera simultánea, y que dos individuos con el mismo diagnóstico exhiban diferentes mecanismos subyacentes que contribuyen a su experiencia dolorosa. Por consiguiente, un enfoque basado en los mecanismos requiere una evaluación específica de los procesos dolorosos, así como la prescripción de tratamientos adecuados destinados a abordar estas alteraciones subyacentes. Aunque cada mecanismo de dolor puede ser abordado de manera individual, la eficacia de una intervención puede maximizarse cuando se dirigen simultáneamente a múltiples de ellos (Chimenti et al., 2018).

La iniciación, el mantenimiento y la percepción del dolor están influenciados por factores biológicos, psicosociales y del sistema de movimiento. Por otro lado, los mecanismos biológicos del dolor pueden ser agrupados en tres fenotipos de dolor, las cuales son

nociceptivo, nociplástico (no relacionado con nocicepción) y neuropático (Chimenti et al., 2018; Nijs, De Baets, et al., 2023).

El fenotipo de dolor *nociceptivo* es aquel que surge de un daño real o amenazado al tejido no neural y se debe a la activación de los nociceptores (IASP, n.d.-a). Por lo tanto, este dolor que se produce por la activación de los nociceptores, aunque se procesa en el sistema nervioso central, tiene características de ser localizado, agudo y proporcional al estímulo; como un dolor facetario, miofascial, etc. El fenotipo de dolor *neuropático* es aquel causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial (IASP, n.d.-b), como aquel que se produce por la compresión de una raíz nerviosa. Este mismo mecanismo de dolor, puede subclasificarse en central o periférico (IASP, n.d.-b). Además, es importante destacar que este tipo de dolor es una descripción clínica (y no un diagnóstico) que requiere una lesión demostrable o una enfermedad que satisfaga los criterios establecidos de diagnóstico neurológico.

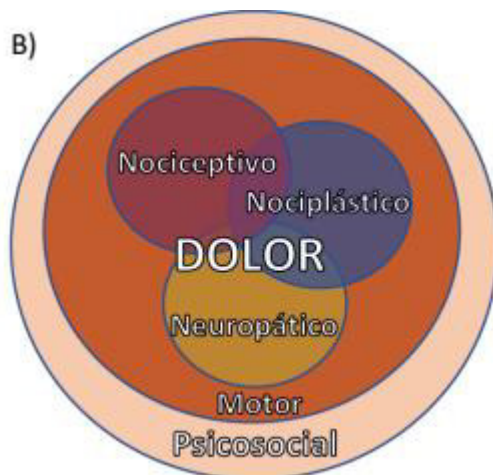
Recientemente, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (www.iasp-pain.org) ha introducido un nuevo término denominado "*nociplástico*", con el objetivo de proporcionar un tercer término descriptivo en lugar de "central" o "sensibilización central" (Chimenti et al., 2018). Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el fenotipo de dolor nociplástico se define como "dolor que surge de una nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o amenazado que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que causa el dolor"(IASP, n.d.-a)

Este enfoque de atención centrado en los mecanismos del dolor es esencial en el tratamiento farmacológico del mismo. Por ejemplo, a los individuos que padecen dolor neuropático frecuentemente se les recetan gabapentinoides, ya que estos medicamentos tienen la capacidad de bloquear la actividad del canal de calcio, que tiende a aumentar su actividad en esta condición. De manera similar, aquellos que experimentan dolor inflamatorio nociceptivo suelen recibir fármacos antiinflamatorios, como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores del factor de necrosis tumoral. Por otro lado, las personas con dolor nociplástico a menudo son tratadas con inhibidores de la recaptación de serotonina, para modular la inhibición central que experimentan estos pacientes (Chimenti et al., 2018).

Estos tres procesos de dolor biológico, como se muestra en la Figura 1 (Chimenti et al., 2018), pueden ser influenciados por factores psicosociales y por el movimiento. Abordar los factores psicosociales desadaptativos puede potenciar la efectividad de la terapia para tratar tanto afecciones de dolor agudo como crónico. Se ha observado que la presencia de emociones negativas, como la depresión o los comportamientos de evitación del movimiento por miedo al dolor (kinesiofobia), puede exacerbar otros mecanismos de dolor y contribuir a la persistencia de una condición dolorosa (Chimenti et al., 2018). Por lo tanto, se presume, que los factores psicológicos desempeñan un papel crítico en la transición del dolor agudo al crónico, así como en la predicción del desarrollo del dolor crónico después de una intervención quirúrgica. Por consiguiente, las intervenciones terapéuticas son más efectivas cuando se tienen en cuenta estos factores psicosociales. Consiguientemente, el rol de la melatonina como potencial modulador del dolor lumbar, busca influir en los factores biológicos del dolor, y debe ser integrado junto con un plan de tratamiento que aborde los factores psicosociales.

Figura 1

Diagramas esquemáticos que representan un enfoque basado en mecanismos para el manejo del dolor.



Nota: Tomado de A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain (p. 304) por Chimenti et al., (2018). Physical Therapy. 98 (5)

Dolor nociceptivo

El dolor, en algunas ocasiones, se origina en el sistema nervioso periférico al activarse los nociceptores por consecuencia de una lesión, inflamación o irritación mecánica. El dolor nociceptivo, como se mencionó anteriormente, surge de la activación de los nociceptores por un daño real o amenazado al tejido no neural. Las señales nociceptivas se transmiten a la médula espinal y la corteza a través de vías ascendentes que dan como resultado la percepción de dolor (Chimenti et al., 2018).

Estas señales nociceptivas se encuentran moduladas por vías corticales y el tronco del encéfalo (que pueden inhibir o facilitar la transmisión), y modulando los componentes emocionales y sensoriales del dolor. Por lo antedicho, el dolor nociceptivo se debe principalmente a la activación de los nociceptores, aunque se procesa a nivel del sistema nervioso central (Chimenti et al., 2018).

Dentro de sus características se pueden subrayar: dolor agudo (menor a 3 meses), localizado al área lesionada y proporcional al estímulo. Además, el tiempo de evolución es acorde con los tiempos normales de curación del tejido (Chimenti et al., 2018).

Durante el proceso agudo, el tejido puede sufrir una sensibilización periférica asociado a hiperalgesia primaria e inflamación (Chimenti et al., 2018). La sensibilización se define como la mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas a sus entradas normales y/o el reclutamiento de una respuesta a entradas normalmente por debajo del umbral (IASP, n.d.-b). Dichos procesos de sensibilización e hiperalgesia serán descriptos más adelante.

Dolor neuropático

El dolor neuropático, al igual que los otros tipos de dolor, es subjetivo; no presenta marcadores biológicos específicos y no puede identificarse a través de ningún estudio complementario aplicable a la práctica clínica. Este tipo de dolor presenta mecanismos fisiopatológicos diferentes, por lo que no responde al mismo tratamiento farmacológico que el dolor nociceptivo o nociplástico, por lo que su diagnóstico es imprescindible para aplicar un tratamiento adecuado. Para considerarse como dolor neuropático debe

cumplir con una distribución acorde a criterios neuroanatómicos y comprobar una lesión o enfermedad en el sistema somatosensorial (Rey D, 2019).

Los criterios diagnósticos neurológicos incluyen que exista una coherencia topográfica neuroanatómica (somatotópica) y la identificación de una causa posible de lesión o daño que lo ocasionan. A su vez, el grado de confirmación puede ser posible, probable o definitivo (Rey D, 2019).

El dolor neuropático también se caracteriza por presentar síntomas positivos y negativos. Entre los primeros se incluyen parestesias y disestesias, que pueden surgir de forma espontánea o ser provocadas por estímulos. Por otro lado, los segundos abarcan la hipoestesia (disminución de la sensibilidad al tacto), la hipoalgesia (disminución de la sensibilidad al dolor) y la anestesia (pérdida completa de la sensibilidad táctil y dolorosa), los cuales son desencadenados por estímulos (Rey, 2019).

Si al examen físico encontramos hipoalgesia y una deficiencia en la identificación de los estímulos táctiles no dolorosos, es probable considerar una lesión de fibras gruesas. Si por el contrario, en el examen encontramos una disminución de la sensibilidad táctil y algesia es probable que estemos ante una neuropatía no selectiva de fibras fina (Rey, 2019).

Otros síntomas que se deben interrogar son: los cambios de temperatura, color y humedad de la piel, ya que el compromiso de las fibras finas que constituyen los nervios periféricos puede provocar alteraciones autonómicas que requieren atención especial, generalmente asociadas al dolor, y que marcan un mal pronóstico (Rey, 2019).

Otra característica del dolor neuropático es que puede presentar dolor frente a estímulos táctiles no dolorosos, lo que se conoce como alodinia. Para concluir con el dolor neuropático, es sabido que no calman con analgésicos, sino, con fármacos específicos como los bloqueadores de canales de calcio o sodio (Rey, 2019).

Por lo tanto, en conclusión, los criterios para clasificar un dolor como neuropático requieren la identificación de una lesión o enfermedad en el sistema nervioso, tanto central como periférico. Además, es fundamental que tanto el dolor como los síntomas sensoriales, ya sean positivos (como parestesias o disestesias) o negativos (como la pérdida de sensibilidad), estén restringidos a una distribución que sea considerada “neuroanatomicamente plausible” (Finnerup et al., 2016).

Fenotipos de dolor neuropático

Los dolores neuropáticos presentan distintos subfenotipos de dolor que también responden de manera diferentes a los fármacos. Por lo que, actualmente, se han intentado definir “perfiles” de dolor neuropático para evaluar el efecto de distintos fármacos para cada uno de ellos (Rey, 2019). Consecuentemente, estos perfiles se han agrupado en subgrupos dentro del dolor neuropático que se resumen en la Figura 2 (Rey, 2019).

Rey (2019) detalla cada uno de estos subgrupos del dolor neuropático, en diversos fenotipos de la siguiente manera:

- Fenotipo paroxístico: es un dolor intermitente con intervalos libres de dolor, asociado, eventualmente, a alodinia; que al examen no presenta hipoalgesia (falta de sensibilidad al dolor por falla de fibras finas), ni hipoestesia (falta de sensibilidad al tacto por falla de fibras gruesas). Este fenotipo, responderá mejor a bloqueantes de canales de sodio y es de buen pronóstico.

- Fenotipo continuo hipoalgesia: estos pacientes presentan lesiones de fibras finas, con un dolor más continuo, quemante e hipoalgesia. La primera elección terapéutica para este grupo serán fármacos como la pregabalina, gabapentina, antidepresivos tricíclicos; exhiben un pronóstico no tan favorable
- Fenotipo continuo hipoestesia: daño de las fibras finas y gruesas, los pacientes presentan hipoalgesia e hipoestesia táctil al examen. Son cuadros con anestesia dolorosa, que presentan mayor dificultad y asociación de varios fármacos para poder tratarlos.
- Fenotipo disautonómico: es poco frecuente, exhiben un componente central con disautonomía, alteraciones tróficas, posición distónica que no cumple con una topografía de lesión periférica; un ejemplo de este grupo, es el síndrome doloroso regional complejo. Estos cuadros requieren analgesia multimodal, psicoterapia, fisioterapia, con una respuesta discreta.

Figura 2

Subgrupos del dolor neuropático

Fenotipos	Paroxístico	Continuo hipoalgesia	Continuo hipoestesia	Continuo disautonómico
Ejemplo	Neuralgia trigémino	Neuropatía de fibras finas	Neuralgia postherpética	Síndrome doloroso complejo regional
Sensibilidad al dolor	Normal	Disminuida	Disminuida	Normal
Sensibilidad al tacto	Normal*	Normal	Disminuida	Disminuida
Primera elección de fármaco	CBZ OXC	PGB-DXT	PGB-ATC-IRSN	PGB-ATC-IRSN-CBZ
Expectativa de mejoría	70%	60%	50%	20%

Nota: Fenotipos de dolor neuropático. *Salvo alodinia. CBZ: carbamazepina; OXC: oscarbazepina; PGB: pregabalina; DXT: duloxetina; ATC: antidepresivos tricíclicos. IRSN inhibidor selectivo de recaptación de serotonina y noradrenalina. Tomado de Dolor neuropático (p. 33), por Rey, 2019, Fundación Medifé.

Dolor nociplástico

El dolor nociplástico fue introducido en 2017; como un tercer descriptor de los fenotipos de dolor, además de los fenotipos nociceptivo y neuropático (IASP, n.d.-b). Es importante enfatizar las diferencias entre dolor nociplástico y sensibilización central (proceso que se detallará en otro apartado). Si bien la sensibilización central es el principal mecanismo que subyace el dolor nociplástico, puede encontrarse también en el dolor neuropático. El dolor nociplástico surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o amenazado que cause la activación de nociceptores periféricos, o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor (Nijs et al., 2023).

La relevancia de este término, radica en que no todas las condiciones de dolor crónico se pueden explicar únicamente por el daño estructural o tisular. Las afecciones nociplásticas pueden ser difíciles de diagnosticar y tratar porque carecen de marcadores objetivos claros y se asocian con mecanismos subyacentes complejos (Nijs et al., 2023).

En 2021 la IASP publicó un conjunto de criterios clínicos y un sistema de clasificación para el dolor nociplástico (Kosek et al., 2021). Estos criterios permiten a los profesionales identificar y clasificar a los pacientes con dolor cónico de acuerdo con su fenotipo de dolor, con el fin de brindar un tratamiento adecuado para su dolor y mejorar las prácticas de precisión diagnóstica.

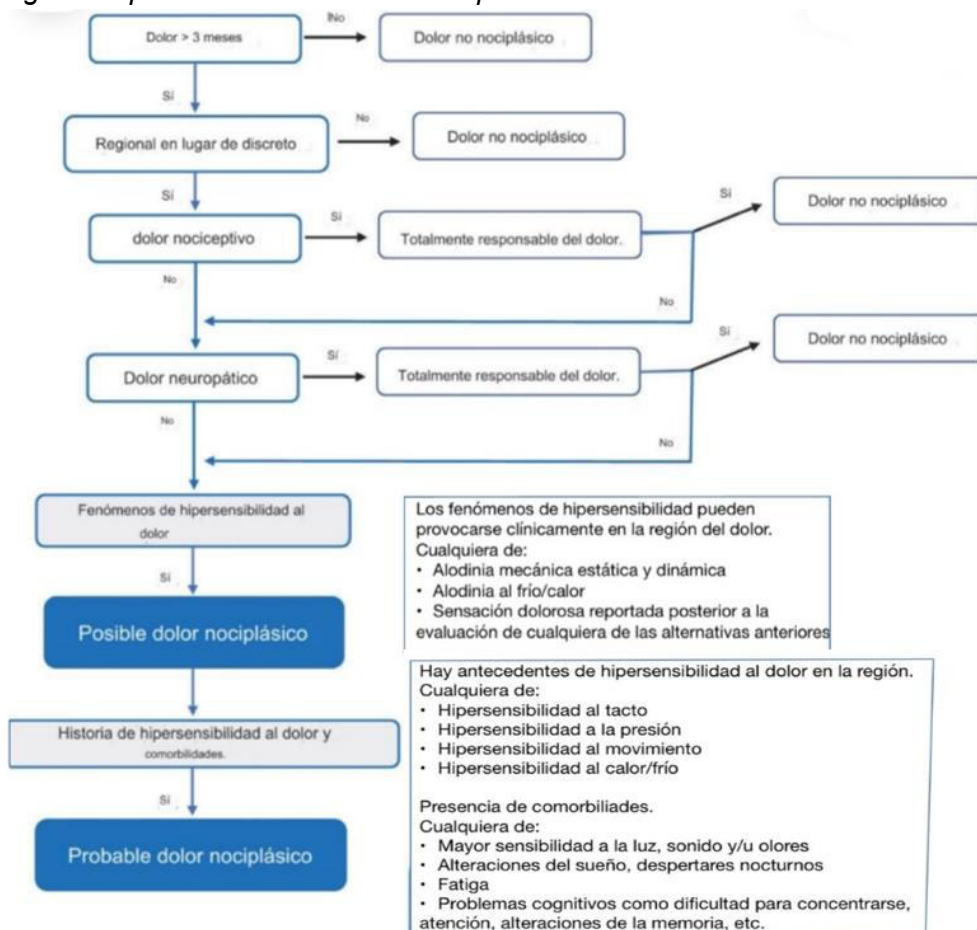
Para clasificar en dolor nociplástico, el sujeto debe cumplir con los requisitos de la primera y cuarta sección, es decir, se deben cumplir 4 condiciones que se detallan en la

Tabla 1: duración del dolor (mayor a 3 meses), distribución difusa del dolor, dolor que no puede explicarse completamente por mecanismos nociceptivos o neuropáticos y signos clínicos de hipersensibilidad al dolor (alodinia e hipersensibilidad) presentes en la región del dolor (Kosek et al., 2021). La hipersensibilidad en la región y las comorbilidades fortalecen la probabilidad de dolor nociplástico y ambos deben estar presentes para designar el dolor nociplástico como probable (Kosek et al., 2021).

En la Figura 3 se muestra un diagrama de flujo que representa el algoritmo para evaluar el dolor nociplástico, el cual puede clasificarse como dolor nociplástico posible y probable (Kosek et al., 2021).

Figura 3

Algoritmo para clasificar el dolor nociplástico



Nota: Diagrama de flujo para identificar y clasificar el dolor nociplástico que afecta el sistema musculoesquelético. Adaptado de Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system (p. 20632) por Kosek et al., 2021). Pain. 162 (11)

Tabla 1

Criterios clínicos y clasificación del dolor nociplástico que afecta al sistema musculoesquelético:

El dolor es:

- 1a. Crónico (>3 meses);
- 1b. Distribución difusa (en lugar de localizado) *
- 1c. No hay evidencia de que el dolor nociceptivo (a) esté presente o (b) si está presente, sea enteramente responsable del dolor; y
- 1d. No hay evidencia de que el dolor neuropático (a) esté presente o (b) si está presente, sea el único responsable del dolor. **
2. Hay antecedentes de hipersensibilidad al dolor en la región del dolor. Cualquiera de los siguientes:
 - Sensibilidad al tacto
 - Sensibilidad a la presión
 - Sensibilidad al movimiento
 - Sensibilidad al calor o al frío.
3. Presencia de comorbilidades: Cualquiera de los siguientes:
 - Mayor sensibilidad al sonido y/o la luz y/o los olores.
 - Alteración del sueño con frecuentes despertares nocturnos.
 - Fatiga
 - Problemas cognitivos como dificultad para centrar la atención, alteraciones de la memoria, etc.
4. Los fenómenos de hipersensibilidad al dolor provocado pueden provocarse clínicamente en la región del dolor. Cualquiera de los siguientes:
 - Alodinia mecánica estática
 - Alodinia mecánica dinámica
 - Alodinia por calor o frío
 - Sensaciones posteriores dolorosas reportadas tras la evaluación de cualquiera de las alternativas anteriores.

Posible dolor nociplástico: 1 y 4.

Probable dolor nociplástico: todo lo anterior (1, 2, 3 y 4) ***

Nota:

*El dolor musculoesquelético es profundo, generalizada y difuso (en lugar de localizado).

** La presencia de una fuente de dolor nociceptivo, como el dolor facetario, o de dolor neuropático, como una lesión de un nervio periférico, no excluye la concurrencia de dolor nociplástico, pero la región del dolor debe estar más extendida de lo que puede explicarse por la patología identificable.

*** Este, se inspiró en el sistema de clasificación actual para el dolor neuropático (Finnerup et al., 2016) . Sin embargo, debido a la falta de pruebas de diagnóstico confiables y clínicamente útiles para confirmar la presencia de nocicepción alterada, actualmente, el dolor nociplástico se clasifica como posible o probable, pero no definitivo.

Adaptado de Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system (p. 20632) por Kosek et al., 2021). Pain. 162 (11).

¿Cómo podemos diferenciar entre los diferentes tipos de dolor?

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha desarrollado criterios clínicos y un sistema de clasificación para el dolor nociplástico, integrando el uso de las guías de clasificación para el dolor neuropático (Kosek et al., 2021), tal como se muestra en la Figura 3. Es fundamental destacar que un paciente puede experimentar dolor con más de un fenotipo (nociplástico, neuropático y nociceptivo), siendo uno de ellos predominante, mientras que en otros casos pueden coexistir dos fenotipos, lo que se denomina fenotipo mixto de dolor (Nijs, et al., 2023).

La aplicación de estos criterios mejora las habilidades clínicas de los terapeutas para identificar y clasificar a los pacientes según su fenotipo de dolor predominante. En la Tabla 2 se resumen las características esenciales de los 3 fenotipos de dolor (Nijs, et al., 2023)

Tabla 2

Características de los fenotipos de dolor

	Nociceptivo	Neuropático	Nociplástico
Descripción del fenotipo de dolor	Dolor que surge del daño real o amenaza de daño al tejido no neural	Dolor que surge de una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial	Alteración de la nocicepción
Localización del dolor	Localizado, puede haber dolor referido	Distribución neuroanatómicamente plausible	Distribución difusa y no es neuroanatómicamente plausible
Síntomas no dolorosos acompañantes	Menos frecuentes	Síntomas positivos y/o negativos con distribución anatómicamente plausible	Presentes: fatiga, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño.

Neurofisiología del dolor

En este apartado se desarrollarán los procesos neurofisiológicos involucrados en la transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor agudo en individuos sanos, proceso conocido como dolor nociceptivo.

El dolor nociceptivo es un modelo de referencia, que sirve para luego explorar las condiciones de dolor en las que a pesar de falta de estímulo nociceptivo se presenta la experiencia dolorosa, como sucede en el dolor nociplástico.

Se desarrollará el dolor nociceptivo, principalmente somático, resultado de la estimulación de los receptores de los tejidos como la piel, músculo y hueso; aunque muchos de estos mecanismos también se aplican al dolor visceral (resultado de la estimulación de nociceptores de los órganos internos), no se profundizará en este último. Este dolor nociceptivo sirve como alarma de daño tisular e involucra las estructuras y procesamientos neuronales que forman parte de la experiencia dolorosa.

Como sabemos, el dolor es mucho más que la simple actividad neuronal, sin embargo, es conocido que la nocicepción (es decir, el proceso neuronal de codificación de estímulos nocivos) es el factor más dominante en el dolor nociceptivo (ejemplo, aquel dolor producido durante la inflamación). La nocicepción es el modelo más utilizado para

inducir, testear y modular el dolor en humanos. En otras palabras, mientras que el dolor y la nocicepción son construcciones distintas y diferentes, tienen una relación muy intrincada entre sí (Hoegh & Rathleff, 2022)

Estímulo vs percepción

George Berkeley (1685-1753, planteó la siguiente reflexión filosófica: “Si un árbol cae en un bosque y nadie está cerca para oírlo, ¿hace algún sonido?”. Se podría concluir, que la caída del árbol aumentará la velocidad de las partículas, lo que permite su cuantificación y mediación. Sin embargo, el sonido, es una manifestación de la mente consciente, por lo que las partículas en movimiento no serán percibidas como sonido a menos que haya alguien cercano para escucharlo. Esta metáfora, puede ser trasladar a la experiencia dolorosa, en el que las vibraciones (partículas en movimiento) representan el estímulo, mientras que la experiencia del sonido constituye la percepción. Aunque los estímulos requieren una medición u observación objetiva, la percepción es subjetiva. (Hoegh & Rathleff, 2022).

El sistema nervioso detecta estímulos sensitivos a través de fibras nerviosas tipo A β -, A- δ y C (existen otras en diversos grados). Esas fibras pueden responder a estímulos química, térmica y mecánica. Algunas de ellas se activan frente a estímulos de menor intensidad, mientras que otras, lo hacen ante estímulos más intensos, debido a que cuentan con receptores de alto umbral, denominados nociceptores. Si bien existe una relación entre la activación neuronal y la percepción (es decir, la nocicepción y el dolor), simplemente activar una fibra nerviosa sensorial no conduce directamente a una percepción específica: los estímulos nociceptivos no equivalen al dolor; ellos activan los nociceptores (Hoegh & Rathleff, 2022).

Transducción

La transducción del dolor se refiere al proceso por el cual un estímulo nocivo (químico, térmico y/o mecánico) produce actividad eléctrica en terminales periféricas de fibras sensoriales nociceptivas, es decir, al cambio de un tipo de energía química, térmica y/o mecánica a otra como señales eléctricas. Estos nociceptores, como se les llama, están especializados en detectar estímulos químicos, mecánicos y térmicos que pueden potencialmente dañar el tejido (Elam et al., n.d.). La traducción conduce a la hiperexcitabilidad a través de la afluencia/eflujo de iones hacia la neurona o cambio metabólico en la neurona. Cuando los estímulos intensos activan nociceptores, la experiencia de dolor que suele seguir se conoce como *nociceptiva* (Hoegh & Rathleff, 2022).

Un canal iónico dependiente de voltaje es un canal de iones que responde a cambios en el potencial de membrana. Si el resultado neto de la transducción es suficiente para abrir el canal iónico dependiente de voltaje, ubicado a lo largo del axón, se generará un potencial de acción. Este potencial de acción constituye el componente principal de la transmisión de señales nociceptivas. Una vez que el potencial de acción alcanza el terminal central de la neurona nociceptiva en el asta posterior de la médula espinal, los canales iónicos dependientes de voltaje, permitirán que el calcio (Ca^{++}) fluya hacia la neurona y active el proceso de liberación de vesículas (que contienen neurotransmisores y otras moléculas) en la hendidura sináptica. Los neurotransmisores se unen a receptores en la neurona postsináptica, donde pueden desencadenar un nuevo potencial de acción que puede ser transmitido a través del tracto espino talámico lateral hasta el tálamo (Hoegh & Rathleff, 2022). Los canales iónicos se describirán más adelante para poder comprender el proceso de transducción y transmisión del estímulo doloroso.

Nociceptores

Para comenzar a comprender el proceso de transducción, comenzaremos describiendo los nociceptores. Estos, han sido identificados como fibras nociceptivas periféricas, que incluyen las fibras C no mielinizadas y las fibras A- δ mielinizadas (Adrian ED., 1947). La caracterización exacta de estas fibras varía según los estudios, posiblemente debido a diferencias en las especies analizadas. Se informa que las fibras C tienen velocidades de conducción en el rango de 0.5-2 m/s, mientras que las fibras A- δ tienen una velocidad ligeramente superior, aproximadamente 5-30 m/s (Elam et al., n.d.).

Las diferentes velocidades de conducción de los dos tipos de fibras nociceptivas explican la sensación de dolor, a menudo doble: una primera sensación punzante transmitida por las fibras A- δ , seguida de una sensación dolorosa de características sordas y más lenta transmitida, por las fibras C. Por otro lado, las sensaciones no nocivas son principalmente mediadas por las fibras A- β mielinizadas más grandes (Tabla 3) (Elam et al., n.d.)

Tabla 3

Clasificación de las fibras nerviosas:

Tipo	Inervaciones	Diámetro μ	Velocidad (m/s)
A α	Motoras extrafusales	15 (12-20)	100 (70-120)
A β	Aferencias táctiles y de presión	8 (5-15)	50 (30-70)
A γ	Motoras intrafusales	6 (6-8)	20 (15-30)
A δ	Mecano, termo y nociceptoras	<3 (1-4)	15 (12-30)
B	Simpáticas preganglionares	3 (1-3)	7 (3-15)
C	Mecano, termo y nociceptoras . Simpático postganglionares	1 (0,5-1,5)	1 (0,5-2)

Nota: Clasificación de la fibra nerviosa, según su tamaño y velocidad de conducción. Tomado de Neurofisiología del dolor (p. 29) por (Arbaiza, 2005) Boletín El dolor 14.

Los nociceptores, a diferencia de otros tipos de receptores cutáneos, no están encapsulados y responden a una variedad de estímulos nocivos en diferentes tejidos. Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que inervan diferentes tipos de tejido. Se ha observado que los terminales de los nociceptores responden más vigorosamente a estímulos sucesivos, un fenómeno conocido como sensibilización. La activación nociva a menudo involucra a más de un tipo de fibra, lo que sugiere que la calidad del dolor también depende de la modalidad de otras fibras sensoriales activadas (Elam et al., n.d.).

Aunque los nociceptores no tienen receptores específicos en sus terminales, pueden reconocer productos de daño celular e inflamación. Las condiciones inflamatorias pueden aumentar la sensibilidad al dolor al cambiar la excitabilidad de las neuronas individuales y desencadenar la liberación de neuropéptidos. Muchos nociceptores permanecen inactivos en circunstancias normales y se activan o sensibilizan en un estado de inflamación (nociceptores inactivos o silentes). También hay evidencia de que los factores de crecimiento nervioso (NGF) desempeñan un papel como mediadores de

la hiperalgesia, estimulando la liberación de neuropéptidos y la regulación de otras proteínas (Elam et al., n.d.).

Los nociceptores tienen densidades y distribuciones diferentes en los tejidos, por ejemplo, la piel contiene una alta concentración de terminaciones nerviosas nociceptivas que responden a la estimulación mecánica, térmica y química. Por otro lado, el tejido subcutáneo tiene una relativa falta de nociceptores, mientras que la fascia profunda presenta nuevamente una concentración relativamente alta, casi igualando a la de la piel. Los músculos y los tendones también están provistos de nociceptores que responden a todas las formas de estímulos nocivos. Específicamente, el músculo esquelético está principalmente innervado con nociceptores que responden a la contracción, el estiramiento muscular y la isquemia. Además, las articulaciones y los ligamentos tienen un grado relativamente alto de innervación nociceptiva, donde los nociceptores en los ligamentos se activan principalmente por estímulos mecánicos, y los de las articulaciones son activados por derrame articular, estiramiento excesivo inducido por la hiperextensión, así como por la liberación de mediadores químicos asociados a enfermedades inflamatorias articulares. En cuanto al hueso, presenta una innervación variable que está estrechamente relacionada con la de los músculos, ya que recibe parte de su suministro nervioso de forma indirecta a través de los músculos adyacentes (Elam et al., n.d.).

Los cuerpos celulares de las aferencias periféricas se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal (GRD), ubicados justo lateral a la columna vertebral. Los axones del GRD entran a la médula espinal a través de la raíz dorsal, donde encuentran fibras mielinizadas y amielínicas más delgadas, que transmiten dolor y temperatura, estas se agrupan en la cara lateral de la raíz y las fibras mielinizadas más grandes se agrupan medialmente. También, se han reportado aferencias sensoriales en la raíz ventral (que de otro modo se describirían como conteniendo exclusivamente fibras eferentes) (Elam et al., n.d.).

Diversidad funcional y bioquímica de los nociceptores

Como se mencionó anteriormente, los nociceptores son terminales no encapsuladas de axones mielínicos (A- δ) o amielínicos (C), de GRD y ganglios sensitivos, donde el neurotransmisor primario es el L-glutamato (Benarroch et al., 2015). Las proyecciones centrales de estas neuronas sensitivas de primer orden terminan en el asta posterior de la médula espinal. Los nociceptores A- δ incluyen nociceptores mecánicos de alto umbral (HTM, high-threshold mechanical) tipo I que responden a estímulos mecánicos y químicos, además, tienen umbrales de calor altos ($>50^{\circ}\text{C}$), y los HTM tipo II que tienen un umbral de temperatura menor y un umbral mecánico muy alto. Las fibras C amielínicas presentan una gran heterogeneidad. La mayoría de ellas son polimodales y se denominan aferentes C sensibles al calor y a estímulos mecánicos. También, están presentes los nociceptores C de calor y los nociceptores C mecánicos y al frío. Existe una subpoblación de nociceptores C que no responden al estímulo mecánico en ausencia de inflamación tisular; estos aferentes, conocidos como aferentes "silentes" o mecánicamente insensibles, representan aproximadamente entre el 15% y el 20% de los aferentes cutáneos tipo C en la piel humana. Por otro lado, alrededor del 5% de las fibras C son fibras de "prurito"; estas responden a la histamina y otros agentes pruriginosos, pero no reaccionan ante estímulos mecánicos. Los estudios in vitro indican que la mayoría de las neuronas pequeñas y medianas en el ganglio de la raíz dorsal pueden clasificarse como nociceptores; estas neuronas responden directamente a estímulos que inducen dolor (por ejemplo, adenosín trifosfato [ATP]) o prurito (por

ejemplo, histamina), y pueden ser activadas o sensibilizadas por mediadores inflamatorios (como la bradiquinina o la prostaglandina E) (Benarroch et al., 2015).

Los nociceptores, especialmente las fibras C, presentan una diversidad en su perfil bioquímico. Una subpoblación de nociceptores C son neuronas peptidérgicas que sintetiza sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), además de expresar el receptor tirosina quinasa A NGF, junto con los canales TRPV1 y TRPA1. Por otro lado, hay una subpoblación no peptidérgicas de nociceptores C que expresa el receptor c-Ret para el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), la isolectina IB4 y los receptores P2X3. Existe también, un grupo específico de neuronas nociceptivas en el ganglio de la raíz dorsal que no son peptidérgicas y responden selectivamente a la histamina y otros químicos pruriginosos; estas neuronas de "prurito" expresan receptores acoplados a proteína G de la familia de receptores asociados a proteína G (Mrg), en particular MrgA3. Sin embargo, esta clasificación es una simplificación excesiva, ya que existen varios ejemplos de neuronas en el ganglio de la raíz dorsal con fenotipos superpuestos (Benarroch et al., 2015).

Sensibilidad química de los nociceptores

Cuando el tejido sufre una lesión, desencadena una liberación local de diversos compuestos químicos que facilitan el proceso inflamatorio. Estos incluyen bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, histamina, sustancia P, tromboxanos, factor activador de plaquetas, protones y radicales libres. Además, durante la inflamación se producen citocinas como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral (TNF), así como neurotrofinas, especialmente el factor de crecimiento nervioso. Algunos de estos compuestos pueden activar directamente los nociceptores, mientras que otros actúan de manera indirecta a través de células inflamatorias, que a su vez liberan sustancias algógenas. Algunos mediadores contribuyen a la sensibilización del nociceptor en respuesta a estímulos, lo que juega un papel en la hiperalgesia primaria. La diversidad de mediadores químicos liberados durante la inflamación puede tener efectos sinérgicos, aumentando la respuesta de los nociceptores (Arbaiza D, 2005).

A continuación, se describen los principales mediadores químicos que activan a los nociceptores:

Bradicinina: la bradicinina se libera en el tejido dañado desde el plasma y estimula las fibras nerviosas nociceptivas, tanto mielinizadas como no mielinizadas, en sus campos receptivos. Esto conduce a una hiperalgesia transitoria al calor, siendo principalmente mediada por el receptor B2 y algunos B1 (Arbaiza D, 2005).

Acidez: la presencia de un pH bajo en el tejido inflamado está asociada con la hiperalgesia relacionada con la inflamación. La aplicación de soluciones ácidas en humanos induce dolor al activar selectivamente los nociceptores y sensibilizarlos al estímulo mecánico (Arbaiza D, 2005).

Serotonina: la liberación de serotonina desde las plaquetas, mediada por el factor activador de las plaquetas, liberado por los mastocitos, causa dolor al activar los nociceptores y potenciar la respuesta dolorosa a la bradicinina (Arbaiza D, 2005).

Histamina: los nociceptores liberan sustancia P, que provocan la liberación de histamina de los mastocitos. Aunque la histamina provoca vasodilatación y edema, su papel en la generación de dolor es menos evidente, ya que su aplicación en la piel produce picazón en lugar de dolor. Sin embargo, algunos estudios indican que la histamina puede potenciar la respuesta de los nociceptores al calor y a la bradicinina (Arbaiza D, 2005).

Ácido Araquidónico (AA) y sus metabolitos: los productos de la degradación del ácido araquidónico, como las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos, sensibilizan los nociceptores. Algunas prostaglandinas tienen un papel específico en el dolor inflamatorio y la hiperalgesia, y otras tienen un efecto directamente excitatorio sobre los nociceptores (Arbaiza D, 2005).

Adenosina: durante la inflamación, la adenosina y sus derivados, como el AMP, ADP y ATP, pueden liberarse en el tejido dañado, activando los nociceptores y causando dolor. Se ha observado que la aplicación de agentes que activan los receptores P2X2 y P2X3 por el ATP induce dolor en animales (Arbaiza D, 2005).

Aminoácidos excitatorios: los receptores de glutamato en las neuronas del ganglio dorsal y en los nociceptores cutáneos están implicados en la generación de dolor. La aplicación de glutamato activa los nociceptores y causa dolor en animales, aunque no necesariamente en humanos (Arbaiza D, 2005).

Funciones eferentes de los nociceptores

Los nociceptores no solo desencadenan la sensación de dolor, sino que también desempeñan funciones reguladoras y de mantenimiento tisular. Esta diversidad funcional puede explicarse por qué las fibras aferentes delgadas, asociadas con los nociceptores, son cuatro veces más abundantes que las fibras aferentes gruesas (Arbaiza D, 2005). Existen dos fenómenos eferentes cutáneos, como son la vasodilatación y la extravasación del plasma, que están vinculados a las fibras aferentes nociceptivas. La vasodilatación se manifiesta como enrojecimiento alrededor del área de la lesión, mientras que la extravasación de plasma se observa como una hinchazón en el sitio afectado. Estos fenómenos son mediados por neuropéptidos vasoactivos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), liberados por las terminaciones nerviosas periféricas de los nociceptores activados, provocando vasodilatación y extravasación del plasma (este fenómeno se denomina inflamación neurogénica) (Arbaiza D, 2005).

Además de su función en la inflamación, la sustancia P y el CGRP también desempeñan un papel inmunológico al promover la migración de leucocitos al sitio de la lesión y estimular las células epidérmicas, como los queratinocitos y las células de Langerhans, necesarias para la regeneración y reparación de la piel. Además, las fibras aferentes nociceptivas parecen regular la actividad de los ganglios autonómicos y del músculo liso, y también tienen una función de mantenimiento en los tejidos somáticos y viscerales. Las principales responsables de la vasodilatación, son las fibras C nociceptivas. Pero también, la estimulación de las fibras A- δ también puede desencadenar una respuesta inflamatoria (Arbaiza D, 2005).

Cuando se estimula una rama de un nociceptor por un estímulo doloroso, provoca la propagación del potencial de acción de manera retrograda hacia la rama contigua del mismo nociceptor. Esta propagación del impulso nervioso desencadena la liberación de sustancias vasoactivas desde las terminaciones nerviosas del nociceptor. Este proceso, se extiende más allá de las áreas sensitivas del nociceptor, pudiendo afectar a regiones adyacentes (Arbaiza D, 2005).

Existen evidencias que indican que los mecanismos neuronales responsables de la vasodilatación pueden ser distintos a los implicados en la percepción del dolor. Por lo que es probable, que tanto el dolor como la vasodilatación, necesiten patrones de activación neuronal diferentes. Asimismo, se ha observado que la actividad antidrómica,

responsable de las funciones reguladoras del nociceptor, podría requerir respuestas que se originan en la médula espinal (Arbaiza D, 2005).

Se ha comprobado que diversas neuronas sensoriales y sus conexiones tanto centrales como periféricas contienen varios péptidos, como la sustancia P (SP), el CGRP, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo y la neuroquinina (NQ), incluyendo sus formas NQ-A y NQ-K. La presencia y liberación de estos péptidos por parte de las terminaciones nerviosas sensoriales, demuestran su capacidad para inducir algunos de los síntomas de la inflamación aguda, como la vasodilatación y la extravasación plasmática, a través de la inflamación neurogénea y el reflejo axonal de encendido. En particular, el CGRP actúa como un potente y prolongado vasodilatador, lo que probablemente contribuye a la larga respuesta vascular que se produce ante la lesión (Arbaiza D, 2005).

Además, los nociceptores también desencadenan otras acciones, como la contracción de la musculatura lisa, la estimulación de la secreción mucosa en las vías respiratorias y la promoción de la adhesión leucocitaria (Arbaiza D, 2005).

Sensibilización periférica

La IASP define la sensibilización como "mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas a sus entradas normales y/o reclutamiento de una respuesta a entradas normalmente subumbrales"(IASP, n.d.-b). La sensibilización no es ni un diagnóstico ni un mecanismo específico, es "un término neurofisiológico que solo puede aplicarse cuando tanto la entrada como la salida del sistema neural en estudio son conocidas". La entrada puede estudiarse mediante la cuantificación del estímulo (por ejemplo, presión) y los potenciales de acción en la neurona; y la salida se puede estudiar con la expresión de correlatos clínicos, como son la alodinia y la hiperalgesia. En la investigación en humanos, es raro medir tanto el estímulo como los potenciales de acción, pero la IASP sugiere que la hiperalgesia o la alodinia podrían ser expresiones clínicas de la sensibilización (Hoegh, 2022).

La característica más destacada del sistema nociceptivo es su capacidad para modular la transmisión de las señales nociceptivas. La sensibilización periférica se acepta como el mecanismo dominante en la hiperalgesia primaria. La sensibilización periférica (y central) pueden ocurrir después de un esguince o fractura, además se encuentran presentes en la tendinitis clásica (es decir, en la inflamación aguda del tendón) y en casos más complejos como la artritis reumatoide. Una característica común de todos estos casos, es el proceso inflamatorio, que está fuertemente asociado con la sensibilización periférica (y central). En la clínica, una inflamación aguda, probablemente conducirá a un aumento de la sensibilidad localizada (hiperalgesia), lo que podría considerarse un correlato clínico, aunque no equivalente, de sensibilización (Hoegh, 2022).

Parte de la respuesta inflamatoria se debe a la inflamación neurogénea (función eferente de los nociceptores), que se activa a través del reflejo axonal antidrómico en las fibras C peptidérgicas. En algunas ocasiones, es posible que la inflamación neurogénea ocurra en ausencia de lesión tisular, pero su papel en las condiciones clínicas es desconocido (Hoegh, 2022).

Para poder comprender mejor el proceso de sensibilización, se explicarán los canales iónicos relacionados con los nociceptores, para luego desarrollar el proceso de sensibilización periférica.

Canales iónicos en nociceptores

Los nociceptores presentan una amplia gama de canales iónicos, como los canales de sodio (Na⁺), potasio (K⁺), y calcio (Ca²⁺), además de los canales catiónicos del receptor de potencial transitorio (TRP) y los canales iónicos sensibles al ácido (ASIC), así como las familias purinérgicas P2X. Estos canales son responsables de las características fundamentales de los nociceptores, como la ausencia de actividad espontánea y el alto umbral de activación. La inflamación o el daño axonal pueden alterar la expresión y función de estos canales, aumentando la excitabilidad de los nociceptores (reduciendo su umbral de activación). Este fenómeno, conocido como sensibilización periférica del nociceptor (mecanismo mencionado anteriormente), se manifiesta con actividad espontánea del mismo (es decir, dolor espontáneo), aumento en la respuesta y en el tamaño de los campos receptivos (hiperalgesia primaria y secundaria) y respuestas del nociceptor ante estímulos mecánicos o térmicos no dolorosos (alodinia). Estas características son típicas del dolor neuropático e inflamatorio. La sensibilización del nociceptor puede ser desencadenada por una variedad de señales químicas, que actúan a través de diferentes tipos de receptores expresados en los nociceptores, incluyendo receptores acoplados a proteína G y receptores tirosina quinasa, los cuales afectan la expresión o la sensibilidad de los canales catiónicos, especialmente los canales Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9, TRP vaniloide 1 (TRPV1) y TRP ankirina 1 (TRPA1) (Benarroch et al., 2015).

Canales de sodio voltaje dependiente

Los canales de sodio voltaje dependiente, son determinantes clave de la excitabilidad del nociceptor. Estos incluyen el Nav1.7 (codificado por el gen SCN9A), el Nav1.8 (codificado por el gen SCN10A) y el Nav1.9 (codificado por el gen SCN11A) (Benarroch et al., 2015)

El Nav1.7 se encuentra en varias clases de neuronas, incluyendo neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GRD) tanto grandes como pequeñas, así como en neuronas ganglionares simpáticas y sensoriales olfatorias. En los nociceptores, el canal iónico Nav1.7 se encuentra presente en el soma y en los axones, incluyendo las terminaciones nerviosas periféricas (como las fibras nerviosas epidérmicas) y las terminaciones nerviosas centrales (en el asta dorsal de la médula espinal). El canal Nav1.7 presenta características que lo hacen especialmente relevante en la excitabilidad de los nociceptores. Por un lado, produce una corriente de bajo umbral, lo que significa que se despolariza con estímulos de menor intensidad, permitiendo así una respuesta más sensible a los estímulos (Benarroch et al., 2015). Además, este canal muestra una rápida activación e inactivación, seguida de una lenta recuperación de la inactivación. Esta combinación de propiedades permite que el canal genere una corriente sustancial en respuesta a despolarizaciones pequeñas y lentas, fenómeno conocido como "corriente en rampa". Esta característica potencia los estímulos subumbrales, es decir, aquellos que se encuentran por debajo del umbral para desencadenar un potencial de acción, aumentando así la probabilidad de que el nociceptor alcance ese umbral y genere una señal de dolor (Benarroch et al., 2015).

Además, en un subgrupo específico de neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GRD), el Nav1.7 puede producir corrientes. Estas corrientes permiten una descarga de alta frecuencia durante la repolarización después de una despolarización intensa. Este fenómeno contribuye a la capacidad de los nociceptores para transmitir señales de dolor de manera eficiente y rápida en respuesta a estímulos intensos o prolongados (Benarroch et al., 2015).

El canal Nav1.8, aunque tiene un umbral de activación más alto que el Nav1.7, desempeña un papel significativo en la generación del potencial de acción en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GRD) tipo C. Este canal es responsable de la mayor parte (aproximadamente el 80-90%) de la corriente que genera la fase ascendente de despolarización del potencial de acción en estas neuronas. A diferencia del Nav1.7, el Nav1.8 presenta una inactivación más lenta, provocada por la despolarización. Esta característica permite la descarga repetitiva de las neuronas del GRD en respuesta a una despolarización sostenida, lo que provoca una señalización continua de dolor en presencia de estímulos prolongados (Benarroch et al., 2015).

Por otro lado, el Nav1.9 está predominantemente expresado en las neuronas más pequeñas del GRD y se caracteriza por su activación con voltajes hiperpolarizantes cercanos al potencial de membrana en reposo. Además, exhibe una cinética de paso lento y una amplia superposición entre la activación y la inactivación en estado de reposo. Estas propiedades permiten que el Nav1.9 produzca una corriente persistente de sodio que amplifica la respuesta de los nociceptores a las aferencias subumbrales despolarizantes, es decir, a estímulos que no alcanzaron el umbral para desencadenar un potencial de acción completo pero que aún pueden influir en la excitabilidad de la neurona (Benarroch et al., 2015).

Canales de potasio

Los nociceptores presentan una variedad de subtipos de canales de potasio. Estos abarcan diversos tipos de canales dependientes del voltaje (Kv), canales de K⁺ con dos poros (K2P), canales activados por Ca²⁺ (KCa), canales activados por Na⁺ (KNa) y, en menor proporción, canales rectificadores internos de K⁺ (Kir). Estos canales desempeñan un papel crucial en la regulación de la excitabilidad de los nociceptores. Por ejemplo, los canales Kv controlan el potencial de membrana en reposo, así como el umbral, la forma y la frecuencia de los potenciales de acción, además de influir en la adaptación del potencial de acción y en la liberación de neurotransmisores (Benarroch et al., 2015). Por ejemplo, el canal Kv1.1 se activa cuando hay moderadas despolarizaciones de la membrana celular y facilita corrientes que se inactivan lentamente, lo que contribuye a la repolarización del potencial de acción. El canal Kv2.1 principalmente influye en la repolarización de la membrana y la hiperpolarización entre picos durante la descarga repetitiva. Por otro lado, el canal Kv3.4 media una corriente que se inactiva rápidamente, acelerando así la repolarización y potencialmente limitando la liberación de neurotransmisor dependiente de calcio en el asta dorsal. Los canales Kv1.4 y Kv4.3 se activan e inactivan rápidamente, mediando corrientes de tipo A que regulan el umbral, la duración y la frecuencia de los potenciales de acción. Además, los canales Kv7 (incluyendo Kv7.2, Kv7.3 y Kv7.5), presentes en el segmento inicial del axón y en los terminales periféricos de los nociceptores, se abren cerca del potencial de membrana en reposo. Estos canales median una corriente inactivadora de bajo umbral (IM) modulada por receptores muscarínicos, actuando como un mecanismo de ajuste del voltaje que estabiliza el potencial de membrana en reposo y regula tanto el umbral del potencial de acción como la acomodación entre los trenes de potenciales de acción (Benarroch et al., 2015).

Los canales KCa desempeñan un papel crucial al proporcionar una retroalimentación inhibitoria que ralentiza la frecuencia de descarga neuronal, un fenómeno conocido como adaptación de frecuencia de espiga, y restringen la entrada de iones de calcio en las terminales nerviosas. Entre estos canales, el canal BKCa, que posee una gran conductancia, se activa tanto por el aumento del calcio intracelular como por la despolarización de la membrana celular, lo que lo hace particularmente relevante debido

a su interacción funcional con los canales TRPV1 presentes en los nociceptores. Por otro lado, el canal KNa Slack, originalmente identificado como un canal de potasio activado por calcio, genera una corriente de salida tardía que contribuye a una hiperpolarización prolongada tras una descarga neuronal repetitiva. Esta hiperpolarización lenta y duradera regula la excitabilidad neuronal y su capacidad de adaptación. Se ha observado una expresión abundante de los canales Slack en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal que son nociceptivas y no peptidérgicas (Benarroch et al., 2015)

Numerosos canales de potasio de tipo K2P permanecen activos de manera constitutiva, generando una corriente constante conocida como "en fuga", la cual contribuye a mantener estable el potencial de membrana en reposo por debajo del umbral necesario para la generación de potenciales de acción. Dentro de esta categoría, las neuronas del ganglio de la raíz dorsal expresan varios miembros de esta familia, entre los que se encuentran el canal de K⁺ con 2 poros con rectificación interna débil (TWIK1, 2-pore weak inwardly rectifying K⁺ channel) y los siguientes canales relacionados al TWIK: canal TWIK asociado al canal de potasio de la médula espinal (TRESK), canal TWIK relacionado al canal de potasio 1 (TREK1), canal TWIK relacionado al canal de potasio 1 estimulado por ácido araquidónico (TRAAK) y canal de K⁺ con 2 poros ácido-sensitivo (TASK1) (Benarroch et al., 2015)

El TRESK y el TREK1 pueden ser responsables de la mayor parte de la conductancia de potasio en estado basal en los nociceptores. Se ha observado que el TREK1 se expresa junto con los canales TRPV1 en los nociceptores y, al igual que el TRAAK, es sensible tanto al calor como a los estímulos mecánicos. Por otro lado, las neuronas del ganglio de la raíz dorsal que son de tamaño pequeño a mediano expresan las subunidades del canal de potasio con rectificación interna Kir6.1, Kir6.2 y SUR1, las cuales forman el canal de potasio dependiente de ATP (KATP). Aunque este canal tiene un papel relativamente menor en el establecimiento de la excitabilidad basal de las células del ganglio de la raíz dorsal, podría desempeñar un papel más significativo en condiciones patológicas (Benarroch et al., 2015)

Canales calcio dependiente

Los nociceptores expresan diversos tipos de canales de calcio, entre ellos los tipos L (Cav 1.2), tipo N (Cav 2.2) y tipo T (Cav 3.2 y Cav 3.3) (Benarroch et al., 2015)

El papel preciso de los canales L en la función normal de los nociceptores aún no está completamente definido, pero se sugiere su participación en base a los efectos antinociceptivos observados al silenciar el Cav 1.2 en modelos experimentales de dolor neuropático (Benarroch et al., 2015)

Los canales tipo N (Cav 2.2) se encuentran ubicados en las terminales presinápticas y desencadenan la liberación de neurotransmisores como glutamato, sustancia P y CGRP, tanto en las terminales centrales como periféricas de los nociceptores. Investigaciones con ablación genética indican que los canales Cav 2.2 contribuyen al desarrollo del dolor crónico. La subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio de alto voltaje, incluyendo los canales tipo N, aumenta la expresión en la membrana de las subunidades funcionales $\alpha 1$; además, se ha observado que la subunidad $\alpha 2\delta$ se regula positivamente en modelos experimentales de dolor inflamatorio y neuropático, siendo también el objetivo de fármacos como la gabapentina y la pregabalina (Benarroch et al., 2015).

Por último, los canales tipo T (Cav 3.2) presinápticos también facilitan la liberación de glutamato desde las terminales nociceptivas en el asta dorsal (Benarroch et al., 2015).

Canales TRP

Los canales TRP, formados por cuatro subunidades idénticas, permiten el paso de cationes, incluyendo calcio, y responden a diversos estímulos (Benarroch et al., 2015). Entre estos canales, el TRPV1, TRPA1 y TRPM8 se ubican en las neuronas nociceptivas y definen distintas poblaciones de nociceptores (Benarroch et al., 2015).

Los nociceptores que expresan TRPV1 contienen neuropéptidos y median la sensibilidad al calor nocivo. Existe un subgrupo de neuronas TRPV1-positivas que también expresan TRPA1, lo que les permite responder a señales químicas, productos de estrés oxidativo y nitrosativo. Por otro lado, las neuronas que expresan TRPM8, median la sensibilidad al frío (Benarroch et al., 2015).

Estos canales TRP son sensibles a los lípidos fosfoinositídicos, principalmente al fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP₂), por lo que son modulados por receptores acoplados a proteína G asociados a la vía Gq-fosfolipasa C (PLC), con diferentes efectos dependiendo el tipo de canal TRP (Benarroch et al., 2015).

El TRPV1 se considera un marcador característico de los nociceptores peptidérgicos y su activación ocurre en respuesta al calor nocivo (por encima de los 43°C), al pH ácido (inferior a 5,2), a la capsaicina y a ciertos lípidos bioactivos como la anandamida. Estudios realizados en ratones que carecen de este receptor, han demostrado que el TRPV1 desempeña un papel crítico en la percepción del dolor provocado por el calor y en la sensibilización desencadenada por el ácido, en los nociceptores tanto cutáneos como viscerales. Se ha observado, que los protones actúan como agonistas del TRPV1 y también como moduladores alostéricos positivos de este receptor. Además, el TRPV1 está tónicamente inhibido por interacciones lípido-proteicas vía PIP₂; señales que desencadenan la hidrólisis de PIP₂ mediada por PLC alivian al TRPV1 de su interacción inhibitoria (Benarroch et al., 2015).

El TRPA1 funciona como un integrador molecular de una variedad distinta de estímulos nocivos, tanto exógenos como endógenos, que incluyen los radicales libres de oxígeno y otros agentes inflamatorios liberados en el lugar de la lesión, lo que contribuye a la sensibilización del nociceptor. Su activación ocurre mediante la liberación de Ca²⁺ de reservas intracelulares, provocada por la fosfolipasa C (PLC), potenciando las respuestas iniciadas por otros canales de calcio, como el TRPV1 (Benarroch et al., 2015).

El TRPM8 se encuentra presente en aproximadamente un 15-30% de las fibras C y en una proporción aún menor en las fibras A- δ , que generalmente son diferentes a las que expresan TRPV1/TRPA1. Su activación ocurre en respuesta al frío, desde temperaturas inocuas hasta frío nocivo (< 30°C), así como por agentes refrescantes como el mentol. Estudios genéticos sugieren que el TRPM8 es el principal mediador de las sensaciones frescas y frías, y contribuye a la hipersensibilidad al frío durante la lesión. A diferencia de los canales TRPV1, la activación del TRPM8 requiere la presencia de PIP₂; la disminución de PIP₂ debido a mediadores inflamatorios promueve la desensibilización del TRPM8 (Benarroch et al., 2015).

Canales sensores de ácido

Los canales ASIC, son canales catiónicos independientes del voltaje, y se activan en respuesta a un pH ácido. Estos, provocan la entrada de iones de sodio (Na⁺) que causa la despolarización celular, lo que conlleva a una acumulación secundaria de calcio (Ca²⁺) dentro de la célula. Entre estos canales, los ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b y ASIC3, están presentes en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GRD) y del

ganglio trigeminal. Específicamente, el ASIC3 cumple una función crucial como sensor de pH en la generación del dolor, y se encuentra principalmente en las fibras nociceptivas que inervan el músculo esquelético y cardíaco, las articulaciones y el hueso; en estos tejidos, el aumento del ácido láctico y los protones, derivados del metabolismo anaeróbico, activan los canales ASIC (Benarroch et al., 2015).

Canales modulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización

Los canales regulados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN, Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) se activan en respuesta a la hiperpolarización de la membrana y permiten el paso tanto de iones de sodio (Na^+) como de potasio (K^+), manteniéndose abiertos a voltajes cercanos al potencial de membrana de reposo. En muchos casos, su activación es facilitada por la interacción directa con el adenosín monofosfato cíclico (AMPC). La apertura de estos canales HCN induce la despolarización de la membrana hacia el umbral para la generación del potencial de acción, lo que disminuye la resistencia de la membrana y reduce tanto la magnitud de los potenciales postsinápticos excitatorios como inhibitorios. Tanto HCN1 como HCN2 están presentes en las neuronas nociceptivas; evidencia proveniente de estudios en modelos experimentales sugiere que los canales HCN, especialmente HCN2, desempeñan un papel predominante en la mediación del dolor tanto inflamatorio como neuropático. Además, estudios con modelos en los que se han bloqueado los canales HCN1, muestran que también pueden estar implicados en la hiperalgesia al frío y la alodinia asociadas a neuropatía inducida por oxaliplatino (Benarroch et al., 2015).

Canales TMEM16/anocetamina

Las proteínas transmembrana 16 (TMEM16), también llamadas anocetaminas, desempeñan diversas funciones que abarcan desde el transporte iónico hasta la distribución de fosfolípidos y la regulación de otras proteínas de la membrana. TMEM16A (anocetamina 1, ANO1) es un canal de cloruro (Cl^-) activado por el calcio (Ca^{2+}); cuando los canales TMEM16A/ANO1 se abren, provocan la salida de iones de cloro (Cl^-) de la célula, dado que en el interior de la misma se encuentra una concentración relativamente alta de Cl^- , ocasiona la despolarización de la membrana y el desencadenamiento de potenciales de acción. Este canal está presente en los nociceptores y, al igual que TRPV1, responde a la bradiquinina y al calor.

Además, las neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal (GRD) también expresan el canal TMEM16C (anocetamina 3, ANO3). Este canal se encuentra junto al canal KNa, formado por la proteína Slack. La interacción entre ambos canales aumenta la sensibilidad del canal de KNa, al sodio (Na^+), lo que genera una hiperpolarización, por mayor salida de K^+ , y una disminución de la actividad de descarga del nociceptor (Benarroch et al., 2015).

Receptores P2X purinérgicos

La señalización purinérgica, que se produce mediante la acción del ATP a través de los receptores ionotrópicos P2X y los metabotrópicos P2Y, desempeña un papel crucial en la transmisión de la información nociceptiva. Los receptores P2X, que son permeables al sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}), están implicados en la transducción mecánica y en la percepción del dolor tanto somático como visceral. El subtipo P2X3, junto con los heterodímeros P2X2/3 en menor medida, son los tipos más frecuentes en los nociceptores y se expresan en las neuronas nociceptivas no peptidérgicas del GRD. Por otro lado, los receptores P2Y, como el P2Y1 y el P2Y2, son receptores acoplados a proteínas G presentes en los nociceptores, y pueden interactuar con el TRPV1, aumentando su sensibilidad al calor y a los protones en situaciones de dolor inflamatorio o neuropático. Además, los receptores purinérgicos presentes en la microglía, como el

P2X4, el P2X7 y el P2Y12, también desempeñan un papel en los mecanismos de sensibilización central en respuesta a la lesión nerviosa (Benarroch et al., 2015).

Receptores de serotonina 5-HT3

El receptor de serotonina 5-HT3 (5-HT3R) es un canal iónico sensible a ligandos que se encuentra en una población pequeña de nociceptores. Aunque el 5-HT3R no es necesario para la percepción aguda del dolor en respuesta a estímulos, sí contribuye al procesamiento persistente del dolor en situaciones de lesión. Los receptores 5-HT3R en el asta dorsal de la médula espinal pueden facilitar la transmisión descendente serotoninérgica desde el bulbo rostral ventromedial, posiblemente a través de interacciones con las células de la glía (Benarroch et al., 2015).

En la siguiente Tabla 4 se resumen los canales iónicos con sus funciones (Benarroch et al., 2015):

Tabla 4

Canales iónicos en nociceptores:

Canal	Función	Comentarios
Nav 1.7	Canal umbral; amplifica el estímulo subumbral	También expresados en ganglios simpáticos y neuronas olfatorias; participación como regulador positivo en la inflamación y la injuria nerviosa
Nav 1.8	La mayor parte de la corriente subyacente al potencial de acción; apoya la descarga repetitiva del potencial de acción	Facilitado por el NGF cuando hay acumulación en el sitio de injuria axonal
Nav 1.9	Activación lenta en voltaje cercano al PMR e inactivación ultralenta; amplifica y prolonga las despolarizaciones pequeñas subumbrales y despolariza el PMR	Disminución en injuria axonal; activado en respuesta a mediadores inflamatorios
Kv 1.1	Media corrientes inactivadoras lentas de rectificación tardía responsables de la repolarización del potencial de acción	Disminuye en injuria axonal.
Kv 2.2	Influencia en la repolarización de membrana y la hiperpolarización interpico durante la descarga repetitiva	Disminución luego de injuria axonal o inducida por oxaliplatino
Kv 3.4	Corriente inactivadora rápida que acelera la repolarización y puede	Disminución luego injuria axonal y neuropatía diabética

	restringir la liberación de neurotransmisor dependiente de Ca ²⁺	
Kv 4.3, Kv 1.4	Activación e inactivación rápidas; median las corrientes tipo A que limitan el umbral, la duración y la frecuencia de descarga del potencial de acción	Disminución cuando hay injuria vía REST
Kv 7 (Kv 7.2, Kv 7.3, y Kv 7.5)	Se abre cerca del PMR y media una corriente M no inactivadora de bajo umbral que estabiliza el PMR y regula el umbral y la acomodación del potencial de acción	Disminución cuando hay injuria vía REST; activado por retigabina y flupirtina
KCa	Activado por Ca ²⁺ acumulado durante la descarga neuronal; provee una inhibición por feedback que enlentece la descarga repetitiva del potencial de acción; BKCa está funcionalmente acoplado a TRPV1	Expresión reducida luego de una axotomía; inhibido por PGE2 y otros mediadores inflamatorios
KNa	Canal de K ⁺ activado por Na ⁺ que contribuye a una despolarización lenta de larga duración que le sigue a una descarga repetitiva	Disminución mediante la internalización durante la inflamación
K2P	Abierto de forma constitucional; genera una corriente basal lenta ("leak") que estabiliza	Disminución de TRESK en injuria axonal. Disminución de TASK durante inflamación
Cav1.2 (L)	Puede contribuir a la excitabilidad del nociceptor y a la liberación periférica de neuropéptidos	Aumento luego de axotomía; media el dolor neuropático
Cav 2.2 (N)	Localizado en las terminales presinápticas provoca la liberación de glutamato, sustancia P y CGRP tanto en terminales centrales como periféricos de nociceptores	La subunidad $\alpha 2\delta$ aumenta la expresión de membrana de la subunidad $\alpha 1$, está aumentada en el dolor inflamatorio y neuropático, y es el blanco de la gabapentina y la pregabalina
Cav 3.2 (T)	Promociona la descarga en salvas; puede promover la liberación de	Puede contribuir en mecanismos centrales de dolor

	glutamato de los terminales nociceptivos en el asta dorsal	
TRPV1	Activado por calor nocivo, bajo pH, capsaicina y lípidos bioactivos como la anandamida; críticamente involucrado en el dolor inducido por calor y la sensibilización evocada por ácido	Blanco de múltiples mediadores inflamatorios que desencadenan la sensibilización del nociceptor
TRPA1	Integrador molecular de muchos estímulos exógenos y endógenos nocivos, incluso radicales libres de oxígeno y nitrógeno	Coexpresado con TRPV1 en un subgrupo de nociceptores peptidérgicos; aumenta durante la inflamación
TRPM8	Activado por frío tanto inocuo como nocivo	Contribuye a la alodinia por frío en las neuropatías inducidas por oxaliplatino y otras
ASIC	Activado por pH ácido; permeable a Na ⁺ y genera despolarización celular	ASIC3 es un sensor de pH para el dolor muscular desencadenado por el ácido láctico
HCN	Activado por hiperpolarización; permeable a Na ⁺ y K ⁺ y constitutivamente abre cerca del PMR; modulado positivamente por AMPc	El HCN2 tiene un rol en el dolor inflamatorio y neuropático; el HCN1 puede contribuir con la hiperalgesia al frío y la alodinia en la neuropatía inducida por oxaliplatino
TMEM16A (ANO1)	Canal de Cl ⁻ activado por Ca ²⁺ ; genera flujo de Cl ⁻ resultando en la despolarización de la membrana y desencadenando potenciales de acción	Activado por la bradiquinina y el calor
P2X3	Activado por ATP; permeable a Na ⁺ , K ⁺ y Ca ²⁺	Media la transducción mecanosensitiva en las vísceras y participa en el dolor somático y visceral
5-HT3R	Activado por serotonina, permeable a Na ⁺ y Ca ²⁺	Contribuye al procesamiento nociceptivo persistente en el momento de la injuria

Nota: AMPc = adenosín monofosfato cíclico; ASIC = canal iónico sensor de ácido; ATP = adenosín trifosfato; CASPR2 = proteína 2 asociada a la contactina; CGRP = péptido relacionado al gen de la calcitonina; HCN = canales activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos; Nav= canal de sodio (Na⁺) voltaje dependiente; NGF = factor de crecimiento del nervio; PGE 2 = prostaglandina E2; PMR = potencial de membrana en reposo; REST = factor de transcripción silenciador RE1; TASK = canal

de K⁺ sensible al ácido de 2 poros; TMEM16 = proteína 16 transmembrana; TRESK = canal de K⁺ con 2 dominios de poro con rectificación interna de la médula espinal; TRPA1 = potencial transitorio del receptor ankirina 1; TRPM8 = potencial transitorio del receptor melastatina 8; TRPV1 = potencial transitorio del receptor vaniloide 1. Tomado de Canales iónicos en nociceptores, de Benarroch, E. E., al Benarroch, C., & reciente, D. (2015), *Neurology*, 84.

Inflamación neurogénica y péptidos

Como se explicó en el apartado sobre las funciones eferentes de los nociceptores, la mayoría de las fibras C contienen péptidos como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la Sustancia P, a diferencia de aquellos nociceptores que se unen a IB4 o expresan el receptor P2X3 (nociceptores no peptidérgicas).

Cuando se produce una activación de las fibras C peptidérgicas, envían una señal de regreso antidrómica, desde los puntos de ramificación, a los terminales periféricos, provocando la liberación de péptidos en el tejido circundante (es decir, el reflejo del axón). Como se comentó anteriormente, estos péptidos inducen una respuesta inflamatoria al estimular las células endoteliales, musculares lisas, inmunitarias y mastocitos. Sin embargo, la inflamación neurogénica es autolimitada debido a mecanismos de retroalimentación negativa y generalmente se resuelve una vez que cesan los estímulos relevantes. Un ejemplo de este suceso, es un enrojecimiento de un área de la piel que sufre una lesión. Si bien la inflamación neurogénica es crucial para la curación de tejidos y la resolución de la inflamación, también juega un papel en diversas afecciones como en alergias, enfermedades reumatológicas, dermatológicas y del intestino. Además, colabora con el sistema inmunológico y puede contribuir a ciertas condiciones de dolor crónico (Hoegh, 2022).

Proceso de sensibilización periférica

La sensibilización periférica, se produce por una actividad anormal de los nociceptores en situaciones de inflamación o daño nervioso. Los nociceptores sensibilizados muestran una actividad espontánea, lo que resulta en dolor espontáneo, un aumento en los campos receptivos y una respuesta ante estímulos mecánicos o térmicos inofensivos que normalmente no provocan respuesta (Benarroch et al., 2015).

La sensibilización periférica puede ocurrir cuando algógenos (por ejemplo, prostaglandinas), citocinas (por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa) y factores neurotróficos (por ejemplo, factor de crecimiento del nervio) son liberados, ya que estas sustancias se dirigen a los receptores en la superficie de las neuronas (Hoegh, 2022).

Estas sustancias como prostaglandinas y citocinas se unen a los receptores y activan sistemas de segundos mensajeros. Estos sistemas de segundos mensajeros sirven como un canal de comunicación que conecta la información del ambiente con el interior de la neurona. Los segundos mensajeros incluyen calcio (Ca⁺⁺), AMP cíclico (cAMP) e inositol trifosfato (IP3), y su función es facilitar cambios dentro de la neurona mediante la activación de procesos enzimáticos como la proteína quinasa A (PKA), la fosfolipasa A (PLA2), la fosfolipasa C (PLC), la quinasa de proteína dependiente de calcio/calmodulina (CaMK) y otros. En las fibras C, las cascadas incluyen la fosforilación de los TRPV1Rs y la facilitación de los canales iónicos dependientes de voltaje (NaV1.7-9), lo que conduce a un aumento de los canales iónicos en los nociceptores, alterando su expresión o el transporte de los canales en la membrana vía interacciones con receptores acoplados a proteína G o tirosina quinasa, formando un aumento en la generación de potenciales de acción (Benarroch et al., 2015).

Existe una redundancia significativa tanto en las vías de transducción como en los receptores y canales iónicos que son responsables de la sensibilización del nociceptor periférico. El TRPV1, es un actor central en la cascada de señales inflamatorias, es activado por diversos estímulos como protones, bradiquinina, histamina, prostaglandina E2, ATP y NGF (Benarroch et al., 2015).

La bradiquinina, a través del receptor B2 y la vía Gq-PLC-PIP2, libera al TRPV1 de sus inhibidores (PIP2), aumentando su sensibilidad a estímulos térmicos y a estímulos químicos. Adicionalmente, la bradiquinina activa la vía fosfolipasa A2-lipoxigenasa, generando eicosanoides como el 12-hidroperoxieicosatetraenoico (12-HPETE), que al igual que la capsaicina y endovaniloideas, activan al TRPV1 (Benarroch et al., 2015).

El TRPV1, también puede ser modulado indirectamente por la bradiquinina, mediando la sensibilización ante estrés oxidativo o nitrosativo producidos durante la lesión tisular e inflamación (Benarroch et al., 2015).

Asimismo, la bradiquinina también induce dolor actuando sobre otros blancos, provocando la liberación de Ca²⁺ intracelular que, consecuentemente, despolariza al nociceptor, cerrando canales de K⁺ tipo M y abriendo canales TMEM16A/ANO1., (Benarroch et al., 2015).

Similarmente, el NGF puede inducir la sensibilización de los nociceptores a través de diversos mecanismos. No solo activa directamente el TRPV1 mediante la fosforilación desencadenada por PLC, proteína quinasa activada por mitógenos y quinasa fosfoinositol 3, sino que también promueve la expresión de proteínas que aumentan la nocicepción, tales como la sustancia P, el TRPV1 y el Nav 1.8. El Nav 1.9, por ejemplo, es regulado positivamente durante la inflamación mediante mecanismos dependientes de GTP (Benarroch et al., 2015).

Por otra parte, los mediadores inflamatorios y los patrones moleculares asociados a patógenos, también pueden aumentar la sensibilidad de los nociceptores a estímulos como el tacto, el calor y los cambios en la presión osmótica. Esto se produce, a través de la activación de la proteína quinasa A, que induce la internalización de la proteína Slack, y por la acción de los receptores tipo "peaje" (TLR) que responden a señales de patógenos y microARN extracelulares. (Benarroch et al., 2015).

Consecuentemente, algunas fibras C responden de manera más intensa (es decir, se sensibilizan) durante la inflamación pudiendo aumentar su actividad espontánea. Pero, por otro lado, se han encontrado patrones similares en grupos de pacientes que sufren de condiciones dolorosas sin signos de inflamación o daño tisular. Por lo tanto, la sensibilización periférica no siempre es causada por la inflamación, sino que también puede ser parte de un proceso fisiopatológico (Hoegh, 2022)

Se ha observado, que la sensibilización periférica de las fibras C en la epidermis conduce a cambios fenotípicos. El dolor puede ser provocado por estímulos inocuos como el roce con un hisopo de algodón (es decir, alodinia) y por estímulos nocivos (por ejemplo, hiperalgesia). Definiendo a la *hiperalgesia* como un aumento del dolor por un estímulo que normalmente provoca dolor (estímulo térmico, mecánico) y la *alodinia* como dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor (IASP, n.d.-b). Es importante reconocer que la alodinia implica un cambio en la calidad de una sensación, ya sea táctil, térmica o de cualquier otro tipo. Por lo que el estímulo original normalmente no es doloroso, pero la respuesta es dolorosa; por lo tanto, hay una pérdida de especificidad de una modalidad sensorial. Por el contrario, la hiperalgesia representa una respuesta aumentada de un estímulo doloroso específico (IASP, n.d.-b).

Por lo tanto, debido a la inflamación, la activación y la consecuente sensibilización de los nociceptores, es común encontrar hiperalgesia primaria, definida como el aumento de la sensibilidad al dolor que se produce en la zona de los tejidos dañados (Benarroch et al., 2015).

Sin embargo, ni la alodinia ni la hiperalgesia primaria son características únicas provocadas por el tipo de dolor nociceptivo de causa inflamatoria, sino que deben ser considerados en todos los tipos de dolor (es decir, neuropático o nociplástico) (Hoegh, 2022).

Como veremos más adelante, al aumentar la posibilidad de desencadenar potenciales de acción (sensibilización periférica), eventualmente, llevaría a un aumento de las entradas nociceptivas en la médula espinal, iniciando mecanismos de hiperalgesia secundaria (Hoegh, 2022). Entendiendo a la hiperalgesia secundaria como el aumento de la sensibilidad al dolor que se produce en los tejidos circundantes no dañados. Este último cambio fenotípico se describirá con más detalle en la sensibilización central.

Transmisión

Las neuronas de primer orden son aquellas que conducen información entre la periferia y la médula espinal, mientras que las neuronas de segundo orden transmiten información dentro de la médula espinal o entre la médula espinal y regiones supraespinales como el tálamo (es decir, la transmisión). Al ingresar a la médula espinal, a través de la raíz dorsal, las fibras aferentes de primer orden se dividen en ramas ascendentes y descendentes en una región llamada tracto de Lissauer. Posteriormente, las fibras se extienden verticalmente en el tracto de Lissauer varios segmentos antes de hacer sinapsis con neuronas de segundo orden. Por lo tanto, las fibras aferentes primarias pueden ingresar a la médula espinal en varios segmentos diferentes (Elam et al., n.d.).

En el modelo simple descrito anteriormente, se podría tener la impresión de que las neuronas están solas y que solo están involucradas dos neuronas en el proceso de transmitir una señal desde la periferia hasta el tálamo. Sin embargo, este no es el caso. Mientras la transmisión ocurre en las neuronas, existen otras numerosas células que están involucradas (por ejemplo, células gliales alrededor de las neuronas y en la hendidura sináptica). Por lo tanto, la transmisión neural se basa en interacciones complejas, que el terapeuta posiblemente nunca logrará ver o medir en la clínica (Hoegh & Rathleff, 2022).

Si la neurona se encuentra dañada, el paciente puede presentar dolor, hiperalgesia, alodinia, así como sensaciones aumentadas y/o disminuidas (por ejemplo, disestesia o hipoestesia). Cuando el sistema nervioso se encuentra en estado fisiológico, puede adaptarse a cambios dentro y fuera del cuerpo (llamado modulación), pudiendo dar lugar a cambios pro o anti-nociceptivos (Hoegh & Rathleff, 2022).

Nervios

Como sabemos, los impulsos son conducidos por nervios. En los nervios periféricos, las fibras amielínicas superan en número a las fibras mielínicas en una proporción de tres a uno. Sin embargo, cuando se consideran los impulsos provenientes de las vísceras que acompañan a las fibras simpáticas y parasimpáticas, en el nivel de la raíz posterior de la médula espinal, las amielínicas duplican en cantidad a las mielinizadas. Estas últimas se distribuyen de manera aleatoria, mientras que cerca de la entrada a la médula, las fibras amielínicas ocupan la periferia y las mielínicas se agrupan en el centro (Arbaiza D, 2005).

En cuanto al ganglio de la raíz dorsal, alberga los cuerpos neuronales de las fibras nociceptivas y no nociceptivas, siendo que aproximadamente entre el 60% y el 70% de las neuronas pertenecen al sistema nociceptivo (Arbaiza D, 2005).

Médula espinal

Una vez que las fibras ingresan a la médula espinal a través del surco posterolateral y en el tracto de Lissauer se bifurcan en direcciones ascendentes y descendentes. Después de recorrer algunos milímetros, penetran en las láminas del asta posterior de la médula espinal (APME). Además, de este patrón general, es interesante destacar que un porcentaje menor de fibras delgadas (nociceptivas) penetran a través de la raíz ventral; las cuales, la mayoría de estas, son amielínicas y representan hasta el 15% de las fibras de la raíz anterior (Arbaiza D, 2005).

Estas fibras aferentes primarias hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en la sustancia gris de la médula espinal. Esta sustancia gris está compuesta por 10 láminas, conocidas como láminas de Rexed. El asta posterior, está formado por las láminas I-VI, luego las láminas VII-IX conforman la región intermedia y el asta ventral, y finalmente la lámina X rodea el canal central. En otras palabras, la médula espinal es el primer lugar donde se releva y procesa la información de los nociceptores y receptores, y las láminas son divisiones dentro de este centro de procesamiento fragmentadas según su estructura celular y ubicación anatómica (Elam et al., n.d.).

El asta posterior es la región principal de procesamiento del dolor en la sustancia gris de la médula espinal. Las láminas del asta posterior pueden agruparse en capas superficiales (láminas I y II, a menudo denominadas zona marginal y sustancia gelatinosa, respectivamente) y capas profundas (láminas III-V, también llamadas núcleo propio, y lámina VI), donde la mayoría de las aferencias nociceptivas llegan a la lámina I-II. Hay tres poblaciones importantes de neuronas en el asta posterior: interneuronas que pueden ser excitatorias o inhibitorias; neuronas propioespinales, que se extienden sobre múltiples segmentos y están involucradas en la actividad refleja e interacciones entre estímulos de sitios diferentes; y neuronas de proyección que extienden axones más allá de la médula espinal hacia sitios de terminación suprasegmentarios. Las neuronas de proyección, además, se dividen en dos tipos principales: *neuronas específicas para nocicepción* (NS), que son excitadas únicamente por aferentes nociceptivos, y *neuronas de amplio rango dinámico* (WDR) que son excitadas tanto por estímulos inocuos como nociceptivos (Elam et al., n.d.).

Por otro lado, los neurotransmisores permiten la transmisión de información entre las neuronas, la sustancia P, CGRP y el glutamato son ejemplos de neurotransmisores que desempeñan un papel particularmente importante en la nocicepción en el asta posterior. Las neuronas de la médula espinal que reciben información de los nociceptores, expresan tres tipos de receptores ionotrópicos glutamatérgicos: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y kainato (estos últimos dos denominados como no-NMDA) (Elam et al., n.d.).

A continuación, se resumen los neurotransmisores y receptores posinápticos para luego continuar con el proceso de transmisión.

Neurotransmisores y receptores postsinápticos

A modo de recordatorio, cabe mencionar que existen diferentes clases de mensajeros: los mensajeros de molécula pequeña (neurotransmisores) y los de moléculas grandes (neuropéptidos). Los primeros, se clasifican en aminoácidos (GABA, glicina, aspartato y glutamato) aminas biógenas (acetilcolina, dopamina, noradrenalina, adrenalina,

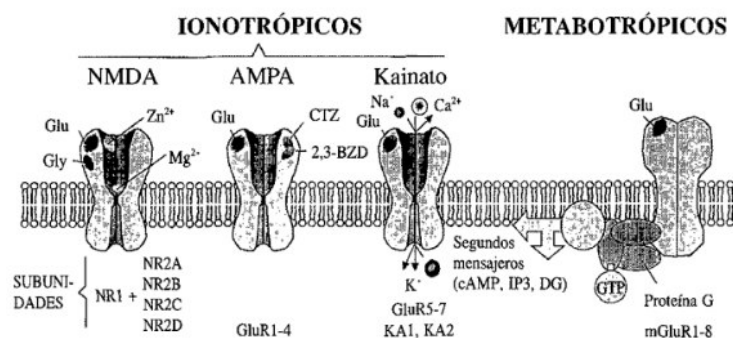
serotonina e histamina) y nucleótidos (adenosina y adenosín trifosfato ATP). Relacionados con los segundos, se han encontrado más de 40 neuropéptidos en el tejido nervioso, de los cuales se encuentran la metionina encefálica, la leucina encefálica, y péptidos más grandes como las endorfinas, el péptido relacionado con el gel de la calcitonina (CGRP), vasopresina, colecistoquinina, etc. Además, el óxido nítrico, que funciona como vasodilatador en el sistema circulatorio, también se identificó como neurotransmisor (Duane E. Haines, 2014).

En el SNC el principal neurotransmisor excitatorio de las sinapsis rápidas es el *glutamato* y los principales agentes inhibidores de las sinapsis rápidas son el GABA y la glicina. El GABA es el principal inhibidor de las sinapsis del cerebro, en cambio, la glicina es inhibidor de zonas del tronco del encéfalo y la médula espinal. Por otro lado, las aminas y los péptidos modulan la transmisión simpática rápida y la excitabilidad neuronal. Cada uno de estos neurotransmisores tiene receptores a nivel posináptico con una gran diversidad de funcionamiento (Lerma, 1997).

Los receptores del glutamato (principal neurotransmisor excitatorio del SNC), pueden ser agrupados en dos grandes familias. Los receptores *ionotrópicos*, median la señalización mediante un cambio rápido de la conductancia de la membrana. Estos receptores, forman canales iónicos y dan origen a la transducción de señales rápidas. La unión del neurotransmisor a estos receptores genera un cambio conformacional en el canal que provoca su apertura permitiendo un flujo de iones. A los receptores ionotrópicos, podemos dividirlos en tres clases: NMDA y no-NMDA (AMPA y kainato). Alternativamente, los neurotransmisores pueden unirse a receptores que no forman canales, sino que están acoplados a proteína G y median su acción a través de segundos mensajeros; los llamados receptores *metabotrópicos*. Estos segundos mensajeros, son generados por la activación de la Fosfolipasa C, que hidroliza fosfoinosítidos, o la inhibición de la adenilato ciclasa, que regula a la baja la actividad de la proteína quinasa A, dependiente de AMP cíclico (cAMP), IP3 (inositol 1,4,5-trifosfato), DG (diacilglicerol). A diferencia de los primeros, la acción de los metabotrópicos se inicia lentamente y persiste durante segundos (Lerma, 1997). Este último, tiene un papel importante como modulador de la transmisión sináptica rápida y de la excitabilidad neuronal. Ambos tipos de receptores se representan en la Figura 4 (Lerma, 1997).

Figura 4

Receptores de glutamato:



Nota: Receptores de glutamato ionotrópicos: NMDA y no-NMDA (AMPA y Kainato). Receptores de glutamato metabotrópicos, asociados a proteína G. Tomado de Receptores postsinápticos de neurotransmisores (p. 272) por (Lerma, 1997) Rev.RAcad.Cienc.Exact.Fisc.Nat. 91 (4)

Los receptores NMDA cuentan con múltiples sitios de regulación. Además del sitio de unión para el glutamato, su agonista endógeno, poseen otro sitio de alta afinidad para la glicina, el cual es diferente al receptor inhibitorio de glicina. La presencia de glicina aumenta la activación del receptor de NMDA de manera dependiente de la dosis, y se ha establecido como un componente esencial para su activación. En ausencia de glicina, el glutamato no puede activar eficazmente el receptor de NMDA (Lerma, 1997). Este tipo de receptor es único, ya que requiere la presencia simultánea de dos ligandos para su activación. Además, se ha identificado también un sitio modulador negativo que se une al zinc (Zn^{2+}), que inhibe la activación del receptor de NMDA (Lerma, 1997).

Por otro lado, el receptor de NMDA forma un canal catiónico que se bloquea por concentraciones fisiológicas de Mg^{2+} . En presencia de Mg^{2+} , la apertura del canal, se ve interrumpida frecuentemente, lo que provoca el bloqueo del canal. Estas interrupciones se deben a la entrada y salida de Mg^{2+} del interior del canal. El bloqueo del canal del receptor NMDA por Mg^{2+} está influenciado por el voltaje transmembrana. Por lo tanto, a medida que la membrana se vuelve menos negativa, el efecto inhibitorio del Mg^{2+} en la activación de los receptores NMDA disminuye gradualmente, desapareciendo el bloqueo del Mg^{2+} a valores de aproximadamente de -30 mV. Por lo que, la relación entre la intensidad y el voltaje de las respuestas mediadas por estos receptores en presencia de Mg^{2+} muestra una región (entre -60 y -30 mV) donde la pendiente es negativa. Este fenómeno se observa en las corrientes sinápticas. Debido a las diferentes cinéticas de activación de los receptores AMPA y NMDA, la medición en momentos breves representa principalmente el componente sináptico correspondiente a la activación de los receptores AMPA, mientras que, en momentos más tardíos, el valor representa casi exclusivamente la activación sináptica de los receptores NMDA (Lerma, 1997).

Una de las propiedades más relevante del receptor NMDA es su capacidad para formar un canal iónico altamente permeable al Ca^{2+} . Esta vía de entrada de Ca^{2+} al interior celular parece ser la causa de que la activación del receptor NMDA sea crucial para desencadenar fenómenos de plasticidad sináptica y, posiblemente, de muerte neuronal. El bloqueo dependiente del voltaje por parte del Mg^{2+} y la alta permeabilidad al Ca^{2+} del receptor NMDA proporcionan la base molecular por la cual este receptor está implicado en el fenómeno plástico conocido como potenciación de transmisión sináptica de largo término (LTP, por sus siglas en inglés), un modelo de aprendizaje a nivel celular, del que se hablará más adelante. La característica propiedad asociativa de la LTP se debe a la necesidad de que la membrana sea despolarizada para permitir que el flujo iónico tenga lugar a través del canal de NMDA al ser desbloqueado. La entrada subsiguiente de Ca^{2+} desencadena los procesos que conducen al aumento de la eficacia sináptica (Lerma, 1997).

Siguiendo con la descripción neuroanatómica de las vías de dolor, retomaremos con las láminas de la médula espinal:

Lámina I/Células marginales

Las fibras aferentes primarias delgadas, tanto A- δ como C, terminan en la lámina I del asta dorsal. Las células de la lámina I son principalmente específicas de nocicepción (NS) y en menor medida también células de rango dinámico amplio (WDR) (Elam et al., n.d.).

Lámina II/ Substancia gelatinosa (SG)

La lámina II, comúnmente conocida como substancia gelatinosa (SG), recibe entradas de fibras nociceptivas, aparentemente tanto A- δ como C. Además, también recibe entradas de fibras mielínicas gruesas sensitivas (Elam et al., n.d.).

Las neuronas de la lámina II realizan sinapsis, principalmente inhibitorias, con las células de las láminas I, II, III y IV, y envían axones de regreso al tracto de Lissauer para viajar hacia arriba o hacia abajo antes de regresar a las láminas I y II para hacer sinapsis en neuronas marginales o dendritas de neuronas de WDR. Se cree que estas neuronas inhibitorias modulan la reactividad a las señales nociceptivas entrantes, presumiblemente mediante la activación de terminales aferentes en nociceptores, disminuyendo así su efectividad sináptica. Se ha propuesto que la suma de la inhibición y la excitación converge en las neuronas nociceptivas de segundo orden en esta zona para suprimir o potenciar la transmisión superior. La lámina II tiene una alta concentración de receptores opioides y también recibe entradas descendentes de regiones supraespinales, lo que desempeña un papel importante en la modulación de la entrada sensorial (Elam et al., n.d.).

Lámina V

Existen neuronas que responden únicamente a estímulos nocivos en el asta posterior profunda. Las fibras aferentes primarias delgadas, principalmente A- δ , algunos sugieren también C, hacen sinapsis con las neuronas en la lámina V. Las neuronas en la lámina V son predominantemente de rango dinámico amplio (WDR), con campos receptivos grandes. Estas neuronas, también reciben aferencias no nociceptivas provenientes de fibras gruesas, es decir, informaciones táctiles de áreas periféricas localizadas; pero las eferencias desde la lámina V aumentan cuando se aplica un estímulo nociceptivo. Conjuntamente, la lámina V también recibe aferentes viscerales, lo que podría explicar el dolor referido (Elam et al., n.d.).

Astas ventrales

Las fibras aferentes primarias y su terminación en las láminas superficial y profunda del asta posterior están bien descritas. Existe menos investigación que se ha centrado en el tracto espinoreticular (SRT), que surge de las láminas VII-VIII, es decir, del asta ventral. Por lo tanto, existe menos claridad sobre cómo se transmiten las señales nociceptivas a las neuronas de proyección del SRT y sobre cómo participan las láminas del asta ventral. Ciertos autores, mencionan que la lámina VIII tiene neuronas que responden a una estimulación intensa aplicada en campos de gran tamaño (Elam et al., n.d.). También, se ha mencionado que existen neuronas que responden a estímulos nociceptivos en las láminas VII y VIII, pero que su clasificación es incompleta (Elam et al., n.d.).

Sistema de proyección anterolateral

El sistema somatosensorial (ascendente) está compuesto por dos vías principales: el sistema lemniscal (cordón blanco posterior), que responde a estímulos como la vibración, el tacto discriminativo y el movimiento articular (propiocepción); y el sistema anterolateral, que responde al tacto grueso y termoalgésico (Elam et al., n.d.).

El sistema anterolateral puede dividirse en diferentes tractos, según los objetivos supraespinales de sus fibras de proyección. Tres tractos son importantes para la transmisión ascendente nociceptiva: los tractos espinotalámicos, espinoreticular y espinomesencefálico (Elam et al., n.d.).

Tracto espinotalámico (STT)

El tracto espinotalámico (STT) es la vía nociceptiva mejor caracterizada en la médula espinal y, como su nombre indica, se proyecta desde la médula hacia el tálamo. El STT se origina a partir de fibras que conducen estímulos nocivos, de calor, frío y táctiles superficiales, principalmente en las láminas I y V, pero también en las láminas IV-VIII. Las neuronas de segundo orden proyectan axones a través de la comisura blanca anterior hacia el STT contralateral. Existe evidencia de que algunas fibras ascienden por el lado ipsilateral. A su vez, el STT está subdividido en dos tractos: lateral y anterior (Elam et al., n.d.).

STT lateral

El STT lateral se denomina "tracto neoespinotalámico". Los axones que se proyectan hacia el STT lateral, tienen campos receptivos de un área restringida en el lado contralateral, lo que lo hace adecuado para aspectos sensoriales-discriminativos. El STT lateral está organizado somatotópicamente de manera que las fibras de la región caudal del cuerpo se encuentran posterolaterales, mientras que las de la región craneal son anteromediales, debido a cómo las fibras se acercan al tracto después de cruzar desde el lado opuesto. Las neuronas del STT lateral se encuentran más probablemente en las láminas I y V. El STT lateral termina en los núcleos ventral posterolateral del tálamo y partes del grupo posterior. Este tracto parece transmitir dolor agudo localizado y se cree que es importante para los aspectos espaciales y temporales del dolor (Elam et al., n.d.).

STT medial

El STT medial a menudo se denomina "tracto palespinotalámico". Las neuronas que se proyectan hacia el STT medial tienen campos receptivos más grandes y se cree que están involucradas en los aspectos motivacionales-afectivos del dolor (Elam et al., n.d.).

Las neuronas del STT medial se encuentran en la parte más profunda del asta posterior y el asta ventral, y se proyectan hacia los núcleos mediales e intralaminares del tálamo. Este tracto no tiene organización somatotópica, se cree que transmite un dolor con menor localización, con características difusas y sordas; y contribuye a los aspectos emocionales y respuesta aversiva al dolor, así como otros aspectos no discriminativos del dolor. El STT medial tiene cierta difusión en su camino hacia la formación reticular en el tronco encefálico antes de terminar en los núcleos medial e intralaminares del tálamo (Elam et al., n.d.).

Tracto espinomesencefálico (SMT)

Las neuronas del SMT se encuentran predominantemente en las láminas I y V, pero también en otras láminas más profundas como la IV y VI (del asta posterior), VII y VIII (del asta ventral), y la lámina X, en menor medida (Elam et al., n.d.).

El SMT asciende a lo largo del borde medial del STT. La mayoría de las fibras cruzan la comisura blanca anterior para ascender de manera contralateral, y una porción más pequeña asciende homolateralmente, antes de cruzar en el mesencéfalo a la altura de la comisura blanca posterior. Las neuronas del SMT se proyectan hacia varios núcleos del mesencéfalo, principalmente hacia la sustancia gris periacueductal (PAG), el núcleo cuneiforme de la formación reticular del mesencéfalo y los núcleos pretectales anterior y posterior. Existe una organización somatotópica aproximada, de modo que el cuerpo caudal está representado en el mesencéfalo caudal y las partes del cuerpo más cefálicas, más rostralmente. Se cree que estas células están involucradas en el comportamiento aversivo y las respuestas de orientación, como los reflejos de la

cabeza, el cuello y los ojos. También, se sabe, que pueden estar involucradas en la activación de la nocicepción descendente (Elam et al., n.d.).

Tracto espinoreticular (SRT)

Las neuronas del SRT se encuentran predominantemente en las láminas VII y VIII en el asta ventral, quizás también en la lámina I, V, VI y el núcleo propio (lámina IV). El SRT proyecta entradas nociceptivas homo-, contra- y bilateralmente. Sin embargo, la mayoría de las fibras del SRT ascienden homolateralmente junto con el STT y el SMT en la médula espinal anterolateral (Elam et al., n.d.).

La terminación de este tracto, sucede en varios núcleos de la formación reticular medular y pontina, quizás predominantemente en la médula rostroventral, incluyendo el núcleo gigantocelular, el núcleo paragigantocelular y el núcleo rafe magno. También, hay colaterales que terminan entre casi todos los grupos de neuronas cateolaminérgicas de la médula y el puente, incluidos A5 y A7 y el grupo de células del locus ceruleus (A6). Este tracto, no cuenta con una organización somatotópica evidente (Elam et al., n.d.).

La importancia funcional principal del SRT parece ser, señalar cambios homeostáticos a los centros autonómicos del tronco encefálico, activación de la analgesia endógena y relevo de información para desencadenar respuestas motivacionales-afectivas (Elam et al., n.d.).

Sensibilización central

La IASP define la sensibilización central como una mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas del sistema nervioso central a su entrada aferente normal o subumbral (IASP, n.d.-b). En otras palabras, cuando los nociceptores específicos o las neuronas WDR son estimulados repetidamente, experimentan cambios fisiológicos que conducen a un estado de sensibilización que perdurará más allá de los estímulos iniciales, durante segundos, horas, e incluso más tiempo. Este fenómeno se conoce como sensibilización central actividad dependiente, ya que es impulsado y mantenido por la actividad neuronal (es decir, los estímulos) (Hoegh, 2023).

Un ejemplo clínico, de este mecanismo, implica, un daño de un tejido con la inflamación subsiguiente, que llevan a la sensibilización periférica y, consecuentemente, a mayores aferencias hacia las neuronas WDR y/o nociceptivas, las cuales también se sensibilizan. A medida que la inflamación se resuelve, los estímulos nociceptivos se reducen, las neuronas WDR/nociceptivas gradualmente vuelven a su "estado de reposo" y el dolor y/o la hiperalgesia disminuyen (Hoegh, 2023).

Se han identificado varios mecanismos relacionados con la sensibilización central y la hipersensibilidad:

- Umbral de descarga más bajo de las neuronas de la médula espinal: estas neuronas comienzan a responder frente a estímulos tan débiles que normalmente no provocarían una respuesta de dolor (alodinia) (Elam et al., n.d.).
- Descarga espontánea de nociceptores y neuronas involucradas en el procesamiento nociceptivo: bajo condiciones normales, la descarga espontánea nunca alcanza las frecuencias observadas en respuesta a estímulos nociceptivos. Por ejemplo, se ha observado una alta descarga espontánea en neuronas del tálamo después de lesiones del sistema nervioso (Elam et al., n.d.).
- Aumento de la frecuencia de disparo de las neuronas de la médula espinal: la frecuencia de disparo es más que proporcional a la intensidad del estímulo, un fenómeno conocido como "wind-up". A mayor estímulo, mayor frecuencia de disparos (Elam et al., n.d.).

- Aumento del campo receptivo de las neuronas de la médula espinal, que desencadena la hiperalgesia secundaria (Elam et al., n.d.).
- Descarga post-estímulo de las neuronas de la médula espinal: las neuronas continúan descargando incluso después del estímulo (Elam et al., n.d.).
- Reducción del sistema inhibitorio descendente: reducción en el número de neurotransmisores inhibitorios, regulación a la baja de receptores, interrupción de vías descendentes y/o pérdida de interneuronas inhibitorias (Elam et al., n.d.).

La hiperalgesia secundaria y la alodinia

Las neuronas de segundo orden (WDR o NS) hacen sinapsis con otras neuronas en el asta posterior (es decir, convergen). Esto significa que las fibras aferentes primarias (por ejemplo, las fibras C de la piel) con campos receptivos distintivos, convergen en el asta posterior de la médula espinal. Cuando una fibra aferente primaria hace sinapsis y estimula repetidamente, una neurona de segundo orden, la eficacia sináptica aumenta entre estas 2 neuronas, expandiendo los campos receptivos. Esto se conoce como plasticidad *homosináptica*, lo que significa que una sinapsis específica ha sido facilitada. La expansión de los campos receptivos y la facilitación sináptica pueden explicar por qué los estímulos de la piel no lesionada pueden provocar dolor y/o hiperalgesia (es decir, hiperalgesia secundaria) (Ji et al., 2003).

Estímulos de bajo umbral (por ejemplo, el tacto ligero), que son transmitidos, principalmente, a través de las fibras A- β , también pueden provocar una experiencia de dolor (es decir, alodinia). La sensibilización *heterosináptica* podría explicar por qué las señales de las fibras A β , que anteriormente no podían despolarizar las neuronas de segundo orden WDR o NS en el asta posterior de la médula, ahora pueden hacerlo. La sensibilización heterosináptica dependiente de la actividad, se refiere como sensibilización clásica, mientras que el wind-up y la potenciación a largo plazo (LTP) son homosinápticos (Ji et al., 2003).

En otras palabras, esta sensibilización central actividad dependiente, se inicia normalmente solo por la aferencia sensorial de los nociceptores y se caracteriza por reducción en el umbral y aumento en la respuesta de las neuronas del asta posterior, así como por el agrandamiento de sus campos receptivos (Ji et al., 2003).

La mayoría de las entradas que reciben las neuronas del asta posterior, son subumbrales, es decir, que el estímulo es insuficiente para evocar una salida de potencial de acción. Sin embargo, después de la inducción de la sensibilización central, dependiente de la actividad por un estímulo a condicionante nociceptivo breve (de 10 a 20 segundos e intenso), esta entrada normalmente subumbral comienza a activar las neuronas del asta posterior como resultado de aumentos en la eficacia sináptica. Una característica llamativa del aumento de la eficacia sináptica, es que, aunque incluye conexiones sinápticas de la terminal central del nociceptor activadas por el estímulo a condicionante (una forma de facilitación homosináptica), también está asociada con sinapsis realizadas por fibras A-b mecanosensibles de bajo umbral en las neuronas del asta posterior. Dado que las fibras Ab no se activan por los estímulos condicionantes nociceptivos necesarios para inducir la sensibilización central, es un ejemplo de facilitación heterosináptica (Ji et al., 2003).

Por lo tanto, las fibras sensoriales de bajo umbral activadas por estímulos inocuos, como el tacto ligero, luego de la sensibilización, pueden activar neuronas nociceptivas de alto umbral, contribuyendo a una reducción en el umbral del dolor (alodinia táctil), que es la expresión de un aumento en la excitabilidad de las neuronas del SNC. Aunque este dolor se refiere a la periferia, surge desde el SNC. Esta facilitación central dependiente

de la actividad se manifiesta segundos después de un estímulo nociceptivo adecuado y puede superar el estímulo durante varias horas. Si el estímulo se mantiene, incluso a niveles bajos, la sensibilización central persiste. Después de una lesión nerviosa periférica, por ejemplo, la actividad ectópica continua que surge de las fibras sensoriales en el nervio lesionado puede provocar una sensibilización central prolongada. Un fenómeno similar a la sensibilización central también puede generarse en neuronas de otras partes del sistema del dolor, como el bulbo rostroventral, la corteza cingular anterior y la amígdala (Ji et al., 2003).

Las consecuencias conductuales de la sensibilización central pueden detectarse fácilmente en experimentos psicofísicos humanos. La inyección intradérmica de capsaicina, el ingrediente picante del chili pimientos, activa el receptor TRPV1, produciendo un dolor intenso pero transitorio, debido a la activación de los nociceptores que expresan TRPV1. Esto se continua con una sensibilidad aumentada a la presión fuera de la región de la inyección de capsaicina (hiperalgesia mecánica secundaria) y a estímulos mecanosensoriales de umbral bajo, como el cepillado (alodinia mecánica secundaria), debido a la inducción de la sensibilización central. Clínicamente, la sensibilización central contribuye a la hipersensibilidad al dolor en la piel, músculos, articulaciones y vísceras (Ji et al., 2003).

Windup: plasticidad sináptica reversible durante un estímulo nocivo

El windup es una forma de plasticidad homosináptica dependiente de la actividad, caracterizada por un aumento progresivo en la producción de potenciales de acción de las neuronas del asta posterior, durante un tren de estímulos repetidos de baja frecuencia de fibras C o nociceptores (Ji et al., 2003).

Las fibras C nociceptores amielínicas coexpresan neurotransmisores de glutamato y neuropeptídicos. Como consecuencia, la activación de estas fibras provoca potenciales sinápticos lentos que duran varios cientos de milisegundos. El windup, resulta de la suma de estos potenciales sinápticos, a frecuencias de entrada relativamente bajas. Esto conlleva a una despolarización acumulativa, que provoca la eliminación del bloqueo del canal generado por el Mg^{2+} , en los receptores NMDA. Al aumentar la sensibilidad al glutamato, aumenta progresivamente la respuesta de potencial de acción a cada estímulo. Además, las entradas aferentes pueden reclutar corrientes de meseta de calcio tipo L en las neuronas del asta posterior, lo que contribuye al establecimiento de una despolarización sostenida y progresiva a lo largo de un tren de estímulos. Un correlato conductual del windup puede ser producido por estímulos nocivos repetidos de calor o mecánicos, donde el dolor aumenta con cada estímulo sucesivo, aunque la intensidad del estímulo no cambie (Ji et al., 2003).

Sensibilización central clásica: plasticidad sináptica prolongada después de un estímulo nocivo

En 1983, Woolf describió por primera vez el fenómeno clásico de sensibilización central como un "segundo paso" después del wind-up. Sin embargo, el wind-up es homosináptico; la sensibilización central clásica es tanto homosináptica como heterosináptica. Woolf y colaboradores utilizaron estimulaciones eléctricas de 10-20 segundos de duración (1-10 Hz) para crear ráfagas de potenciales de acción en las neuronas del asta posterior y observaron dos características importantes: la mayor eficacia sináptica aumentó durante "decenas de minutos" y los cambios no se limitaron a las neuronas estimuladas; más bien, se "extendieron" a las neuronas A β que no se ven afectadas por estímulos nociceptivos (Hoegh, 2023).

Woolf acuñó el término sensibilización central para diferenciar el nuevo descubrimiento del wind-up. Al igual que el wind-up, la sensibilización central clásica es causada por entradas continuas (es decir, dependientes de la actividad). Sin embargo, como la sensibilización central clásica también puede ser causada por una respuesta inflamatoria, es probable que esté presente mientras dure la inflamación. La sensibilización central clásica comparte muchas características generales con la sensibilización periférica y la LTP: como la activación de receptores ligados, metabotrópicos y Trk, que conducen a cascadas de segundos mensajeros asociadas con la fosforilación de receptores y canales iónicos. Clínicamente, la hiperalgesia secundaria y la alodinia se consideran signos de cualquier tipo de sensibilización central. En la investigación, las mismas observaciones se consideran correlatos humanos de tipos no especificados de sensibilización central. Para fines de investigación, la hiperalgesia secundaria y la alodinia pueden ser inducidas con capsaicina, calor térmico y lesiones por radiación ultravioleta en la piel (Hoegh, 2023).

LTP (Potenciación a Largo Plazo)

La potenciación a largo plazo fue descrita por primera vez en el aprendizaje hipocampal en 1973 y desde entonces se ha utilizado ampliamente para estudiar áreas corticales del sistema nervioso central, y solo en menor medida en el asta posterior. La potenciación a largo plazo se define como cambios neuroplásticos que duran de 30 minutos a 3 horas (a veces denominada fase temprana de la LTP), donde un componente central de este LTP, es el aumento intracelular de los niveles de calcio (Ca^{++}), lo que lleva a la apertura de receptores NMDA y otros receptores (Hoegh, 2023).

La potenciación a largo plazo es homosináptica y, aisladamente, no parece ser la única causa del dolor crónico, la hiperalgesia secundaria o la alodinia. Sin embargo, las células gliales en la médula espinal podrían facilitar la propagación de la LTP, permitiendo que esta persista incluso sin la activación directa de las mismas. De esta manera, la LTP se presenta como un posible mecanismo subyacente al aumento sostenido o permanente (patológico) de la eficacia sináptica en las vías del dolor (Hoegh, 2023). En otras palabras, las células gliales podrían desencadenar cambios duraderos en las vías nociceptivas, lo que podría contribuir a los mecanismos que generan dolor crónico. Si bien la LTP de fase tardía no se ha demostrado en humanos y no se desarrollará, podría ser causada por la inflamación actuando como un desencadenante independiente de la actividad. Por otra parte, la LTP de fase temprana, se asocia a altos niveles de calcio intracelular en las neuronas nociceptivas que expresan el receptor NK1 (Hoegh, 2023).

Se podría suponer que la LTP y la sensibilización central clásica tienen características compartidas. Sin embargo, la LTP implica estímulos repetidos de alta frecuencia de las fibras C, que pueden no ser fisiológicos. En la investigación, el correlato humano de la LTP es la hiperalgesia primaria y es muy desafiante distinguirla de la sensibilización periférica. Desde la perspectiva del clínico, la LTP es evidencia de explicaciones científicamente sólidas para condiciones de dolor crónico/persistente en ausencia de patología evidente. Aunque especulativo, es posible que el dolor, que persiste más allá del tiempo de curación normal o en ausencia de lesiones tisulares evidentes, puedan ser resultados, al menos en parte, de cambios en la eficacia sináptica en todo el neuroeje (Hoegh, 2023).

LTP y asta posterior

Como se mencionó, la LTP ha sido principalmente estudiada en el hipocampo y otras áreas corticales. Pero, un fenómeno similar puede ocurrir en la médula espinal, es decir, una facilitación homosináptica de larga duración de los potenciales postsinápticos excitatorios en respuesta a estímulos nociceptivos repetidos de alta frecuencia. La

relevancia biológica de esto es difícil de evaluar completamente porque las fibras C normalmente no generan más que unos pocos disparos a las frecuencias requeridas experimentalmente para producir la LTP (aproximadamente 100 Hz). Sin embargo, los potenciales postsinápticos excitatorios mediados por receptores AMPA en el asta posterior permanecen potenciados durante varios minutos después de estímulos aferentes breves repetidos de alta frecuencia (Ji et al., 2003).

La duración completa de esta LTP en la médula espinal no se conoce. Similar a la sensibilización central clásica, la LTP en el asta posterior parece ocurrir principalmente en neuronas de la lámina I que expresan NK1. De hecho, la inducción de la LTP en estas neuronas requiere una interacción sinérgica entre la activación de los receptores NMDA y NK1, así como la activación de una corriente de calcio tipo T de bajo umbral. La clave para la inducción de la LTP en estas neuronas del asta posterior parece ser el aumento de los niveles intracelulares de Ca^{2+} más allá del umbral crítico (Ji et al., 2003).

Sensibilización central y dolor nociplástico

La relación entre la sensibilización central y el descriptor mecanicista del dolor nociplástico también es tema de controversia. Un problema es que es imposible medir directamente la sensibilización central en humanos. En su lugar, se necesitan medidas sustitutas (como la sumación temporal del dolor, la hiperalgesia secundaria y/o la alodinia). Aunque estas medidas sustitutas pueden asociarse a sensibilización central, no son exclusivas de esta. En esencia, la sensibilización central es uno de los muchos mecanismos relevantes y coexistentes, pero el dolor es mucho más complejo y aún no está bien entendido (Hoegh, 2023).

Por lo tanto, la sensibilización central es sólo uno de los múltiples mecanismos que perpetúan el dolor crónico. Además, como se ha descrito, la sensibilización central es un proceso neurofisiológico que se produce en los estadios de dolor, y que incluso, muchos de nosotros hemos percibido en algún momento, como en casos de una quemadura solar. Este proceso, con su correcto proceso de curación, desaparece al igual que el estímulo doloroso, por lo que insisto en la importancia de entender el dolor crónico como algo mucho más complejo que un proceso mecanicista asociado a la sensibilización central.

Resumen sobre la sensibilización central

Estímulos repetidos de las fibras C conducirán a cambios en la eficacia sináptica en la médula espinal, que se han discutido bajo el término general de sensibilización central. Tales cambios perduran más allá de los estímulos desde la periferia por segundos a horas, e incluso días o meses. Los descubrimientos científicos detrás de la sensibilización central son explicaciones creíbles y plausibles de por qué el dolor puede persistir mucho tiempo después de que una lesión haya sanado e incluso en ausencia de patologías identificables. Si bien la sensibilización central puede explicar el dolor durante y después de una lesión, parece poco probable que sea la única causa del dolor crónico. En consecuencia, la reducción del dolor y el manejo de la discapacidad relacionada con el dolor crónico deben seguir siendo los objetivos clínicos. Los correlatos de la sensibilización central (por ejemplo, la sumación temporal o la hiperalgesia) en el mejor de los casos deben considerarse medidas indirectas del efecto del tratamiento (Hoegh, 2023).

Percepción

El papel de las áreas corticales en la percepción del dolor fue expresado por Wolf en 1967. Debido a las asociaciones multifacéticas para el dolor en las áreas interpretativas de la corteza, el dolor no se considera más una percepción simple de una experiencia

sensorial. Se sabe, que no existe una sola región del cerebro que sea la única responsable de la percepción del dolor; sino que el dolor implica una amplia gama de estructuras corticales y subcorticales diferentes (Elam et al., n.d.).

A continuación, se describirán algunas de las regiones cerebrales más mencionadas en relación con la percepción del dolor. Debido al alto nivel de interconectividad y complejidad, y dada la evidencia limitada sobre el papel exacto de las regiones cerebrales individuales en el procesamiento del dolor, probablemente sea difícil construir un modelo que abarque todas las regiones relevantes y al mismo tiempo proporcione una visión de los mecanismos subyacentes (Elam et al., n.d.).

Tálamo

Comenzando por el tálamo, es un punto importante de relevo para la información sensorial. El sistema espino-talámico (STT) se proyecta principalmente hacia el tálamo sensorial contralateral, es decir, el núcleo ventral posterior (VP) del tálamo. El VP está organizado somatotópicamente de manera que la parte caudal del cuerpo, se localiza dorsolateralmente (VPL) y la región de la cabeza, ventromedialmente (VPM). Este núcleo, también recibe información de los sentidos táctiles y de posición del lado contralateral. Se cree que el VPL está involucrado en aspectos discriminativos del dolor debido a las proyecciones espino-talámicas directas con campos receptivos pequeños, respuesta graduada a la intensidad del estímulo y organización somatotópica (Elam et al., n.d.)

Las neuronas de tercer orden proyectan sus axones hacia la corteza somatosensorial primaria (SI), donde se conserva la organización somatotópica, y hacia la corteza somatosensorial secundaria (SII). También, existen proyecciones cortico-talámicas de regreso al VPL, que siguen el mismo patrón topográfico que las proyecciones talamocorticales. Además, el tálamo, también recibe información de otras áreas profundas del cerebro (Elam et al., n.d.)

Algunas fibras nociceptivas terminan en los núcleos intralaminares y mediales del tálamo. Estos núcleos responden tanto a estímulos nocivos como inocuos, aplicados a áreas amplias del cuerpo, y no cuentan con una organización somatotópica. Las lesiones en esta región, alivian la dimensión afectiva del dolor, pero preservan la discriminación somatosensorial. Los núcleos intralaminares tienen conexiones extendidas con la corteza cerebral y varios núcleos subcorticales. Se cree que las vías de los núcleos intralaminares que terminan en la ínsula, están involucrados en el dolor sordo o profundo y en las características emocionales del dolor de larga duración. Por otro lado, el núcleo dorsal medial del tálamo, está conectado con la corteza prefrontal (PFC) y el sistema límbico y se cree que está relacionado con el mecanismo de activación del dolor (Elam et al., n.d.)

Corteza somatosensorial primaria (CSI) y secundaria (CSII)

La corteza somatosensorial primaria (CSI) es una región cerebral fundamental para procesar todas las sensaciones cutáneas, como el tacto, la temperatura y el dolor. Estudios de neuroimagen han mostrado que la activación del CSI está relacionada con la intensidad del dolor, aunque no con su aspecto emocional. Además de su papel en la percepción del dolor, el CSI participa en funciones sensoriales más específicas, como la discriminación espacial y la codificación de la intensidad de los estímulos (Elam et al., n.d.).

Relacionado con la complejidad del procesamiento del dolor, es importante mencionar, que, a pesar de la importancia del CSI en el procesamiento sensorial del dolor, existen hallazgos que sugieren que no es indispensable para la percepción del dolor. Por ejemplo, se ha observado que la estimulación eléctrica la corteza somatosensorial puede generar sensaciones como hormigueo, entumecimiento o incluso electricidad, pero rara vez produce dolor. Además, las lesiones en el CSI no siempre conducen a un alivio completo del dolor, lo que sugiere que existen otras regiones, que también pueden contribuir a la percepción del dolor (Elam et al., n.d.).

Por otro lado, la corteza somatosensorial secundaria (CSII) desempeña un papel relevante en el reconocimiento táctil de objetos y en la comprensión de los estímulos nocivos. Este, recibe proyecciones de diferentes núcleos talámicos (núcleo ventral posterior inferior (VPI), núcleo lateral, núcleo ventral posteromedial (VPM), núcleo ventral posterolateral (VPL)) y del propio CSI. Se ha propuesto que el CSII está involucrado en procesos de aprendizaje y memoria frente a los estímulos táctiles. Las neuronas en el CSII tienen campos receptivos amplios y suelen codificar la intensidad de manera menos precisa que en el CSI (Elam et al., n.d.).

CCA (Corteza cingulada anterior)

La corteza cingulada anterior (CCA) se cree que está implicada en la atención y en la sensación de desagrado al dolor. Se ha demostrado que las lesiones en la CCA reducen el valor emocional y la motivación para evitar recibir estímulos dolorosos. Además, se ha observado en estudios de neuroimagen, un aumento de la actividad en la CCA frente a estímulos dolorosos, así como también, un aumento de la actividad en casos de dolor crónico. También, en estudios de neuroimagen, se ha observado un aumento de la actividad en la CCA, al presenciar dolor en otras personas (Elam et al., n.d.).

La CCA recibe información de los núcleos talámicos medial e intralaminares, que tienen campos receptivos amplios de neuronas nociceptivas, y proyectan sus eferencias, hacia la amígdala, núcleos talámicos mediodorsales, PAG, núcleos motores del tronco encefálico e ínsula. Estas conexiones, muestran su participación en aspectos afectivos-motivacionales y en las reacciones de miedo asociadas al dolor. Además, la CCA, puede modular los aspectos afectivos de la percepción sensorial, a través de la expectativa al dolor, así como también, está involucrado en la atención y anticipación frente a estímulos nocivos. Se ha observado, que, al distraer a los sujetos durante la estimulación nociva, altera la activación de la CCA (Elam et al., n.d.).

Ínsula

La corteza insular se ha propuesto como un área cerebral encargada de procesar información interoceptiva, es decir, aquella que nos brinda información sobre el estado fisiológico interno del cuerpo. Esta región cerebral, se involucra en una amplia gama de dominios, incluyendo la motivación, las sensaciones de dolor y temperatura, y la percepción de amenazas que afectan a la homeostasis. Estudios de neuroimagen han demostrado que la corteza insular se activa tanto al experimentar dolor propio como al presenciar el dolor ajeno (Elam et al., n.d.).

Las lesiones en la ínsula se asocian con una aparente reducción en la experiencia subjetiva del dolor y en las reacciones emocionales apropiadas ante estímulos visuales o auditivos dolorosos. Sin embargo, no parecen afectar el umbral de detección del dolor (Elam et al., n.d.).

La ínsula anterior recibe información de diversas fuentes, incluyendo la porción posterior del núcleo ventromedial del tálamo, que está compuesto por neuronas que procesan

información sobre la temperatura y el dolor. Además, recibe aferencias de los núcleos talámicos mediodorsales e intralaminares, así como del SII. Las conexiones de la SII con la ínsula, la amígdala y el hipocampo sugieren que esta región cerebral juega un papel en el aprendizaje y la memoria relacionados con el dolor. La ínsula, también puede integrar la información nociceptiva, proveniente del SII y el tálamo, con información contextual de otras modalidades sensoriales, antes de transmitirla a estructuras límbicas, lo que permite generar una respuesta emocional adecuada al estímulo doloroso. (Elam et al., n.d.).

Sistema límbico

El sistema límbico, y en particular la amígdala, juega un papel importante en la modulación y percepción de la experiencia dolorosa tanto a nivel motivacional como conductual. La amígdala, recibe tanto señales nocivas como inocuas a través de los núcleos parabraquiales, y es un importante centro de procesamiento del aspecto amenazante del dolor. Las proyecciones de la amígdala se extienden a varias áreas cerebrales como el hipotálamo, los cuerpos celulares de las neuronas monoaminérgicas del tronco encefálico, el núcleo del tracto solitario y el PAG. Se cree que las conexiones con estas regiones cerebrales contribuyen a la activación de respuestas defensivas específicas de la especie, es decir, reacciones hormonales, cardiovasculares y conductuales. La investigación sugiere que la inhibición de la amígdala puede ayudar a reducir la experiencia y las respuestas emocionales al dolor crónico (Elam et al., n.d.).

Modulación

La relación entre un estímulo nocivo y la percepción del dolor está influenciada por una variedad de factores, incluyendo las experiencias previas, la atención, el contexto, las expectativas, etc. Estos aspectos psicológicos, a su vez, son moldeados por señales que asignan significado al estímulo y ayudan a determinar la respuesta adecuada ante la experiencia dolorosa. Por ejemplo, las lesiones traumáticas sufridas durante competiciones deportivas o en situaciones de guerra, a menudo, se perciben como menos dolorosas en comparación con circunstancias diferentes, donde esas mismas lesiones resultan extremadamente dolorosas. Esta discrepancia puede atribuirse a la acción de un sistema en el sistema nervioso central que modula las señales nociceptivas (Arbaiza D, 2005).

La modulación del dolor engloba diversos mecanismos en todo el sistema nervioso, permitiendo la inhibición o facilitación de las señales nociceptivas. La modulación descendente, un aspecto clave, involucra tres sistemas neuroquímicos principales: noradrenérgico, serotoninérgico y opioidérgico (Elam et al., n.d.).

A diferencia del sistema de transmisión del dolor, que tiene una naturaleza centrípeta y ascendente, este sistema inhibitor endógeno (modulador descendente) se caracteriza por ser predominantemente descendente y centrífugo. La analgesia no consiste simplemente en detener la transmisión del dolor; más bien, implica una función coordinada y altamente compleja que regula, controla y limita la señalización nociceptiva, para evitar el caos y la inestabilidad que podrían surgir si solo estuvieran presentes mecanismos excitatorios. Este principio es válido y respaldado neurofisiológicamente, ya que existen entre 100 y 1000 veces más neuronas inhibitoras que facilitadoras funcionando en el sistema nervioso central (Arbaiza D, 2005).

Introducción al DPMS (modulación descendente del dolor, descending modulation of pain)

Los cambios en el dolor y/o la nocicepción ocurren como resultado de la actividad en las vías que se proyectan desde áreas corticales y subcorticales, incluyendo el tronco

cerebral, hacia el asta posterior de la médula espinal. Los investigadores utilizan diferentes paradigmas para estudiar cambios dinámicos en el dolor o las vías relacionadas con la nocicepción (por ejemplo, la actividad en las vías moduladoras descendentes del dolor puede inferirse mediante un paradigma de modulación condicionado al dolor, CPM) (Hoegh & Bannister, 2024a).

Los paradigmas en sí mismos son modelos semiestandarizados, que permiten a los investigadores evaluar experimentalmente la actividad en el DPMS. La idea subyacente es que el DPMS subyace a efectos terapéuticos que alivian el dolor y, por lo tanto, que estos paradigmas pueden identificar a las personas que podrían beneficiarse de tratamientos específicos. Existe una bidireccionalidad en el DPMS: las vías neurales son facilitadoras e inhibitorias. La idea principal es que, en individuos sanos, el equilibrio entre los mecanismos facilitadores e inhibitorios es dinámico para que el organismo pueda adaptarse a estímulos continuos o cambios contextuales. Sin embargo, en modelos animales, es posible estudiar acciones inhibitorias o facilitadoras individualmente (Hoegh & Bannister, 2024a).

Historia de la modulación descendente del dolor

A finales de la década de 1970, un grupo de investigadores comenzó a estudiar el papel de los opioides endógenos en los efectos placebo. En un estudio (Levine JD et al., 1978), se analizaron voluntarios que habían pasado por una extracción de muelas. Se les administró un placebo y naloxona, un medicamento que inhibe el efecto de los opioides, y se les pidió que informaran sobre el dolor después de el placebo y la naloxona. Aproximadamente uno de cada tres voluntarios reportó dolor estable o disminuido después del placebo (es decir, respondedores al placebo), y cuando este grupo recibió naloxona, sus informes de dolor aumentaron, experimentando un dolor similar al de aquellos que no respondieron al fármaco placebo. Los autores concluyeron que la analgesia placebo estaba mediada por opioides endógenos, proporcionando así evidencia neurocientífica de un sistema de control del dolor endógeno (Hoegh & Bannister, 2024a).

Un avance científico importante se produjo en 1979 cuando se describió un tipo único de modulador descendente de la nocicepción. El estudio, realizado en ratas anestesiadas, utilizó registros electrofisiológicos de neuronas de amplio rango dinámico (WDR) (tras una laminectomía para exponer T11-L2) para identificar una vía inhibitoria del dolor (Hoegh & Bannister, 2024a). Las respuestas de las neuronas WDR a un estímulo nocivo se inhibieron cuando se aplicó simultáneamente un segundo estímulo nocivo a una región anatómica remota. En otras palabras, cuando los científicos registraron impulsos eléctricos en la neurona ascendente postsináptica (proyección de segundo orden), observaron que la aplicación de un segundo estímulo nocivo, conocido como estímulo condicionante, redujo el número de potenciales de acción generados por esa neurona WDR (Hoegh & Bannister, 2024a).

Este fenómeno se denominó control inhibitorio no específicos a estímulos nocivos (DNIC, del inglés *diffuse noxious inhibitory controls*) porque la respuesta inhibitoria no fue específica para un "segmento" dermatómico único. Para un estímulo de prueba dado, los DNIC podrían ser desencadenados aplicando un estímulo condicionante a diferentes partes remotas de la rata (incluyendo la cola o las orejas). La evaluación de los DNIC proporcionó una herramienta para examinar las vías moduladoras del dolor descendente, que podrían subyacer a los efectos analgésicos de terapias farmacológicas y no farmacológicas. Aunque los DNIC fueron el primer paradigma modulador en describirse de esta manera, ahora se conocen otros y se utilizan para estudiar la modulación del dolor en humanos y roedores (Hoegh & Bannister, 2024a).

Control inhibitorio no específicos de estímulos nocivos (DNIC diffuse noxious inhibitory controls)

Este circuito está principalmente mediado por noradrenalina y depende funcionalmente de un circuito del tronco encefálico cuyo sitio de proyección final en la médula espinal es el núcleo A5. La noradrenalina, también conocida como norepinefrina, pertenece al grupo de moléculas señalizadoras conocidas como "monoaminas", que también incluyen serotonina (5HT), dopamina e histamina (Hoegh & Bannister, 2024a).

La noradrenalina, relacionada con las funciones de modulación del dolor, se considera, antinociceptiva, a través de la activación del receptor α 2-adrenérgico espinal (Hoegh & Bannister, 2024a). También, desempeñan roles importantes en otros sistemas del cuerpo (por ejemplo, vasoconstricción, elevando la presión arterial), lo que explica algunos de los efectos secundarios asociados con tratamientos farmacológicos que involucran agonistas α 2-adrenérgico (por ejemplo, Clonidina) (Hoegh & Bannister, 2024a).

La organización modular del locus coeruleus, el principal sintetizador de noradrenalina del sistema nervioso central ubicado en el puente, sugiere un papel bidireccional de la noradrenalina en la transmisión nociceptiva. Otra región estrechamente vinculada a los DNICs, y parte central del DPMS, es el subnúcleo reticular dorsalis, también ubicado en el tronco encefálico. Esta región funciona, hipotéticamente, como un centro de relevo, conectando áreas subcorticales, como el locus coeruleus, con la médula espinal, a través de la columna dorsal. Además, el núcleo llamado rafe magnus, ubicado en el bulbo ventromedial rostral, también podría estar involucrado en los DNICs (Hoegh & Bannister, 2024a).

Centros moduladores del dolor

El sustrato anatómico de este sistema modulador descendente se encuentra en las estructuras mediales del tronco cerebral, desde el diencefalo medial hasta la región rostral y ventromedial del bulbo (Figura 5). En el diencefalo medial, encontramos la Sustancia Gris Periacueductal Ventral (SGPV), que se extiende hacia el mesencefalo como la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA), rodeando el acueducto de Silvio. A nivel ponto-mesencefálico, tenemos el área dorsolateral del tegmento ponto-mesencefálico (ADLTPM), mientras que en el bulbo se encuentra la región rostral ventromedial del bulbo (RRVMB) (Arbaiza D, 2005).

La SGPV y la SGPA integran impulsos provenientes de diversas fuentes, como el hipotálamo y áreas cerebrales involucradas en funciones sensitivas (regiones parietales), emocionales-motivacionales (corteza insular, amígdala) y de atención (regiones prefrontales) (Arbaiza D, 2005).

El ADLTPM desempeña un papel importante en el control modulador noradrenérgico del dolor, en estrecha relación con la SGPA y la RRVMB (Arbaiza D, 2005).

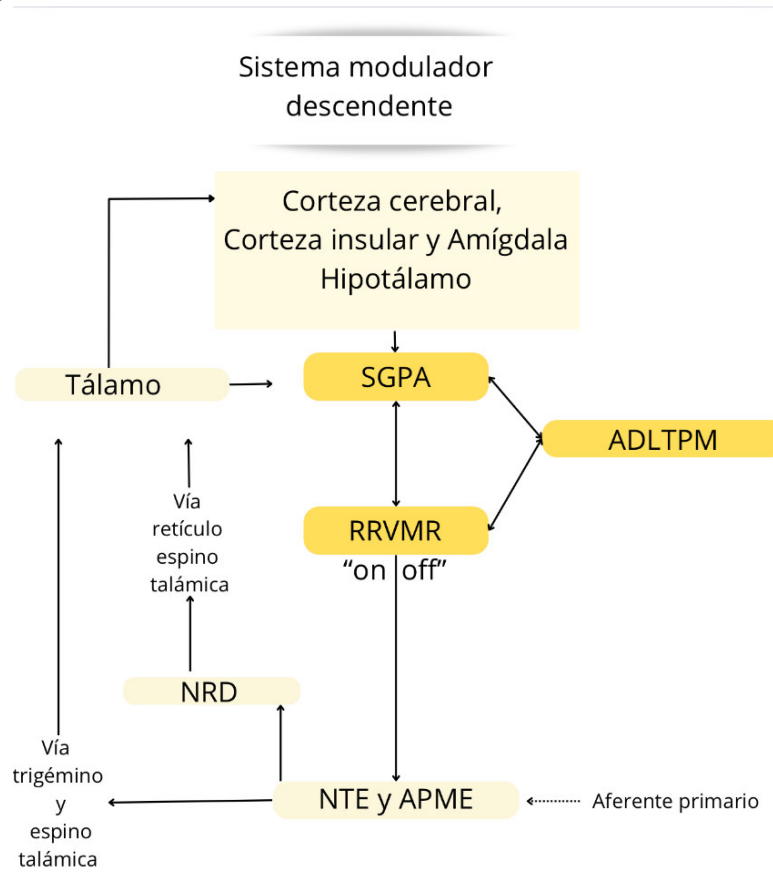
La SGPA se proyecta hacia la RRVMB y, esta última, hacia el núcleo espinal del trigémino del tronco cerebral y al asta posterior de la médula espinal (APME). Tanto la SGPA como la RRVMB reciben colaterales de las vías nociceptivas ascendentes que transcurren por el cordón anterolateral de la médula (Arbaiza D, 2005).

Sustancia Gris Periacueductal (SGPA)

La Sustancia Gris Periacueductal (SGPA), presenta una estructura heterogénea tanto desde el punto de vista citoarquitectónico como químico, con subdivisiones que difieren en sus contribuciones a la analgesia y al control autonómico.

Figura 5

Organización general del sistema de modulación del dolor.



Nota: SGPA: Sustancia gris periacueductal; RRVMB: Región rostral ventromedial del bulbo; ADLTPM: Área dorso lateral del tegmento ponto-mesencefálico; NRD: Núcleo reticular dorsal del bulbo; NTE: Núcleo trigeminal espinal; APME: Asta posterior de la médula espinal. Adaptado de Neurofisiología del dolor (p. 29) por (Arbaiza, 2005) Boletín El dolor 14.

Desde la región ventrolateral de la SGPA desciende una vía que llega a la Región Rostral Ventromedial del Bulbo (RRVMB), mientras que desde la región dorsolateral se proyecta hacia el Área Dorso Lateral del Tegmento Ponto-Mesencefálico (ADLTPM) con sus núcleos adrenérgicos, y hacia la región ventrolateral de la médula, para el control autonómico. Además, la SGPA envía proyecciones a la región medial del tálamo y la corteza orbitofrontal para un probable control ascendente de la nocicepción (Arbaiza D, 2005).

La RRVMB incluye el núcleo magno del rafe (NMR), la formación reticular adyacente y el núcleo reticular gigantocelular. La estimulación eléctrica de la RRVMB produce analgesia e inhibe la respuesta de las neuronas nociceptivas del Asta posterior de la médula espinal a los estímulos nocivos. La SGPA es la mayor fuente de impulsos para la región RRVMB, aunque la SGPA contiene un gran número de neuronas que contienen encefalina, SP y GABA; pocas de estas neuronas se proyectan a la región RRVMB, esta recibe fundamentalmente impulsos serotoninérgicos y en menor grado neurotensínicos (Arbaiza D, 2005).

La RRVMB también recibe proyecciones de la región preóptica medial del hipotálamo y vías directas e indirectas desde las neuronas nociceptivas del APME. Las vías indirectas

proviene de la SGPA y el núcleo reticular gigantocelular, que recibe grandes proyecciones desde las neuronas nociceptivas espinoreticulares. Otras aferencias que recibe son las noradrenérgicas de grupos celulares A5 y A7 del ADLTPM (Arbaiza D, 2005).

La conexión entre la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA) y la Región Rostral Ventromedial del Bulbo (RRVMB) es fundamental para la modulación del dolor. Aunque existen conexiones directas desde la SGPA hacia las neuronas nociceptivas del asta posterior de la médula espinal (APME), estas son mínimas y el principal relevo, aunque no exclusivo, se realiza a través de la región RRVMB. Por lo tanto, las lesiones anatómicas, la inactivación reversible con lidocaína o la microinyección de antagonistas de los receptores de aminoácidos excitadores en la RRVMB, eliminan la analgesia producida por la estimulación de la SGPA (Arbaiza D, 2005).

La RRVMB, tiene campos receptivos de todo el cuerpo y es la principal fuente de axones que se proyectan al APME. La estimulación eléctrica de esta región inhibe selectivamente las neuronas nociceptivas del APME. Los axones descendentes terminan principalmente en las neuronas de la lámina I, II y V del APME. Estas láminas son las regiones donde terminan las aferentes primarias nociceptivas. La mayoría de las neuronas de la lámina II son interneuronas excitadoras que transmiten los impulsos desde los aferentes primarios a la capa de neuronas marginales. Otras interneuronas de las láminas I y II contienen neurotransmisores inhibidores (GABA y encefalina) y probablemente actúan como fuente de neurotransmisores inhibidores en las terminales de las neuronas de proyección ascendente (Arbaiza D, 2005).

En resumen, la analgesia producida por el sistema modulador descendente, es provocada por diversas áreas supraespinales, la mayoría ubicadas en el tronco encefálico, como la Región Rostral Ventromedial del Bulbo (RRVM) y la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA). Generalmente, se atribuye la analgesia a la acción de la SGPA sobre las neuronas de la médula espinal, principalmente de manera indirecta a través de conexiones con la RRVM, los grupos celulares noradrenérgicos y los núcleos parabraquiales que, a su vez, envían impulsos a lo largo de fibras eferentes hacia la médula espinal, donde terminan en las láminas del asta posterior de la médula espinal, donde lo hacen las fibras aferentes del dolor. Los axones de estas neuronas liberan serotonina y norepinefrina, que actúan activando interneuronas inhibitorias, ejerciendo inhibición presináptica sobre las aferencias primarias de dolor (Elam et al., n.d.).

Además, como se mencionó anteriormente, existe otra área supraespinal capaz de inducir analgesia mediante estimulación eléctrica, la corteza motora primaria. Se ha informado que la estimulación de la corteza motora, alivia el dolor neuropático de manera somatotópicamente específica, lo que sugiere un papel importante de la corteza motora en la modulación descendente del dolor (Elam et al., n.d.).

Área Dorso Lateral del Tegmento Ponto-Mesencefálico (ADLTPM)

El área Dorso Lateral del Tegmento Ponto-Mesencefálico (ADLTPM) desempeña un papel crucial en la modulación del dolor, interactuando estrechamente con la SGPA y la RRVMB. Esta área comprende el núcleo cuneiforme, el núcleo subcoeruleo y el parabraquial. El primero, contiguo a la SGPA, comparte muchas características anatómicas y fisiológicas con esta, recibiendo aferencias de la lámina I del APME y proyectando hacia la RRVMB. Los núcleos subcoeruleo y parabraquial también envían proyecciones a la RRVMB y el APME (Arbaiza D, 2005).

Se reconoce que las neuronas noradrenérgicas en el tronco cerebral desempeñan un papel importante en la modulación del dolor, y el ADLTPM alberga todas las neuronas noradrenérgicas que se proyectan hacia la RRVMB y el APME. El locus coeruleus (ceruleus) y los grupos A5 y A7 son las principales fuentes de estas proyecciones noradrenérgicas al APME. La estimulación eléctrica de estas áreas inhibe las neuronas nociceptivas del APME, y la estimulación del ADLTPM alivia el dolor en pacientes con dolor crónico. Las lesiones en el locus coeruleus producen una exacerbación de la alodinia asociada a la inflamación aguda, sugiriendo un control inhibitorio en esas condiciones, así como también se ha observado un aumento de la hiperalgesia producida durante la abstinencia de opioides (Arbaiza D, 2005).

Principalmente, el control inhibitorio noradrenérgico a nivel espinal es mediado por los receptores α_2 . Las neuronas noradrenérgicas del ADLTPM proporcionan un alivio indirecto, sobre la transmisión nociceptiva en el APME. Se ha observado, que la estimulación de la RRVMB provoca la liberación de noradrenalina en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual, a su vez, inhibe las neuronas nociceptivas del APME; todo esto es parcialmente bloqueado por antagonistas de la noradrenalina (Arbaiza D, 2005).

Además, la región A7 del tronco encefálico es un relevo importante para la acción noradrenérgica espinal de la RRVMB. Esta región, no solo recibe proyecciones de la RRVMB, sino que también, se proyecta al APME, estableciendo un circuito neuronal esencial para la modulación del dolor. La microinyección de Sustancia P (SP) en la región A7 produce un efecto antinociceptivo espinal que puede ser bloqueado por la inyección intratecal de antagonistas α -adrenérgicos (Arbaiza D, 2005).

Neuronas "on" y "off"

La RRVMB desempeña un papel concluyente como el último punto de convergencia para las influencias endógenas, que regulan (ya sean inhibiendo o facilitando) la transmisión nociceptiva a nivel espinal y trigeminal. Esta región, no se limita a ser simplemente un centro de inhibición; más bien, asume un papel destacado, albergando tres tipos de neuronas distintas: las "on", las "off" y las "neutras". Las neuronas "on" son activadas por estímulos nocivos y facilitan la transmisión nociceptiva, mientras que las neuronas "off" son inhibidas por estos estímulos y ejercen una función inhibitoria sobre la transmisión. Sin la participación de este sistema, la transmisión nociceptiva no sería posible. Las neuronas "neutras", en cambio, exhiben respuestas variables o nulas frente a los estímulos nocivos. Un porcentaje significativo de estas neuronas se proyecta a las láminas I, II y V del APME. La estimulación eléctrica de la SGPA excita tanto las neuronas "on" como las "off", mientras que la morfina, por otro lado, tiene un efecto dual al excitar las neuronas "off" e inhibir las "on". Además, las neuronas "on" pueden ser inhibidas por la morfina a través de su acción en la SGPA. Por el contrario, durante la abstinencia de opioides se observa un aumento en la actividad de las neuronas "on" (Arbaiza D, 2005).

Las células "off" muestran una extensa ramificación dentro de la región, estableciendo conexiones excitatorias con otras células "off" y, a su vez, conexiones inhibitorias para células "on". Aunque las células "on" no actúan directamente sobre las neuronas espino-talámicas, su influencia facilitadora en la transmisión nociceptiva es evidente. Esta facilitación puede lograrse mediante la inhibición de interneuronas inhibitorias espinales. Las células "on", son directamente inhibidas por células opioides, presentes en el tronco cerebral, lo que desinhibe a las células "off". Asimismo, algunas células "on" son de naturaleza GABAérgica, lo que significa que al activarse provocan la inhibición de las células "off" (Arbaiza D, 2005).

Estos tres tipos de neuronas también se encuentran en la SGPA y el ADLTPM, lo que sugiere un mecanismo anti-nociceptivo opioide común en estas regiones. Además, cada tipo de neurona se conecta con otras del mismo tipo, lo que indica que cada clase fisiológica funciona como una unidad global, más que como un control topográfico específico del dolor.(Arbaiza D, 2005).

Balance entre inhibidores y facilitadores

El equilibrio entre la inhibición y la facilitación no funciona como un fenómeno de encendido y apagado, sino como un mecanismo que puede ser tónico o provocado. En otras palabras, es el equilibrio entre los mecanismos inhibitorios y facilitadores lo que contribuye a que una persona perciba un estímulo (por ejemplo, un pinchazo) como normal o doloroso. Es probable que el mismo estímulo nociceptivo se experimente de manera similar, siempre y cuando el contexto y la percepción de la situación, sean los mismos (Hoegh & Bannister, 2024a).

A nivel celular, los fundamentos mecanicistas de la inhibición y la facilitación son muy complejos. Los neurotransmisores (por ejemplo, la noradrenalina) solían considerarse como un sustituto de la inhibición de la transmisión espinal. Sin embargo, ahora sabemos que la neurotransmisión está determinada por el subtipo de receptor (por ejemplo, el receptor adrenérgico α_2) y la ubicación del receptor (por ejemplo, en neuronas periféricas o centrales). Finalmente, parece que el estado de enfermedad puede cambiar el equilibrio: por ejemplo, el receptor 5HT₇ puede aumentar su expresión en la médula espinal en roedores con lesiones nerviosas. Las lesiones en los nervios pueden alterar la respuesta a la serotonina, es decir, aumentar los receptores pronociceptivos. Como tal, etiquetar la acción de un neurotransmisor como "inhibitoria" o "facilitadora" es engañoso. En cambio, es importante comprender que la ubicación y el tipo de receptor activado afectan, si se observa un efecto inhibitorio o facilitador (Hoegh & Bannister, 2024a).

Pronocicepción (facilitación)

La facilitación del dolor (pronocicepción) se lleva a cabo a través del bulbo raquídeo, donde el núcleo reticular dorsal ejerce efecto pronociceptivo. La estimulación induce hiperalgesia en el dolor agudo, mientras que la lesión produce analgesia tanto en el dolor agudo como en el sostenido. Este núcleo proyecta hacia áreas extensas del cerebro, dirigidas a regiones asociadas con aspectos motivacionales-afectivos y comportamientos motores asociados al dolor. Se ha sugerido que ciertas condiciones de dolor crónico podrían estar relacionadas con un desequilibrio entre procesos pronociceptivos y antinociceptivos (Elam et al., n.d.).

Modulación condicionada del dolor

La modulación endógena del dolor, se considera una característica crucial del sistema nociceptivo, que puede influir en la transición del dolor agudo al crónico. Para evaluar esta modulación, se utilizan paradigmas experimentales que reflejan complejos mecanismos inhibidores y facilitadores en el sistema nervioso. Tanto en el sistema nervioso periférico como en el central, diferentes neurotransmisores y receptores participan en este proceso. Además, factores cognitivos, afectivos y motivacionales (como las creencias y expectativas), pueden modular el dolor a nivel central. En la investigación, la eficacia de estas vías moduladoras se puede evaluar utilizando paradigmas como la modulación condicionada del dolor (CPM) y la analgesia compensada (OA) (Szikszay et al., 2023).

El paradigma de la modulación condicionada del dolor (CPM) ofrece una medida aproximada de la actividad en un tipo de circuito inhibitorio del dolor, el ya mencionado control inhibitorio difuso nocivo (DNIC) (Hoegh & Bannister, 2024b).

Mientras que el DNIC se mide en animales, el paradigma de CPM es un equivalente humano, no invasivo, que proporciona a los investigadores una respuesta cuantificable a un estímulo. Por ejemplo, los efectos de CPM pueden medirse antes o después del ejercicio para investigar los cambios inducidos por el ejercicio en el DPMS (Hoegh & Bannister, 2024b).

A diferencia del umbral de dolor a la presión (una cantidad cuantificable de presión que corresponde a la primera experiencia de dolor), la modulación condicionada al dolor (CPM) es una medida más compleja y dinámica que ofrece una respuesta neta cuantificable a 2 estímulos nocivos al mismo tiempo (Hoegh & Bannister, 2024b).

De manera resumida, el paradigma de CPM consiste, en un estímulo nocivo que hace que otro estímulo nocivo, se sienta menos doloroso (lo que se conoce como dolor que modula otro dolor). Aproximadamente el 80% de las personas sanas experimentan un efecto positivo de CPM, mientras que el otro 20%, puede no sentir ninguna diferencia o incluso experimentar más dolor (Hoegh & Bannister, 2024b).

La CPM evoca una respuesta bastante breve pero estable que se puede medir repetidamente. Al aplicar un paradigma de CPM, se evocan múltiples mecanismos moduladores (es decir, señales excitatorias e inhibitorias) y proporciona a los investigadores, la oportunidad de estudiar las diferencias en el DPMS entre personas con y sin dolor (Hoegh & Bannister, 2024b).

Ciertos grupos de pacientes, como aquellos con dolor lumbar y fibromialgia, muestran una menor probabilidad de experimentar un efecto positivo de CPM en comparación con individuos sin dolor. Sin embargo, hasta el momento, no se ha establecido un valor predictivo clínicamente relevante de CPM (Hoegh & Bannister, 2024b).

El efecto de CPM exhibe una variabilidad que parece ser mayor que la variabilidad de los factores típicamente controlados en la investigación, como la edad, el sexo y la intensidad del estímulo. Por lo tanto, por el momento, CPM no parece ser una herramienta adecuada para la práctica clínica. No obstante, los paradigmas de CPM pueden ser útiles en estudios clínicos para investigar si ciertos tratamientos comparten mecanismos de acción (Hoegh & Bannister, 2024b).

Evaluación del CPM

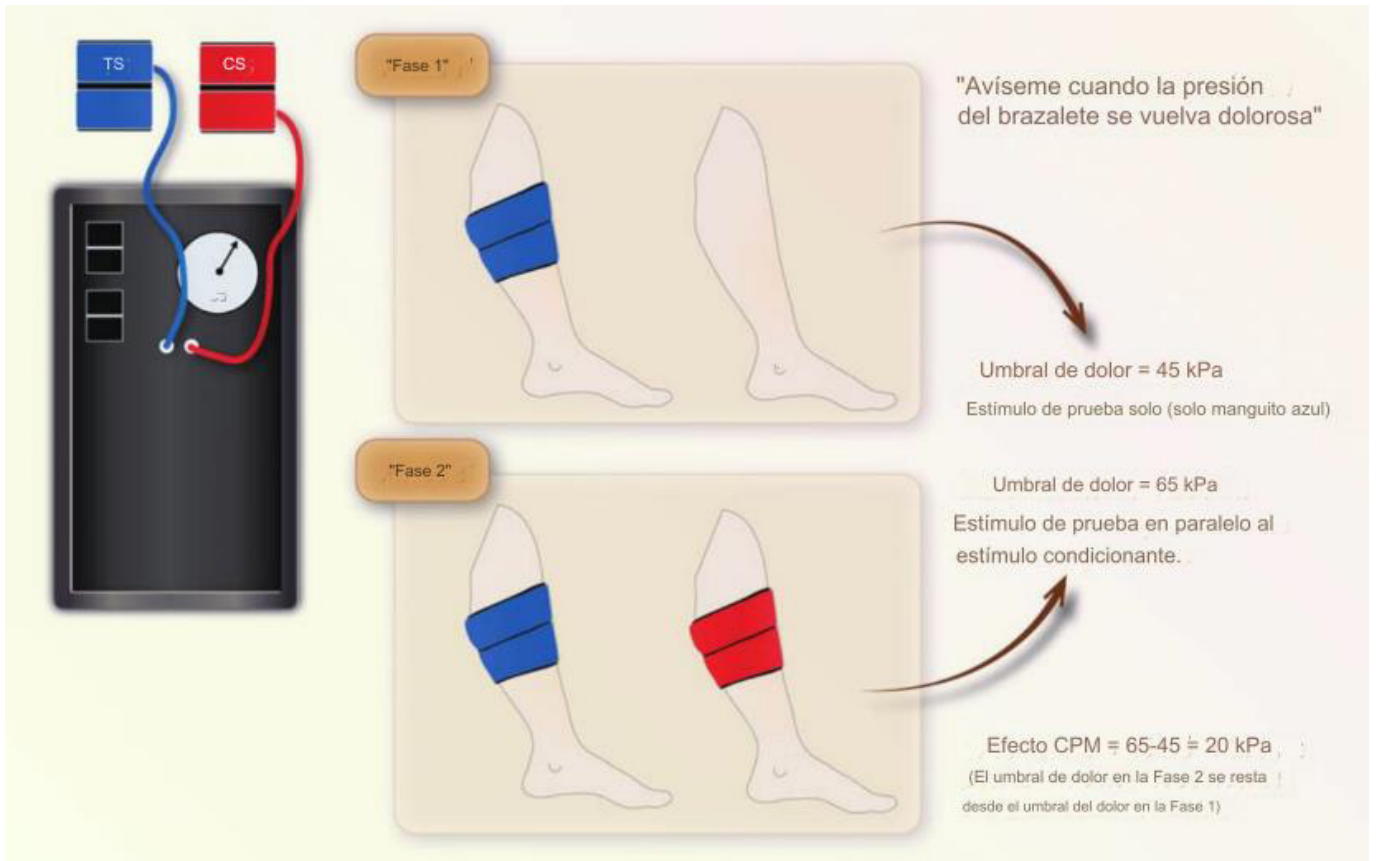
En la evaluación de la respuesta CPM, se emplean dos componentes de prueba denominados (a) el estímulo de prueba (EP) y (b) el estímulo condicionante (EC). El estímulo de prueba es aquel que se utiliza para calcular la respuesta CPM. El participante se expone a un EP (por sí solo) y a un EP concurrente (es decir, al mismo tiempo) o inmediatamente después de un EC. El EC es el estímulo que condiciona, es decir, que provoca el cambio. El efecto CPM, es el efecto del EC, y se calcula restando el EP condicionado del EP no condicionado. De esta manera, un efecto CPM positivo indica una mayor tolerancia al dolor durante el condicionamiento (Hoegh & Bannister, 2024b).

El paradigma CPM con manguito de presión tiene una excelente fiabilidad y puede minimizar el error y el sesgo del examinador, sin embargo, se requiere un equipo costoso. Para proyectos más pequeños, existen formas más económicas, algómetros portátiles de presión. Funcionan bien como el EP y pueden proporcionar una medida de

la intensidad de la presión (como el manguito azul en la Figura 6). El EC puede ser cualquier estímulo nocivo de larga duración (por ejemplo, agua fría) (Hoegh & Bannister, 2024b).

Figura 6

Modulación condicionada al dolor



Nota: Medición de la modulación condicionada al dolor. Tomado de Pain Science in Practice (p. 2) por (Hoegh & Bannister, 2024b) JOSPT 54 (3).

Sumación temporal del dolor

En la mayoría de los casos, un estímulo nocivo leve (por ejemplo, un pinchazo) provocará un dolor o irritación muy leve. Sin embargo, 10 pinchazos sucesivos, por encima de una tasa crítica (aproximadamente 1 segundo entre cada estímulo), provocarán una experiencia moderadamente más dolorosa, en la mayoría de las personas. Esto se conoce como el paradigma de la suma temporal del dolor (TSP), que se propone como una medida del fenómeno de sensibilización. Esto, demuestra que los humanos, se adaptan a estímulos nocivos repetidos a nivel sináptico (Hoegh & Bannister, 2024b).

Las Resonancias Magnéticas funcionales han permitido examinar las respuestas de las redes neuronales ante estos estímulos. Demostrando que regiones clave del cerebro, como la sustancia gris periacueductal (SGPA) y la corteza cingulada anterior, también juegan un papel en el TSP. Por lo tanto, es poco probable que el paradigma TSP refleje exclusivamente cambios espinales o sinápticos, más bien, el TSP está influenciado y/o evoca actividad en el DPMS. Si bien los cambios o diferencias en el TSP suelen considerarse un signo de sensibilización, no son independientes del DPMS (Hoegh & Bannister, 2024b).

El paradigma TSP proporciona una medida de los procesos facilitadores espinales y moduladores descendentes. No está claro si el paradigma TSP puede medir el efecto del tratamiento, predecir resultados o guiar las opciones de tratamiento. Curiosamente, un estudio encontró que todos los paradigmas (CPM, EIH, TSP y analgesia por compensación) parecen actuar en vías neurales diferentes, en lugar de las mismas. Dado que el cuerpo es un organismo altamente complejo, no es sorprendente que aplicar un paradigma para probar el DPMS no tenga la misma eficacia para cada persona (Hoegh & Bannister, 2024b).

Analgesia compensada (offset analgesia, OA)

Otro paradigma utilizado con frecuencia para cuantificar la modulación endógena al dolor es la analgesia compensada, que se define como una reducción grande y desproporcionada del dolor después de una pequeña disminución de la intensidad de un estímulo nocivo (Szikszay et al., 2023). Los mecanismos fisiológicos aún no se han comprendido completamente, pero, se ha demostrado que contribuyen mecanismos periféricos, espinales y supraespinales. Sin embargo, pocos procedimientos experimentales en el pasado modularon eficazmente el efecto de la OA (Szikszay et al., 2023).

Cuando se investiga la analgesia compensada, se administran tres estímulos de calor en la piel de los participantes. Todos los estímulos se perciben como dolorosos; el primero y el tercero tienen una misma intensidad (ejemplo: igual temperatura), pero el segundo estímulo es ligeramente más intenso (por ejemplo, 1°C más alto). A pesar de la mínima diferencia en la intensidad entre el segundo y el tercer estímulo, la mayoría de las personas sanas informan experimentar una reducción notable del dolor (Hoegh & Bannister, 2024b).

Analgesia inducida por estrés

Actualmente, con la vorágine con la que vive la sociedad, se ha reconocido ampliamente la importancia de la modulación del dolor por la emoción. En particular, el estrés y la ansiedad (dependiendo de su naturaleza, duración e intensidad), pueden ejercer influencias moduladoras potentes, pero complejas, reduciendo o exacerbando la percepción del dolor. La exposición al estrés agudo o crónico puede aumentar la respuesta al dolor en condiciones experimentales y exacerbar los trastornos clínicos del dolor. Existe evidencia de que la exposición al estrés crónico o repetido puede producir cambios neurobiológicos desadaptativos en las vías asociadas con el procesamiento del dolor, lo que resulta en hiperalgesia inducida por estrés (SIH) (Jennings et al., 2014).

La analgesia inducida por estrés consiste en estresores cognitivos y/o sociales (por ejemplo, cálculos limitados por tiempo o hablar en público). El término técnico para los paradigmas que no utilizan estímulos sensoriales es: controles de arriba hacia abajo (*top-down*). En lugar de estímulos en la piel, a un individuo se le presenta un estímulo que genera estrés (es decir, el estímulo es procesado por el sistema nervioso central a través de la vista (ojos), el oído (oídos), el olfato (nariz) o el gusto (boca) para desencadenar el DPMS). La analgesia relacionada con el estrés puede depender de cannabinoides, opioides y/o dopamina, pero todavía se sabe muy poco, y como sucede con todos los procesos de modulación, es probable que exista una superposición de circuitos. Paradigmas muy similares a los utilizados para estudiar la analgesia inducida por el estrés, también pueden conducir a hiperalgesia o respuestas pronociceptivas, lo que indica que el dolor y los comportamientos relacionados con el dolor no se miden completamente mediante un solo paradigma (Hoegh & Bannister, 2024b).

Analgesia placebo

La analgesia placebo es una reducción del dolor que se puede atribuir al contexto del tratamiento. Parece estar relacionada con una vía que implica mecanismos opioides en el asta posterior de la médula espinal. Además, se cree que varias áreas corticales y subcorticales están involucradas en este proceso. Los primeros estudios sobre la analgesia placebo se centraron en áreas que hemos mencionado en el apartado de modulación descendente del dolor, como son la región rostro ventromedial (RRVM) y el núcleo del rafe magnus, que reciben información de la SGPA del mesencéfalo. Es probable que muchos otros núcleos del sistema nervioso central también estén implicados en la analgesia placebo (Hoegh & Bannister, 2024b).

La investigación sobre la analgesia placebo utiliza una variedad de paradigmas diferentes, que incluyen manipulaciones cognitivas (por ejemplo, decir a los participantes que están siendo expuestos a un analgésico nuevo y muy potente, cuando en realidad no lo están recibiendo). La analgesia placebo es un efecto confiable en una variedad de métodos diferentes, y la sugestión verbal combinada con el condicionamiento parece potenciar los efectos. Los efectos del CPM también pueden ser modulados por la sugestión verbal y el condicionamiento (experiencia previa), y al igual que la analgesia placebo, aplicar un paradigma de CPM puede aliviar el dolor. Sin embargo, los circuitos que sustentan la analgesia placebo y la respuesta a un paradigma de CPM, son diferentes. Esta paradoja podría indicar que el cuerpo tiene muchas herramientas para actuar cuando se trata de responder de manera inhibitoria a estímulos nocivos (Hoegh & Bannister, 2024b).

Neuroquímica de los Centros Moduladores

Los receptores opioides (μ , δ , κ) se encuentran distribuidos en diversas áreas del sistema nervioso central, como las áreas neocorticales, la corteza insular anterior, la amígdala, el hipotálamo, la SGPA, el ADLTPM y la RRVMB (Arbaiza D, 2005).

Existen hasta cinco familias de péptidos endógenos opioides: las encefalinas (leucina-encefalina y metionina-encefalina), la β -endorfina, la dinorfina, la endomorfina (endomorfina I y endomorfina II) y la nociceptina/nocistatina. Las neuronas que contienen β -endorfina en la región ventromedial del hipotálamo se proyectan hacia la SGPA y han sido asociadas con la producción de analgesia inducida por el estrés. La β -endorfina se encuentra en concentraciones significativas en diversas regiones, incluyendo la parte intermedia y la adenohipófisis, el hipotálamo, la SGPA, el SGPV, el núcleo amigdalino, el sistema límbico, el locus coeruleus y los núcleos mesencefálicos, así como en los núcleos del nervio craneal IX y X (Arbaiza D, 2005).

Las encefalinas tienen una amplia distribución en el sistema nervioso central y periférico, incluyendo la neurohipófisis, el núcleo amigdalino, el hipotálamo, la SGPA, el SGPV, el cuerpo estriado, la protuberancia y varios núcleos, como los reticulares laterales, ambiguo, del tracto solitario, trigeminal espinal, del nervio craneal VII y XII, así como en diversas capas del APME. Cabe destacar que la β -endorfina es aproximadamente 100 veces más potente que la encefalina (Arbaiza D, 2005).

Las encefalinas son un tipo de opiáceos endógenos que actúan sobre los receptores de opiáceos dentro del sistema nervioso. Las interneuronas que contienen encefalinas en el asta posterior establecen sinapsis axo-axónicas con terminales aferentes primarios. Cuando las encefalinas se unen a los receptores en la neurona objetivo, hiperpolarizan la neurona y reducen la liberación de neurotransmisores, inhibiendo así la transmisión de señales. Se cree que estas neuronas inhibitorias modulan la reactividad a las señales

de dolor entrantes, posiblemente mediante la activación de las terminales aferentes en los nociceptores, disminuyendo su efectividad sináptica (Elam et al., n.d.).

Como se mencionó anteriormente, las áreas clave del tronco cerebral involucradas en la regulación del dolor incluyen la región rostro ventromedial (RRVM), la sustancia gris periacueductal (SGPA) y los grupos de células noradrenérgicas A5, A6 (locus cerúleo) y A7. Además de las endorfinas, también existen otras sinapsis que contribuyen al sistema de supresión del dolor. La serotonina juega un papel fundamental en la producción de analgesia, lo que ha llevado a la efectividad de ciertos antidepresivos en el tratamiento de condiciones de dolor difíciles de tratar (Arbaiza D, 2005). El 20% de las neuronas de la región rostro ventromedial del bulbo (RRVM) son serotoninérgicas, y la mayoría de ellas forman parte del sistema de neuronas "neutras". Aunque su función exacta en el procesamiento del dolor aún no está completamente definida, existe una amplia evidencia que respalda su papel en la modulación descendente del dolor. Se ha observado que la estimulación eléctrica de la RRVMB aumenta los niveles de serotonina en el líquido cefalorraquídeo, lo que conduce a una analgesia, un efecto que se ve reducido por antagonistas de la serotonina (Arbaiza D, 2005). Además, la aplicación directa de serotonina en áreas específicas del cerebro, como el APME, puede inhibir la transmisión de señales de dolor. También, se ha demostrado que la analgesia inducida por morfina en el cerebro puede ser parcialmente bloqueada por la administración de un antagonista no selectivo de la serotonina llamado metisergida (Adrian ED., 1947).

Otros neurotransmisores relevantes en la modulación del dolor son la norepinefrina (antinociceptiva a través de sus receptores α 2-adrenérgico) (Elam et al., n.d.) y la acetilcolina (a través de los receptores nicotínicos de la RRVMB). La inyección de agonistas nicotínicos en la RRVMB causa analgesia, debido a que sus receptores son predominantes en las neuronas serotoninérgicas (Adrian ED., 1947).

En contra parte, los agonistas de la Colecistocinina (CCK) ejercen su acción en el Sistema Nervioso Central (SNC) a través del receptor CCKB, generando efectos celulares opuestos a los producidos por los opioides. Esto incluye una reducción en la conductancia del potasio (K^+) y un aumento en la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se ha observado que tanto la CCK como la encefalina coexisten en terminales nerviosas en áreas como en la SGPA y la RRVMB. La administración de agonistas del receptor CCKB en la RRVMB bloquea el efecto analgésico de los opioides, tanto a nivel sistémico como en la SGPA. Por el contrario, los antagonistas del receptor CCKB potencian los efectos analgésicos de los opioides, como el DAMGO, en la SGPA. Estos hallazgos sugieren que la liberación endógena de CCK actúa como un antagonista funcional de la acción analgésica mediada por los opioides endógenos en los receptores μ de la RRVMB (Adrian ED., 1947).

Por otro lado, en el asta posterior de la médula espinal, la inhibición se lleva a cabo mediante varios neurotransmisores, como el ácido γ -aminobutírico (GABA) y la glicina, actuando el GABA tanto a nivel pre como postsináptico, y la glicina exclusivamente postsináptico (Elam et al., n.d.).

Expectativa, Atención y Aprendizaje

La expectativa y la atención son factores determinantes que pueden alterar la percepción de la intensidad del dolor; así como también, la información cognitiva, puede anular la modulación endógena del dolor. La catastrofización del dolor puede tener varios impactos en el mismo, como la desregulación del sistema endógeno opioide, la activación de procesos inflamatorios y varias otras respuestas fisiológicas, como la tensión muscular, el aumento de la presión sanguínea y el estrés cardiovascular.

También, se ha asociado con un aumento de la actividad en varias regiones corticales, principalmente aquellas asociadas con aspectos motivacionales-afectivos del dolor. Del mismo modo, las sugerencias hipnóticas pueden inducir sensaciones similares de dolor y respuestas cerebrales como si se hubiera aplicado estimulación física; así como también, presenciar el dolor en otros puede crear o intensificar una experiencia dolorosa (Elam et al., n.d.).

Por ello, las intervenciones cognitivo-conductuales, son terapéuticas importantes para el tratamiento del dolor. Las mejoras tras estas intervenciones, han quedado evidenciadas, por una reducción de la activación en regiones cerebrales involucradas en la modulación afectiva y cognitiva del dolor, un aumento de la actividad en regiones involucradas en el procesamiento sensorial y un mejor afrontamiento frente al dolor (Elam et al., n.d.).

Dolor lumbar (tipos y causas)

El dolor lumbar es un síntoma extremadamente común experimentado por personas de todas las edades. Un 70-80% de la población ha tenido dolor lumbar en algún momento de su vida. La prevalencia anual varía entre el 15-45%, con prevalencias puntuales del 30% (Muñoz-Gomez, 2003). El dolor lumbar es actualmente la principal causa de discapacidad en todo el mundo (Hartvigsen et al., 2018a). En 2015, la prevalencia global de dolor lumbar que limitó la actividad laboral fue del 7.3%, lo que implica que 540 millones de personas estaban afectadas (Hartvigsen et al., 2018). Los mayores aumentos en la discapacidad causada por la lumbalgia en las últimas décadas han ocurrido en países de ingresos bajos y medianos, incluidos Asia, África y el Medio Oriente, donde los sistemas de salud y sociales están mal equipados para hacer frente a esta creciente carga (Hartvigsen et al., 2018).

El dolor lumbar, en la mayoría de los casos, carece de una causa específica identificable, lo que lo cataloga como “no específico”. Esta condición se caracteriza por una serie de aspectos biopsicosociales que limitan la función, la participación social y la estabilidad financiera individual. Su impacto económico se extiende a través de múltiples sectores, incrementando los costos tanto en los sistemas de atención médica como en los de apoyo social. (Hartvigsen et al., 2018).

El dolor lumbar se presenta como un síntoma y no como una enfermedad en sí misma, pudiendo derivar de diversas alteraciones o enfermedades, ya sean conocidas o desconocidas. Se caracteriza por su localización, ubicada entre los márgenes inferiores de las costillas y los pliegues de las nalgas. En algunos casos, se acompaña de dolor en una o ambas piernas, y algunas personas con dolor lumbar experimentan síntomas neurológicos asociados en las extremidades inferiores (Hartvigsen et al., 2018).

En la mayoría de los casos de dolor lumbar, no se puede identificar una fuente nociceptiva específica, por lo que los afectados suelen ser clasificados como “dolor lumbar no específico”. Aunque existen algunas causas graves de dolor lumbar persistente, como malignidades, fracturas vertebrales, infecciones o trastornos inflamatorios como la espondiloartritis axial, que requieren identificación y manejo específico dirigido a la causa, estas representan una proporción muy pequeña de los casos (Hartvigsen et al., 2018). Dentro de las distintas etiologías “específicas” de dolor lumbar, la hernia de disco es la mayor causa de morbilidad que presentan los pacientes que reciben los cirujanos especializados en columna (Neyra et al., 2015).

Las personas con dolor lumbar, suelen experimentar dolor simultáneo en otras áreas del cuerpo, así como también problemas de aptitud física y mental más generales, en

comparación con aquellas que no presentan dolor lumbar. Por lo tanto, muchas personas que viven con dolor lumbar experimentan una variedad de problemas en los cuales los factores psicológicos, sociales y biológicos, así como las comorbilidades y los mecanismos de procesamiento del dolor, influyen tanto en la experiencia del dolor como en la discapacidad asociada (Hartvigsen et al., 2018).

Causas del dolor lumbar

Aunque las pruebas clínicas no pueden identificar con precisión la fuente del tejido en la mayoría de los casos de dolor lumbar, varias estructuras están inervadas y se ha demostrado que cuando se estimulan, producen dolor (Hartvigsen et al., 2018).

Es importante recalcar que muchos hallazgos de imágenes (radiografías, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas) identificados en personas con dolor lumbar, también son comunes en personas sin dicho dolor (Hartvigsen et al., 2018)., por lo que la importancia del uso de imágenes para el diagnóstico, es motivo de debate. Sin embargo, al menos en personas menores de 50 años, algunas anormalidades en la resonancia magnética son más comunes en aquellos con dolor lumbar que en aquellos sin él. Una revisión sistemática encontró que, hallazgos en la Resonancia Magnética como cambios Modic tipo 1, protrusión discal, extrusión discal y espondilólisis, tenían una fuerte asociación con el dolor lumbar (Hartvigsen et al., 2018). Sin embargo, la evidencia es insuficiente para determinar si los hallazgos en la resonancia magnética pueden predecir el inicio, futuro o el curso del dolor lumbar personas. Es importante destacar que no existe evidencia de que las imágenes mejoren los resultados del paciente y las pautas recomiendan consistentemente no utilizar rutinariamente imágenes para personas con dolor lumbar (Hartvigsen et al., 2018).

Dolor lumbar específico

Dentro de las posibles causas del dolor lumbar que podrían requerir tratamiento específico, incluyen fracturas vertebrales, trastornos inflamatorios (por ejemplo, espondiloartritis axial), malignidad, infecciones y causas intraabdominales. Un estudio de 1172 casos de episodios agudos (<2 semanas) de dolor lumbar, en atención primaria en Australia, encontró causas específicas de dolor lumbar en solamente el 0,9% de los participantes; siendo la fractura la más común (ocho de los 11 casos), seguida de los trastornos inflamatorios (dos de los 11 casos). Otro estudio realizado en Uganda que analizó 204 pacientes remitidos a una clínica ortopédica hospitalaria con queja principal de dolor lumbar, mostró que el 4% de los pacientes tenían anormalidades espinales graves debido a la tuberculosis, el 3,5% tenía fracturas por compresión vertebral, el 1% brucelosis, y el 1% tenía malignidad. (Hartvigsen et al., 2018).

Los llamados "signos de alarma" son antecedentes clínicos o hallazgos clínicos que se cree que aumentan el riesgo de una enfermedad grave; sin embargo, el 80% de las personas con dolor lumbar agudo tienen al menos un indicador de alarma, a pesar de que menos del 1% tienen un trastorno grave. Casi todos los signos de alarma individuales recomendados no son informativos y no cambian sustancialmente las probabilidades posteriores a la prueba de una anomalía grave. La especificidad muy baja de la mayoría de los indicadores de alarma contribuye a derivaciones innecesarias a especialistas y a la realización de estudios de imagen. Sin embargo, los terapeutas, necesitan reconocer si el cuadro clínico, podría indicar una causa grave de dolor que necesita derivación urgente. La guía estadounidense para la realización de imágenes aconseja posponer la realización de estudios de imagen mientras se realiza el tratamiento, cuando hay factores de riesgo débiles para el cáncer o la espondiloartritis axial (Hartvigsen et al., 2018).

Clasificación del dolor lumbar

Teniendo en cuenta la dificultad que se presenta para identificar una fuente específica causante del dolor lumbar, surge la necesidad de clasificarlo basado en los mecanismos fisiopatológicos del dolor.

Por esto mismo, al dolor lumbar se lo puede clasificar (de acuerdo a sus características fenotípicas de dolor) en *nociceptivo*, *neuropático* y *nociplástico*:

Dolor nociceptivo

Dolor lumbar con fenotipo predominantemente *nociceptivo* es aquel que surge de un daño real o amenazado al tejido no neural y se debe a la activación de los nociceptores (IASP, n.d.-a). Por lo tanto, este dolor que se produce por la activación de los nociceptores, aunque se procesa en el sistema nervioso central, tiene características de ser localizado, agudo y proporcional al estímulo y presenta un tiempo de evolución esperado; como un dolor facetario, miofascial, o de causa específica inflamatoria (espondiloartritis, fracturas vertebrales, etc.) (Nijs et al., 2015).

Dolor neuropático

El fenotipo de dolor neuropático es aquel causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial (IASP, n.d.-a), como aquel que se produce por la compresión de una raíz nerviosa provocada por una hernia de disco lumbar. Este dolor tiene una distribución neuroanatómicamente plausible y puede presentar síntomas neurológicos positivos y/o negativos (Nijs et al., 2015).

Los síntomas neurológicos asociados con el dolor lumbar neuropático

Dolor radicular y radiculopatía

El dolor radicular ocurre cuando hay compromiso de la raíz nerviosa; vulgarmente denominado ciática. El término ciática, debe evitarse, se utiliza de manera inconsistente por parte de la población general, para diferentes tipos de dolor en las piernas o la espalda.

El diagnóstico del dolor radicular se basa en hallazgos clínicos, incluyendo, aparición de dolor con distribución en dermatomas en las piernas, dolor en las piernas de mayor intensidad que en la espalda, empeoramiento del dolor durante maniobras de Valsalva (como la tos, el estornudo o el esfuerzo), y la prueba de elevación de la pierna recta (Nijs et al., 2015).

La radiculopatía se caracteriza por la presencia de debilidad, pérdida de la sensibilidad (hipoestesia o anestesia) o pérdida de reflejos (hiporreflexia o arreflexia) asociados con una raíz nerviosa específica, o una combinación de estos, y puede coexistir con dolor radicular. Se sabe que las personas con dolor lumbar y dolor radicular o radiculopatía tienen una mayor limitación de las actividades de la vida diaria y peores resultados en comparación con aquellas con dolor lumbar solamente (Nijs et al., 2015).

La hernia discal en conjunto con la inflamación local, es la causa más común de dolor radicular y radiculopatía. Sin embargo, las hernias discales son un hallazgo frecuente de las imágenes de RMN en la población asintomática, y a menudo se resuelven o desaparecen con el tiempo independientemente de la resolución del dolor (Nijs et al., 2015).

Raíz nerviosa: presión mecánica e irritación química

El nervio raquídeo puede sufrir lesión y generar dolor radicular y/o radiculopatía por dos mecanismos, que generalmente ocurren simultáneos. El primero de ellos es la presión mecánica que sufre la raíz nerviosa en su trayecto, ya sea por una hernia discal,

protrusión discal, crecimiento óseo, engrosamiento ligamentario, etc. Esta presión que recibe la raíz nerviosa provoca isquemia en los vasos sanguíneos que irrigan la raíz nerviosa, generando congestión venosa y lesión del tejido nervioso (Jesson, 2021).

Por otro lado, el segundo mecanismo es la irritación química de la raíz nerviosa, provocada, en la mayoría de los casos, por el material del disco. El material discal, irrita químicamente la raíz nerviosa por dos razones: primero porque contiene sustancias proinflamatorias que son derramadas sobre el tejido neural cuando el disco se rompe; segundo, el material discal es ajeno al sistema inmune, lo que ocasiona una respuesta autoinmune inflamatoria cuando el material discal es liberado hacia la raíz nerviosa (Jesson, 2021).

Además, hay otras estructuras circundantes que pueden provocar irritación química en una raíz nerviosa, como, por ejemplo, los productos inflamatorios de las articulaciones facetarias, que pueden extenderse a la raíz; tumores malignos, que liberan productos proinflamatorios. En otras ocasiones, la propia presión mecánica puede dañar el nervio, causando una inflamación e irritación química. Por lo que la presión mecánica y la irritación química, rara vez ocurren de forma aislada, en la mayoría de los casos son causa u ocurren de manera simultánea en la afectación de la raíz nerviosa, provocando un dolor neuropático o síntomas de radiculopatía (Jesson, 2021).

Canal estrecho lumbar

Otra alteración relevante de mencionar relacionada con el dolor lumbar, es el canal estrecho lumbar. Este, se caracteriza clínicamente por dolor u otra molestia al caminar o estar de pie durante períodos prolongados, que se irradia hacia una o ambas extremidades inferiores y típicamente se alivia con el reposo o la flexión lumbar (claudicación neurogénica). Por lo general, es causada por el estrechamiento del canal espinal o los forámenes debido a una combinación de cambios degenerativos como la osteoartritis facetaria, la hipertrofia del ligamento amarillo y las hernias discales. Existe un consenso de expertos en que el diagnóstico del síndrome clínico de estenosis espinal lumbar requiere tanto de la presencia de síntomas y signos característicos, como la confirmación mediante imágenes del estrechamiento del canal vertebral lumbar o los forámenes. Se cree que los síntomas de la estenosis espinal lumbar resultan de la congestión venosa o la isquemia de las raíces nerviosas en la cola de caballo, debidos a la compresión (Nijs et al., 2015).

Dolor nociplástico y factores biopsicosociales

Tal y como se ha mencionado, el dolor nociplástico surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o amenazado que cause la activación de nociceptores periféricos, o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor (Nijs et al., 2023).

Este fenotipo de dolor, presentan predominantemente mecanismos de sensibilización central. Sin embargo, el dolor nociplástico, no es sinónimo de sensibilización central, ya que, este último, es un concepto meramente neurofisiológico. La sensibilización central, detallada anteriormente, es un aumento de la actividad sináptica y fortalecimiento de la transmisión sináptica en las neuronas somatosensoriales del asta posterior de la médula espinal como consecuencia de un estímulo nocivo periférico mantenido en el tiempo, es decir, un daño tisular o del nervio. La sensibilización central provoca una respuesta progresiva y amplificada que, en ocasiones, no presenta correlación con la intensidad del estímulo doloroso. Clínicamente, estos fenómenos se manifiestan como una hipersensibilidad a estímulos dolorosos (hiperalgesia) y como hipersensibilidad a estímulos no dolorosos (alodinia) (Alcántara Montero & Ibor Vidal, 2019). La

sensibilización central, es un factor importante en los dolores nociplásticos, pero no es el único factor que explica este tipo de dolor, ya que existen mecanismos biopsicosociales relacionados (Hoegh, 2023). Además, la sensibilización central puede estar presente, en grado variable, en otros fenotipos de dolor, aunque es más predominante en el dolor nociplástico (Hoegh, 2023).

Por otro lado, los pacientes con dolor nociplástico, presentan factores psicosociales que desencadenan y/o mantienen el dolor. Estos pacientes presentan comorbilidades relevantes como insomnio, obesidad, alteración en los factores del estilo de vida como el estrés, sedentarismo, dieta poco saludable, etc. (Nijs et al., 2021).

En las últimas décadas, el modelo biopsicosocial ha ido ganando lugar por sobre el enfoque biomédico. Donde el primero, se ha utilizado como un marco para comprender la complejidad de la discapacidad causada por el dolor crónico (en este caso, específicamente del dolor lumbar). Sabemos que numerosos factores como los biofísicos psicológicos, sociales y genéticos, pueden contribuir al dolor lumbar (Hartvigsen et al., 2018).

Los factores psicológicos, erróneamente suelen investigarse por separado, pero existe una considerable superposición de constructos como la depresión, la ansiedad, la catastrofización (es decir, una creencia irracional de que algo es mucho peor de lo que realmente es) y la autoeficacia (es decir, la creencia en la capacidad de influir en los eventos que afectan la vida de uno), con el dolor. La presencia de estos factores en personas que presentan dolor lumbar se asocia con un mayor riesgo de desarrollar discapacidad, aunque los mecanismos, aun no se comprenden completamente (Hartvigsen et al., 2018). Por ejemplo, en un estudio de cohorte del Reino Unido con 531 participantes, la angustia relacionada con el dolor explicó el 15% y el 28% de la variabilidad en el dolor y la discapacidad, respectivamente. Está bien descrito, como el modelo de evitación por miedo del dolor crónico (incluido el dolor lumbar), que se describe cómo el miedo al dolor o kinesiofobia, lleva a la evitación de actividades y, por lo tanto, a la discapacidad (Hartvigsen et al., 2018).

Este modelo se ha expandido recientemente para identificar la influencia de los procesos de aprendizaje mal adaptativos y creencias negativas que afectan a la percepción del dolor. Se sugiere que las cogniciones sobre el dolor, tienen un papel central en el desarrollo y mantenimiento de la discapacidad, y en muchos casos, más que el dolor en sí mismo. Una revisión sistemática, que incluyó 12 estudios de mediación, identificó la autoeficacia, la angustia psicológica y el miedo como factores intermedios que explican parte de la vía entre tener dolor de cuello o espalda y desarrollar discapacidad. La importancia potencial de la autoeficacia está respaldada por una revisión sistemática (83 estudios; 15616 participantes) de condiciones de dolor crónico (23 estudios de dolor lumbar) que encontró que la autoeficacia estaba consistentemente asociada con la discapacidad, la angustia afectiva y la gravedad del dolor. Por lo tanto, algunos tratamientos para el dolor crónico han cambiado su enfoque, de aliviar directamente el dolor, a cambiar creencias y comportamientos maladaptativos (Hartvigsen et al., 2018).

Además, los factores sociales y culturales son también determinantes importantes en el dolor lumbar crónico, afectando de manera desproporcionada a personas con bajos ingresos y educación limitada. Un estudio en el Reino Unido con 2533 personas encontró que el estatus socioeconómico a lo largo de la vida predecía la discapacidad de cualquier condición de dolor en la vejez (independientemente de las condiciones concomitantes, indicadores psicológicos e índice de masa corporal; OR 2.04 (95% CI 1.55–2.68). Datos transversales de EE. UU. (Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud

2009–10, 5103 personas) encontraron que aquellos con dolor lumbar persistente eran más propensos a tener menos educación secundaria (2·27, 1·53–3·38) y un ingreso anual del hogar de menos de US\$20000 (2·29, 1·46–3·58). Los mecanismos sugeridos entre la relación del efecto de la educación, con el dolor de espalda, incluyen exposiciones ambientales y del estilo de vida, en grupos con niveles socioeconómicos más bajos, menor alfabetización en salud y la falta de acceso o la falta de orientación adecuada hacia la atención médica. Además, estar en ocupaciones rutinarias y manuales, y tener cargas de trabajo físicas aumentadas, se asocia con dolor lumbar discapacitante (Hartvigsen et al., 2018).

El procesamiento y la modulación central del dolor, como ya hemos visto, son complejos y abarcan todo el sistema nervioso. La médula espinal y los centros supraespinales, modulan la entrada nociceptiva de forma dinámica, dependiendo de diversos factores, tales como el estímulo nociceptivo, el contexto, la cognición y la emoción. Esto explica por qué la misma entrada nociceptiva puede producir diferentes respuestas cerebrales en el mismo paciente. Un análisis sistemático (27 estudios, 1037 participantes) encontró evidencia moderada de que los pacientes con dolor lumbar crónico se asocian con diferencias estructurales y funcionales en áreas del cerebro relacionadas con el dolor (Hartvigsen et al., 2018).

Sueño

Existen múltiples evidencias en los últimos años que demuestra la relación bidireccional entre las alteraciones del sueño y las percepciones de dolor, donde las alteraciones del sueño pueden predisponer a la cronificación del mismo (Affleck et al., 1996).

Como veremos, existen interacciones complejas entre el sueño y el dolor, por lo que las intervenciones que actúen de forma coordinada en la regulación de ambos, pueden resultar de gran interés en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, en pacientes con dolor crónico, las observaciones sugieren que una noche de mal sueño va seguida de un aumento del dolor durante el día, y un día con mayor dolor, es seguido de una noche de peor sueño. (Affleck et al., 1996). Por lo tanto, se describirá primero la fisiología del sueño, para luego abordar la relación entre el mismo y el dolor.

Fisiología del sueño

La vigilia y el sueño experimentan ciclos aproximadamente cada 24 horas, conocidos como ritmo circadiano. Dentro del sueño, las fases NREM y REM también siguen ciclos, pero con una periodicidad ultradiana, es decir, con una duración inferior a las 24 horas. En adultos jóvenes, aproximadamente el 75% de la noche está compuesto por sueño NREM y el 25% restante por sueño REM. Sin embargo, con el envejecimiento, y de manera paralela a la pérdida de neuronas en el Sistema Nervioso Central, los patrones de sueño experimentan cambios significativos: disminuye considerablemente el sueño de ondas lentas, aumentan los despertares nocturnos y las siestas diurnas (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

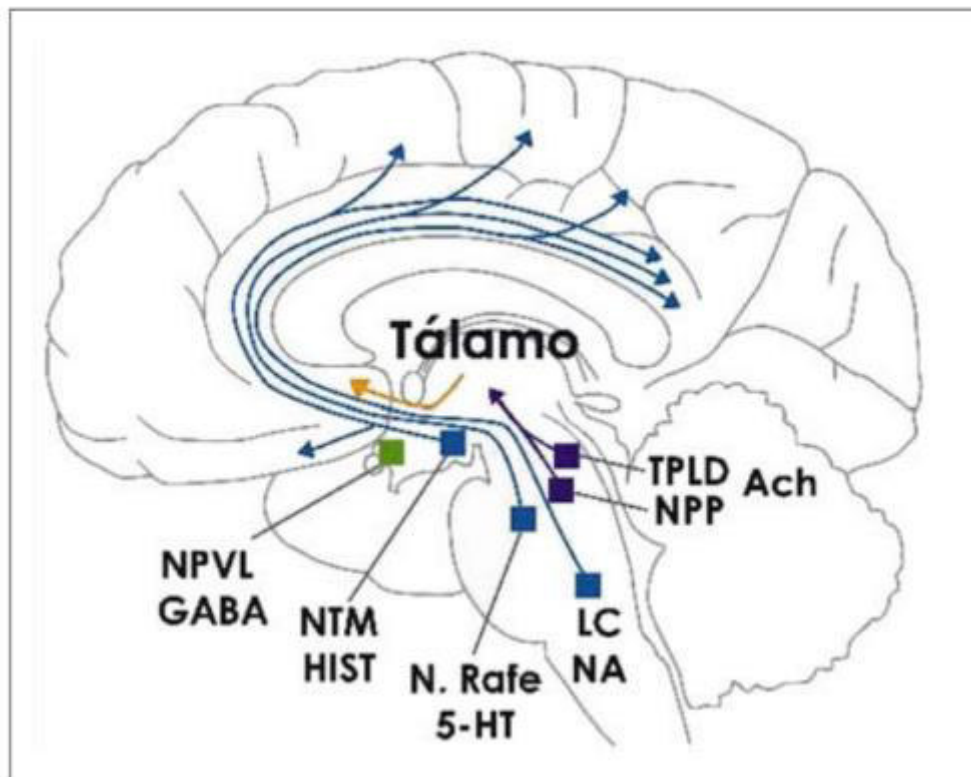
Los sistemas neuronales responsables de regular la alternancia entre vigilia y sueño se encuentran en la formación reticular del tronco encefálico (TE), el hipotálamo y el cerebro basal, con núcleos de relevancia en el tálamo y la corteza cerebral como órgano final. La vigilia está bajo el control del sistema de alerta, el cual se origina en varios núcleos de la formación reticular: el locus coeruleus (LC), que alberga neuronas noradrenérgicas; el núcleo pedúnculo-pontino (NPP) y el tegmento pontino laterodorsal (TPLD), que principalmente contienen neuronas colinérgicas; y los núcleos del rafe (NR), que contienen neuronas serotoninérgicas (Figura 7). Estos núcleos mantienen una actividad continua durante la vigilia, la cual es reforzada por las entradas sensoriales

(Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008). Este sistema opera a través de dos circuitos principales:

- Uno de estos circuitos tiene su origen en los núcleos colinérgicos, como el núcleo pedunculopontino (NPP) y el tegmento pontino laterodorsal (TPLD), y se dirige hacia diversos núcleos talámicos no específicos. Desde allí, se despliega el sistema difuso de proyección tálamo-cortical, encargado de transmitir toda la información sensorial hacia la corteza cerebral (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).
- El otro circuito, surge de los núcleos catecolaminérgicos, como el locus coeruleus (LC), y serotoninérgicos, como los núcleos del rafe (NR). Este recorrido atraviesa la sustancia gris periacueductal (SGPA) y pasa por el hipotálamo lateral. En esta etapa, se unen proyecciones histaminérgicas del hipotálamo posterior, específicamente de los núcleos tuberomamilar, así como proyecciones desde las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral. Todas estas vías, junto con el circuito mencionado anteriormente, convergen en la corteza de ambos hemisferios cerebrales (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Figura 7

Sistemas neuronales de mantenimiento de la vigilia



Nota: 5-HT: serotonina; Ach: acetilcolina; GABA: ácido gama-aminobutírico; HIST: histamina; LC: locus coeruleus; NA: noradrenalina; NPP: núcleo pedunculopontino; NPVL; núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo; N. Rafe: núcleo del rafe; NTM: núcleo tuberomamilar del hipotálamo; TPLD: tegmento pontino laterodorsal. Tomado de Bases anatómicas y químicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño (p. 316) por Caminero-Rodríguez & Pareja, (2008) Rev. Neurol (6).

Tanto el hipotálamo posterior, como todos los núcleos mencionados en la formación reticular del tronco encefálico (TE), se encuentran altamente activos durante la vigilia. Sin embargo, como hemos visto, también están implicados en circuitos neurales relacionado con el control del dolor (hipotálamo posterior, núcleos catecolaminérgicos y serotoninérgicos, SGPA). Esto sugiere una conexión entre los sistemas involucrados en los mecanismos fisiológicos del sueño y aquellos relacionados con el control del dolor (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Durante la transición de la vigilia al sueño NREM, la actividad neuronal disminuye en la mayoría de las partes del neuroeje. Este cambio es impulsado por señales homeostáticas y circadianas provenientes del hipotálamo, que inhiben la acción estimulante hacia la corteza proveniente de los núcleos intralaminares talámicos. Esto, significa que la actividad en las proyecciones tálamo-corticales se detiene. El inicio del sueño se caracteriza por la inhibición de las células hipotalámicas histaminérgicas, la activación del hipotálamo anterior (inductor del sueño) y la reducción de la actividad tálamo-cortical (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Durante el sueño REM, la mediación ocurre a través de la interacción entre grupos neuronales colinérgicos en el tegmento pontino lateraldorsal (TPLD) y neuronales monoaminérgicos (noradrenérgicos, LC) y serotoninérgicos (NR) ubicados en el puente y el cerebro basal. Se ha observado la presencia de células REM-on en los núcleos colinérgicos y células REM-off en los núcleos monoaminérgicos (LC y NR). Durante esta fase, la excitabilidad cerebral alcanza niveles comparables a los de la vigilia: las neuronas colinérgicas del TPLD, así como las que proyectan al tálamo y desde él, muestran una alta actividad. Sin embargo, las neuronas noradrenérgicas (LC y otras), serotoninérgicas (NR), y el circuito hipotalámico del sistema talamocortical se encuentran inactivadas, a diferencia de su estado durante la vigilia (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Por lo tanto, en el sueño REM, los núcleos colinérgicos, especialmente los del TPLD en la unión pontomesencefálica, están principalmente implicados en muchas de las variables fisiológicas características de esta fase. Durante el sueño REM, estas neuronas aumentan su frecuencia de disparo. Por otro lado, los grupos neuronales serotoninérgicos descargan con rapidez durante la vigilia, disminuyen su actividad durante la fase NREM del sueño y se mantienen inactivos durante el REM. Al finalizar el período de sueño REM, las neuronas del rafe dorsal retoman su actividad de disparo (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Hipotálamo

Distintas áreas hipotalámicas están implicadas en los mecanismos de control del ciclo vigilia-sueño y del dolor, y existe un entrecruzamiento en este nivel (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

El hipotálamo anterior está formado por el núcleo preóptico, que promueve sueño, y el núcleo supraquiasmático (NSQ). Las neuronas del hipotálamo anterior generan ritmos intrínsecos y los ajustan según estímulos ambientales externos. Este núcleo tiene una parte receptora, que recibe información, y una parte efectora, que envía señales a los centros interactivos a través de circuitos neurales y posiblemente humorales. La melatonina es la principal hormona implicada en estas actividades cíclicas y también ejerce un papel en el control del dolor, como se detallará más adelante (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Las aferencias se dividen en fóticas y no fóticas. Las aferencias fóticas provienen de los fotorreceptores retinianos. El NSQ recibe información sobre los niveles de luz ambiental a través de una vía directa (tracto retinohipotalámico) y una vía indirecta (tracto geniculohipotalámico). Otras aferencias provienen de diversos núcleos del TE y del cerebro basal; como colinérgicas, serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas. Es relevante mencionar la conexión recíproca entre el NSQ y la SGPA, así como entre el NSQ y los NR, estableciendo una unión funcional con el sistema de control antinociceptivo. Por ejemplo, se han identificado terminales serotoninérgicas provenientes del núcleo dorsal del rafe que forman un denso plexo en el NSQ (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Las eferencias del NSQ muestran tasas de descarga elevadas durante el día, cuando los niveles de luz ambiental son altos. Las principales proyecciones se dirigen hacia otros núcleos hipotalámicos, núcleos del TE, núcleos talámicos y, en el mismo lado, hacia el funículo lateral de la médula espinal cervical, específicamente hacia los cuerpos neuronales del núcleo intermedio lateral (que contienen fibras simpáticas preganglionares) (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Dentro las proyecciones de los núcleos hipotalámicos, se extienden eferencias hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo, el cual amplifica las señales del NSQ y contribuye al control antinociceptivo del dolor. Este último, envía proyecciones descendentes directas hacia la médula espinal a través del funículo dorsolateral. Además, el núcleo paraventricular, también transmite información a la glándula pineal, para regular la secreción de melatonina; hacia núcleos hipotalámicos posteriores, involucrados en el control del ciclo vigilia-sueño; y hacia el núcleo dorsomedial (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

El hipotálamo posterior desempeña un papel tanto en el mantenimiento de la vigilia como en la regulación de funciones homeostáticas y el control del dolor. Esta área recibe proyecciones y envía señales a diversos grupos neuronales del sistema nervioso central, como la corteza cingulada anterior, otros núcleos hipotalámicos (como el preóptico y el lateral), la SGPA, así como núcleos serotoninérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Además, emite proyecciones hacia el tálamo, subtálamo, cerebro basal, SGPA, y otros núcleos del tronco del encéfalo como el núcleo caudal del trigémino (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

El hipotálamo lateral alberga neuronas orexinérgicas que desempeñan un papel crucial en mantener el estado de vigilia y promover la actividad motora durante este período (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Por último, el núcleo paraventricular del hipotálamo envía proyecciones directas hacia las láminas I y V del asta posterior de la médula espinal, a través del funículo dorsolateral. Este, también puede enviar proyecciones a su contraparte en el núcleo espinal del trigémino (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Glándula pineal

La glándula pineal recibe información fótica de la retina a través del núcleo paraventricular del hipotálamo, que se conecta al núcleo supraquiasmático. Esta información también puede llegar de manera más indirecta a través del hipotálamo lateral y la médula torácica (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

La glándula pineal y su hormona, la melatonina, desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio homeostático y la adaptación a los cambios ambientales. La concentración sérica de melatonina sigue un ritmo diario que coincide con el ciclo

día-noche, pero también tiene su propio ritmo circadiano, influenciado por señales del núcleo supraquiasmático. En los seres humanos, la secreción de melatonina aumenta al inicio de la oscuridad, alcanzando su punto máximo durante la mitad de la noche (entre las 2 y las 4 de la madrugada) y luego disminuye gradualmente (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

La administración de melatonina en humanos puede sincronizar la temperatura corporal y el ciclo sueño-vigilia, induciendo una respuesta de fase en el reloj circadiano y una curva de fase-respuesta. Como es conocido, un aumento en los niveles séricos de melatonina puede facilitar el inicio del sueño, independientemente del ritmo circadiano subyacente (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Como se mencionará posteriormente, la melatonina tiene efecto analgésico, de los cuales podemos mencionar los siguientes:

- Potenciación de la acción inhibitoria GABAérgica. Por lo que la disminución de melatonina puede reducir el umbral de activación de los circuitos del dolor, normalmente inhibido por el GABA.
- Inhibición de la síntesis de prostaglandina E2, que promueve la inflamación neurogénica y activa aferentes nociceptivas.

A medida que aumenta la edad, se produce una pérdida de las células del núcleo supraquiasmático, lo que afecta su función circadiana y homeostática. Esta pérdida celular, provoca una disminución de la actividad del eje hipotálamo-pineal con la consecuente alteración del ritmo endógeno de melatonina. Todo esto, conlleva un trastorno en el control del ciclo vigilia-sueño, en la organización intrínseca de ritmos circadianos y posiblemente a una alteración del control antinociceptivo (Caminero-Rodríguez & Pareja, 2008).

Sueño y dolor

Tal y como se ha indicado, la sensibilización central se refiere a una respuesta neuronal aumentada ante estímulos en el sistema nervioso central, también conocida como hiperexcitabilidad central. Existe una estrecha interacción entre la sensibilización central y las alteraciones del sueño en personas con dolor crónico. Se ha demostrado que una sola noche de privación total de sueño puede inducir hiperalgesia generalizada y aumentar la ansiedad en personas sanas. Del mismo modo, la reducción del sueño afecta negativamente la función del sistema modulador endógeno del dolor y aumenta el dolor espontáneo en personas sanas. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones del sueño no solo pueden perpetuar la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central en personas con dolor crónico, sino que también, pueden actuar como un factor etiológico. Esto puede resultar en un ciclo vicioso: un sueño deficiente reduce los umbrales del dolor, lo que contribuye a la hiperalgesia y, a su vez, aumenta la incidencia y/o la gravedad del insomnio (Neu et al., 2018).

La conexión entre la sensibilización central y el insomnio se ha destacado en varios hallazgos de investigación. Las personas con osteoartritis de rodilla presentan una mayor sensibilización central, cuando también padecen de insomnio asociado. El mismo estudio reveló que aquellos con osteoartritis que tienen una eficiencia de sueño reducida y mayor catastrofización, muestran más signos de sensibilización central (Neu et al., 2018). De manera similar, en estudio de 961 personas con dolor crónico, se encontró que la interferencia del sueño relacionada con el dolor se asociaba significativamente con mayor hipersensibilidad al dolor. Esta asociación se evaluó mediante pruebas sensoriales cuantitativas, utilizando el umbral de dolor a la estimulación eléctrica.

Además, la magnitud de la interferencia del sueño con el sueño predijo un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad al dolor. Los autores concluyeron que mejorar el sueño y la calidad del sueño puede ser importante para el manejo de la hipersensibilidad al dolor, lo que potencialmente lleva a una reducción del dolor. Por otra parte, en personas con trastorno de la articulación temporomandibular, el insomnio se asoció con hiperalgesia en un sitio no relacionado con la región orofacial, lo que sugiere que el insomnio puede estar vinculado con la sensibilización central (Neu et al., 2018).

Roles de los Sistemas Dopaminérgico, Serotoninérgico y Opióide en la Explicación del Insomnio en Personas con Dolor Crónico

La relación entre el insomnio y la sensibilización central puede implicar mecanismos superpuestos en el sistema nervioso, como las vías dopaminérgicas mesolímbicas, que desempeñan un papel crucial tanto en la regulación del sueño como en la analgesia endógena. Por ejemplo, una disminución en la disponibilidad de dopamina puede explicar tanto las alteraciones del sueño como la disfunción de la analgesia endógena en personas con dolor crónico (Neu et al., 2018).

Las vías serotoninérgicas también están implicadas en los mecanismos moduladores compartidos de la regulación del dolor y el sueño. La serotonina es fundamental para la orquestación de la analgesia endógena (*top-down*), así como para el control del ritmo circadiano. La disfunción serotoninérgica puede resultar en patrones alterados de comportamiento circadiano o incluso contribuir a una disrupción de la homeostasis del ciclo sueño-vigilia, junto con una analgesia endógena disfuncional. Aunque es improbable que cualquiera de los dos neurotransmisores mencionados sean el único factor subyacente en la conexión entre el dolor y el insomnio, ambos parecen desempeñar roles importantes en la explicación de las alteraciones del sueño en personas con dolor crónico. Esencialmente, una posible disfunción en los sistemas dopaminérgico o serotoninérgico, se ajusta a la visión de que la sensibilización central se agrava o incluso se inicia, por las alteraciones del sueño. Estudios preclínicos apoyan esta visión al revelar que los agonistas parciales selectivos del receptor de melatonina MT2 tienen propiedades analgésicas a través de la modulación de las células "on/off" de los sistemas antinociceptivos descendentes del tronco encefálico en modelos de dolor neuropático (Neu et al., 2018).

Por otra parte, la señalización opioide también está implicada en los mecanismos moduladores compartidos entre la regulación del dolor y el sueño. Se sabe que los opioides influyen en la regulación del ciclo sueño-vigilia, al menos en parte, mediada por la entrada opioide central al núcleo preóptico ventrolateral, un grupo celular clave para la producción del sueño conductual. La morfina, disminuye la cantidad total de sueño profundo y de sueño de movimientos oculares rápidos (REM) en humanos al inhibir la tasa de disparo de las neuronas que promueven el sueño en el área preóptica ventrolateral (Neu et al., 2018).

Neuroinmunología y mala calidad del sueño

La comprensión actual de la neuroinmunología del sueño sugiere posibles vínculos entre los trastornos del sueño y el dolor. Un sueño adecuado apoya las funciones inmunitarias, en cambio, la falta de calidad o cantidad de sueño puede desencadenar respuestas inflamatorias de bajo grado. Estas respuestas inflamatorias, que resultan de la privación del sueño, incluyen niveles elevados de interleucina 6, prostaglandina E2 y óxido nítrico, posiblemente mediadas por la microglía cerebral. Incluso, niveles bajos de citocinas inflamatorias, pueden afectar la función cerebral, incrementando la fatiga mediada por el sistema nervioso central y aumentando la sensibilidad a los estímulos dolorosos (Neu et al., 2018).

Se podría resumir que, la falta de sueño, puede provocar una respuesta inflamatoria de bajo grado mediada por la glía, lo que aumentaría la sensibilidad al dolor en personas con dolor crónico. Entender estos vínculos neuroinmunológicos entre el sueño y el dolor es importante para la educación en neurociencia del dolor en pacientes con dolor crónico, incentivando, por ejemplo, la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I) (Neu et al., 2018). Así como también, es relevante para establecer el posible vínculo existente entre la melatonina (como reguladora del sueño y mediadora de citocinas inflamatorias) y los cuadros de dolor crónico.

Estrés y sueño

El estrés y el sueño están consistentemente interconectados, como lo demuestran numerosos estudios que informan asociaciones fuertes entre los niveles de ansiedad y la severidad del insomnio, particularmente en personas con lumbar crónico. El estrés diario, como las preocupaciones sobre la carga de trabajo del día siguiente, puede impactar negativamente el sueño. De manera similar, eventos estresantes mayores y/o traumáticos, como desastres naturales o accidentes de tráfico, pueden alterar la arquitectura del sueño, reflejando una mala calidad del sueño. El aumento de la excitación nocturna y la disminución de la eficiencia del sueño son algunas de las variables del sueño más sensibles a los factores estresantes (Neu et al., 2018).

Además, la ansiedad por el estado de salud se ha descrito como un predictor significativo de la severidad del insomnio. Este tipo específico de ansiedad se caracteriza por preocupaciones excesivas sobre la salud personal, como la obsesión por el temor de tener una enfermedad grave a pesar de recibir tranquilidad médica. Esto, es frecuente en pacientes con dolores crónicos, como el dolor lumbar, principalmente en aquellos pacientes que presentan una larga historia de dolor. Esta ansiedad puede agravar o incluso desencadenar el insomnio, al inducir hipervigilancia y excitación, activando una cascada de procesos cognitivos y conductuales como la atención selectiva a amenazas y la valoración negativa. De manera similar, la depresión también explica en parte la variabilidad en la calidad del sueño entre las personas con dolor crónico (Neu et al., 2018).

Melatonina

La melatonina circulante (5-metoxi-N-acetilriptamina) en mamíferos se deriva principalmente de la glándula pineal, aunque otros órganos como el tracto gastrointestinal, folículos pilosos epiteliales, piel, retina, glándulas salivales, plaquetas, linfocitos y cerebro en desarrollo, también producen melatonina. Esta hormona desempeña funciones de reloj y calendario en el cuerpo (Singh & Jadhav, 2014). La melatonina, presenta acciones como antioxidantes, y modulador biológico del estado de ánimo, el sueño, el comportamiento sexual y el ritmo circadiano. Para entender el impacto de la melatonina, hay estudios que han observado niveles bajos de melatonina en enfermedades como Parkinson, Alzheimer, insomnio, epilepsia, lesiones isquémicas y trastornos neuropsiquiátricos (Singh & Jadhav, 2014).

La melatonina es un derivado del triptófano descubierto por Aron B. Lerner en 1958. Principalmente se sintetiza en la glándula pineal por células parenquimatosas en respuesta a la información lumínica recibida a través de las vías retinohipotálamicas (Singh & Jadhav, 2014). La secreción circadiana de melatonina está controlada por el núcleo supraquiasmático hipotalámico, siendo más elevada durante la noche (Vanecek J., 1998). La melatonina, se sintetiza a partir de la serotonina mediante un proceso de dos pasos que implica la N-acetilación y la O-metilación. La primera etapa es catalizada por la enzima arilalquilamina N-acetiltransferasa (NAT), y la segunda por la enzima

hidroxindol-O-metiltransferasa. En la glándula pineal de mamíferos, las fibras noradrenérgicas que provienen de los ganglios cervicales superiores controlan la síntesis y liberación de melatonina durante el día y la noche. La noradrenalina, liberada durante la noche se une a los receptores adrenérgicos postsinápticos, cuya activación induce un aumento en la acumulación de adenosina cíclica 3',5'-monofosfato (AMP cíclico) y una posterior activación de NAT (Sugden D., 1989). La N-acetilación de la serotonina es el factor limitante en la formación de melatonina. Como se dijo al comienzo, en los vertebrados, la melatonina se sintetiza principalmente en la glándula pineal, pero otros órganos y células, incluyendo la retina, la piel y el tracto gastrointestinal (Vanecek J., 1998), pueden contribuir, aunque de manera limitada, a la melatonina circulante bajo estímulos específicos.

Melatonina tiene dos grupos funcionales importantes que determinan su especificidad: el grupo 5-metoxi y la cadena lateral N-acetilo. Gracias a su naturaleza lipofílica y pKa, la melatonina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Una vez sintetizada, la mayoría de la melatonina difunde directamente hacia el líquido cefalorraquídeo del tercer ventrículo del cerebro, mientras que otra fracción se libera en el torrente sanguíneo y se distribuye a todos los tejidos (Reppert SM et al., 1979).

La melatonina circulante es metabolizada principalmente en el hígado por las enzimas CYP1A1 y CYP1B1 del citocromo P450, que hidroxilan la hormona en el carbono 6 para producir 6-hidroximelatonina. Este compuesto, se conjuga con ácido sulfato o glucurónico, resultando en el principal metabolito urinario, 6-sulfatoximelatonina. La melatonina conjugada y pequeñas cantidades de melatonina no metabolizada, se eliminan a través del riñón. Además del metabolismo hepático, en otros tejidos, incluido el sistema nervioso central, la principal vía metabólica es la ruptura oxidativa del anillo de pirrol (Hirata F et al., 1974). En otras células, puede ser metabolizada por radicales libres y convertirse en 3- y 6-hidroximelatonina cíclicas. N1-Acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) y N1-acetil-5-metoxiquinuramina (AMK) son dos metabolitos importantes que poseen una excelente actividad antioxidante. AMK, en particular, es más eficaz que la melatonina en la eliminación de radicales hidroxilos, dependiendo del radical con el que reaccionen (Singh & Jadhav, 2014).

Una revisión de estudios que involucró distintas dosis informó que la administración oral de melatonina da como resultado un transporte máximo de entre 15-210 minutos y una vida media de entre 28 y 126 minutos (Harpsøe et al., 2015).

Receptores de melatonina

La investigación ha identificado y caracterizado una amplia variedad de sitios de unión específicos para la melatonina, los cuales presentan perfiles farmacológicos distintivos (Dubocovich ML & Markowska M., 2005). Existe un amplio consenso sobre la mediación de algunos efectos importantes de la melatonina a través de la activación de receptores acoplados a proteína G de alta afinidad. Si bien la distribución y propiedades farmacológicas de estos receptores han sido descritas en otros trabajos previos (Vanecek J., 1998), en este solo se hará una referencia breve, haciendo especial énfasis en los aspectos relacionados con la nocicepción.

Subtipos de receptores de melatonina: Descripción, características y mecanismos

La melatonina exhibe una alta afinidad por sus receptores, con valores de disociación (Kd) inferiores a 500 picomolar (pM) (Sugden D et al., 2004). Se han identificado cuatro tipos principales de receptores de melatonina, clasificados en dos grupos: receptores de membrana y receptores nucleares (Dubocovich ML & Markowska M., 2005). Nos enfocaremos en los receptores de membrana, subdivididos en dos subtipos: MT1 (Mel

1a) y MT2 (Mel 1b), según sus propiedades farmacocinéticas y respuesta a diferentes fármacos (Dubocovich ML & Markowska M., 2005). Ambos subtipos pertenecen a una familia más amplia de proteínas que atraviesan la membrana celular y comparten alrededor del 60% de similitud en su secuencia de aminoácidos, a pesar de tener estructuras y ubicaciones distintas en los cromosomas (Reppert SM et al., 1979). Es importante destacar que tanto los subtipos MT1 como MT2 están presentes en humanos y otros mamíferos (Reppert SM et al., 1979).

El receptor MT2 presenta una afinidad ligeramente menor por la melatonina en comparación con MT1. Los estudios muestran que MT2 tiene una Kd de 160 picomolar por litro (pmol/L) para un radioisótopo específico de melatonina (125I-melatonina), mientras que el receptor MT1 humano tiene una Kd entre 20 y 40 pmol/L (Dubocovich ML & Markowska M., 2005).

Anteriormente, los investigadores propusieron la existencia de un tercer subtipo de receptor de membrana, MT3. Sin embargo, estudios recientes han revelado que MT3 es en realidad una enzima citosólica conocida como quinina reductasa 2, no un verdadero receptor de membrana (Mailliet F et al., 2005). Debido a este descubrimiento, la Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica (IUPHAR) ya no reconoce a MT3 como un receptor acoplado a proteína G.

La melatonina también actúa como ligando para receptores huérfanos retinoides del receptor nuclear (RZR α y RZR β) a concentraciones nanomolares bajas (Becker-Andre M et al., 1994). Estos receptores están presentes en el sistema nervioso central y periférico, y se han asociado con la diferenciación celular y la regulación de la respuesta inmune (Smirnov AN., 2001). Experimentos de hibridación in situ han demostrado la expresión de ARNm de los receptores RZR β en el cerebro de rata y en las neuronas de varias regiones sensoriales, incluida la asta posterior de la médula espinal, pero no en las regiones involucradas en el control motor (Park HT et al., 1997). Estos resultados sugieren que RZR β juega un papel específico como factor de transcripción en el sistema sensorial. Por otro lado, el receptor RZR α se ha relacionado con las reacciones inflamatorias. Steinhilber D et al., (1995) observaron que la melatonina puede regular a la baja la expresión de la 5-lipooxigenasa (5-LOX), un mediador inflamatorio importante en los linfocitos B, a través de los receptores RZR α . Aunque aún se desconocen los detalles sobre las dianas celulares, no se puede excluir la posibilidad de que algunas acciones de la melatonina sobre la modulación del dolor estén mediadas por receptores nucleares.

Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de la melatonina, se median principalmente, a través de receptores específicos acoplados a membrana que inhiben la enzima adenilciclase. Esta interacción se ha observado en diversos modelos experimentales. Por ejemplo, en células de ovario de hámster chino, modificadas para expresar receptores MT1 y MT2, la melatonina inhibió el aumento de AMP cíclico estimulado por forskolina (Browning et al., 2000). Esta respuesta se bloquea con la toxina pertussis, lo que indica la participación de la proteína G Gi/Go en el proceso (Browning et al., 2000).

La activación de los receptores de melatonina también incrementa el monofosfato cíclico de guanosina (GMP cíclico). Además, mediadores celulares como el calcio (Ca²⁺), diacilglicerol, inositol fosfato y ácido araquidónico, parecen ser modulados negativamente por la melatonina, al menos en la hipófisis anterior de ratas (Vanecek J., 1998).

Estudios electrofisiológicos con ovocitos de *Xenopus* que expresan receptores MT1 y MT2 han brindado evidencia adicional. En este modelo, la melatonina activa corrientes de cloruro dependientes de calcio a través de la vía de la fosfolipasa C, y este efecto puede ser inhibido por antagonistas específicos de los receptores MT1/MT2 (Zahn et al., 2003). Además, se ha sugerido que la melatonina puede bloquear la interacción de la calmodulina (CaM) con sus enzimas diana a través de la fosforilación de la CaM inducida por la PKC α (Soto-Vega E et al., 2004). Esta evidencia es importante porque la calmodulina quinasa II desempeña un papel regulador en el mantenimiento de la fosforilación de la proteína CREB (elemento de respuesta del AMP cíclico) en la médula espinal, la cual participa en la sensibilización central inducida por estímulos dolorosos periféricos (Fang L et al., 2002).

Por todo esto, se puede concluir que la melatonina cuenta principalmente con receptores MT1 y MT2. Estos, son receptores de membrana, acoplados a proteína G, que como veremos, pueden modular las señales nociceptivas a través de diversos mecanismos. Además, es importante tener en cuenta los receptores nucleares de melatonina (RZR α y RZR β). Donde el primero podría disminuir la expresión de la 5-lipooxigenasa (5-LOX), y el segundo, tiene un papel como factor de transcripción en el sistema sensorial.

Localización de los receptores

Los receptores de melatonina MT1 y MT2 se han identificado en estructuras del sistema nervioso involucradas en la transmisión del dolor. Estudios de autorradiografía indican que estos receptores se encuentran en el tálamo, hipotálamo, hipófisis anterior, asta posterior de la médula espinal, tracto trigeminoespinal y núcleo trigeminal (Wan Q & Pang SF., 1994; Weaver DR et al., 1989).

Se han ubicado, diversos sitios de unión para la melatonina, a lo largo del asta posterior de la médula espinal, con la mayor densidad en la lámina superficial. Tanto el ARNm como la proteína de los receptores MT1 y MT2 se han encontrado en esta región, sugiriendo su presencia en neuronas de segundo orden (Wan y Pang, 1994; Wan et al., 1996). Específicamente, los receptores de melatonina se distribuyen de las láminas I a V, y X de la médula espinal, áreas cruciales para el control del dolor (Zahn et al., 2003).

La distribución anatómica de los receptores de melatonina en las neuronas sensoriales y la médula espinal, apoya el papel de esta hormona en la transmisión del dolor. De hecho, estudios conductuales y electrofisiológicos han demostrado que la melatonina tiene efectos inhibitorios, sobre la nocicepción (Noseda et al., 2004).

Además, específicamente el receptor MT2, se expresa ampliamente en el tálamo reticular, sustancia nigra (pars reticulata), núcleo supraóptico, núcleo rojo y las áreas CA2 y CA3 del hipocampo. Adicionalmente, se ha encontrado en las neuronas glutamatérgicas de la SGPAVI (Posa et al., 2018).

Melatonina y dolor (nociceptivo, nociplástico y neuropático)

Debido a la escasa evidencia sobre estudios que relacionen la melatonina con el dolor lumbar, se expondrá un breve resumen de los antecedentes acerca de los estudios que relacionen la melatonina con los dolores de tipo nociceptivo (inflamatorio y no inflamatorio), neuropático y nociplástico. Como se ha ido comentando a lo largo del trabajo, el dolor lumbar puede presentar cualquiera de estos tres tipos de dolor, por lo que es interesante mencionar los estudios que han proporcionado cierta evidencia de la melatonina como analgésico para estos tipos de dolor.

Melatonina y dolor nociceptivo

Melatonina y dolor agudo

Diversos estudios en roedores, sugieren que la melatonina posee un efecto analgésico significativo en el dolor agudo. La administración de melatonina por vía intraperitoneal o intracerebroventricular ha demostrado ser efectiva para reducir la sensibilidad al dolor en pruebas como la del giro de la cola, la placa caliente o el agua caliente (Ambriz-Tuti et al., 2009).

La evidencia más temprana sobre el efecto analgésico de la melatonina se remonta a 1969 (Morris & Lutsch, 1969). Estos estudios iniciales demostraron que los animales eran menos sensibles al dolor durante la noche, cuando los niveles plasmáticos de melatonina son más altos. Curiosamente, en este periodo nocturno también se observaba una mayor sensibilidad a la morfina en la prueba del giro de la cola (Lutsch & Morris, 1971). Investigaciones posteriores sugirieron que la diferencia en el umbral nociceptivo entre el día y la noche desaparecía tras la extirpación de la glándula pineal, y más importante aún, que la administración de melatonina externa, producía analgesia en la prueba de la placa caliente en ratones (Lakin et al., 1981). Otro hallazgo relevante fue el descubrimiento de que la naloxona, un antagonista opioide, podía bloquear la analgesia prolongada inducida por la melatonina, lo que sugirió por primera vez la participación de los receptores opioides en la acción analgésica de la melatonina (Lakin et al., 1981).

Estudios más recientes han demostrado que la administración intravenosa o intracerebroventricular de melatonina aumenta el umbral de retirada de la pata de rata ante la presión de pinza de forma dependiente de la dosis (Naguib et al., 2003). También, se ha observado que la melatonina incrementa selectivamente el efecto analgésico de la deltorfina I en ratones (Li et al., 2005). Asimismo, la administración intratecal de melatonina inhibe la facilitación espinal en ratas de manera dependiente de la dosis (Noseda et al., 2004). Estudios electrofisiológicos, utilizando el modelo de reflejo flexor, sugieren que la melatonina también reduce la hiperexcitabilidad espinal, un efecto asociado a la transmisión nociceptiva (Laurido, Pelissier T, et al., 2002).

Melatonina e inflamación

Diversas investigaciones han revelado el potencial de la melatonina como agente antiinflamatorio y analgésico en el contexto del dolor inflamatorio (Costantino et al., 1998; Cuzzocrea et al., 1997). Se ha visto, que su administración previene las respuestas nociceptivas y la hiperalgesia inducidas por carragenina en ratas, a la vez que inhibe el edema asociado a esta inflamación (El-Shenawy et al., 2002). En este modelo, la melatonina incluso potenció el efecto antiinflamatorio de la indometacina (El-Shenawy et al., 2002). Además, también se ha visto, que el tratamiento con melatonina reduce los niveles de óxido nítrico (NO) y malondialdehído (MDA), dos biomarcadores de inflamación (Bilici et al., 2002). Efectos similares se observaron en modelo de pleuresía, donde la melatonina suprimió la respuesta inflamatoria y la expresión de la enzima inducible NO sintasa (iNOS) (Cuzzocrea et al., 1997).

La melatonina también modula la nocicepción en pruebas conductuales de dolor inflamatorio. En la prueba de la formalina, disminuye la respuesta de lamido en ambas fases, con un efecto más pronunciado en la segunda (Hernández-Pacheco et al., 2008b). Este hallazgo coincide con estudios que reportan que la melatonina potencia la analgesia inducida por diazepam o morfina en la segunda fase del test (Pang et al., 2001). De igual manera, la melatonina pre-tratante incrementa la analgesia de la morfina en otras pruebas de dolor (Sugden, 1983). En línea con lo anterior, la administración

intraperitoneal o intracerebroventricular de melatonina inhibe el edema secundario en la artritis (Xu et al., 1996).

Continuando con sus efectos analgésicos nociceptivos, se ha visto que la melatonina inhibe la nocicepción inducida por glutamato y el dolor neurogénico por capsaicina, de forma dependiente de la dosis (Mantovani et al., 2003). Al igual que en otros modelos, la naloxona bloquea estos efectos analgésicos de la melatonina, sugiriendo la participación del sistema opioide (Mantovani et al., 2003). En otros modelos inflamatorios inducidos por lipopolisacáridos (LPS), la melatonina atenuó la hiperalgesia y la inflamación, no solo reduciendo la nocicepción sino también revirtiendo el proceso inflamatorio (Raghavendra et al., 2000). Conjuntamente, la administración intratecal conjunta de melatonina y morfina en dosis bajas atenuó la hiperalgesia mecánica y térmica en un modelo de dolor postoperatorio (Zahn et al., 2003).

La melatonina parece ejercer su efecto analgésico en el dolor inflamatorio mediante diversos mecanismos. Puede bloquear la liberación de prostaglandinas, agentes inflamatorios, y reducir la migración de células inflamatorias al sitio de la lesión (Cuzzocrea et al., 1999). Asimismo, su interacción con el sistema opioide potencia la analgesia. Por otro lado, también modula la actividad glutamatérgica y la producción de NO, ambos relacionados con la transmisión nociceptiva (Ambriz-Tututi et al., 2009).

Melatonina y dolor neuropático

Estudios en animales han demostrado la capacidad de la melatonina para reducir el dolor neuropático. En modelos de roedores con daño parcial del nervio ciático, la administración de melatonina atenuó significativamente la hiperalgesia térmica. Este efecto antialodínico fue revertido parcialmente por L-arginina y naloxona, lo que sugiere la participación del sistema óxido nítrico sintasa y los receptores opioides en la analgesia mediada por melatonina (Ulugol et al., 2006).

Por otra parte, en un modelo experimental de lesión por constricción crónica en ratas, la privación del sueño exacerbó el dolor neuropático y se asoció con una mayor activación de microglía y niveles más bajos de melatonina en suero. Sin embargo, la administración de melatonina atenuó la activación de la microglía, redujo los niveles de citoquinas proinflamatorias y finalmente condujo a una disminución del dolor neuropático (Huang et al., 2014).

Asimismo, ciertos autores han comprobado que la melatonina posee propiedades antialodínicas en ratas con ligadura del nervio espinal L5-L6 (Ambriz-Tututi y Granados-Soto, 2007). Este efecto se bloqueó con antagonistas del receptor MT2 de melatonina (luzindole y 4P-PDOT) y naltrexona (un antagonista no selectivo de los receptores opioides). Estos resultados respaldan la idea de que los efectos analgésicos de la melatonina están relacionados con la activación del receptor MT2 y, nuevamente, los receptores opioides.

Otro estudio demostró que la melatonina revierte el comportamiento de estremecimiento inducido por formalina y la alodinia táctil en ratas diabéticas. Este efecto se bloqueó con K-185, un antagonista selectivo del receptor MT2 de melatonina, de manera dosis dependiente (Arreola-Espino et al., 2007). Curiosamente, el efecto antihiperalgésico de la melatonina se bloqueó parcialmente con naltrexona y naltrindol (un antagonista selectivo del receptor opioide delta), pero no con 5'-guanidinonaltrindol (un antagonista selectivo del receptor opioide kappa). Como veremos en los próximos apartados, sugiere una participación importante de los receptores opioides mu y delta, pero no kappa, en la analgesia mediada por melatonina.

Melatonina y síndromes dolorosos crónicos (dolor nociplástico)

Considerando que el dolor lumbar crónico puede tener componentes de dolor nociplástico, hay diversos estudios que relacionan los efectos analgésicos de la melatonina con diversos síndromes de dolor cónico, como el dolor pélvico crónico por endometriosis, fibromialgia, síndrome intestino irritable, cefalea tensional, migraña y dolor de espalda crónico (Danilov & Kurganova, 2016a; Kurganova & Danilov, 2015). Si bien, cada uno de ellos presenta mecanismos fisiopatológicos distintos, todos estos síndromes comparten comorbilidades entre sí, como son las alteraciones del sueño, la ansiedad, mecanismos desadaptativos frente al dolor, comportamientos depresivos y dolor persistente en el tiempo, por lo que son clasificados como dolores con características de tipo nociplásticas.

La fibromialgia, presenta dentro de su compleja fisiopatología, mecanismos de sensibilización central, por lo que podría considerarse como un ejemplo de dolor nociplástico. Un estudio sobre la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo presentes en modelos de ratas de fibromialgia, mostró que la administración de melatonina mejoró el rendimiento mitocondrial (Favero et al., 2019). Los mismos autores mostraron que ratas con disfunción mitocondrial (fibromialgia) mostraron una actividad locomotora disminuida y aversión significativa a comer, hallazgos relacionados con los síntomas de FMS. Por lo tanto, antioxidantes como la melatonina pueden ser de interés científico, para mejorar la salud mitocondrial y por lo tanto los síntomas de la fibromialgia.

También, de Zanette et al., (2014), emplearon una dosis de melatonina de 10mg para pacientes con fibromialgia. Los resultados de este estudio demostraron mejoras aspectos como la puntuación de dolor, el cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ), el umbral del dolor por calor (HPT) y la calidad del sueño. La melatonina administrada de manera aislada (con placebo) superó en eficacia a la combinación de amitriptilina y placebo.

Por otro lado, se ha delineado una relación entre el dolor crónico y la melatonina, ya que los pacientes con dolor crónico han mostrado niveles más bajos de melatonina en la sangre y en la orina (Almay et al., 1987). Incluso, se ha encontrado que los precursores de la melatonina, como el L-Triptófano y la serotonina, se encontraban más bajos en pacientes con fibromialgia, mostrando una relación entre la melatonina y los síndromes de dolor crónico (Almay et al., 1987).

Kurganova y Danilov (2015) investigaron el potencial analgésico de la melatonina en el dolor lumbar crónico en un estudio con 178 pacientes de 40 a 65 años. Los participantes, que sufrían dolor lumbar durante al menos 12 semanas y tenían una puntuación VAS superior a 3, fueron divididos en 6 grupos (3 pares de comparación) para recibir diferentes combinaciones de tratamiento durante 3 meses (primer par) o 1 mes (segundo y tercer par):

Primer Par:

- Grupo Principal (n=31): APTPA (glucosamina y condroitina) durante 3 meses, luego 1 tableta al día durante 2 meses, más melatonina (3 mg antes de dormir).
- Grupo Control (n=29): Solo APTPA durante 3 meses.

Segundo Par:

- Grupo Comparación (n=30): APTPA y diclofenac (antiinflamatorio no esteroide).
- Grupo Principal (n=30): APTPA, diclofenac y melatonina (3 mg antes de dormir).

Tercer Par:

- Grupo Principal (n=29): APTPA, diclofenac y melatonina (3 mg antes de dormir).
- Grupo Control (n=29): APTPA y diclofenac.

La intensidad del dolor la evaluaron en reposo y durante el movimiento al final del período de tratamiento. Los resultados revelaron una reducción en la intensidad del dolor lumbar en los grupos que recibieron melatonina (primer y segundo par) en comparación con los grupos control. El efecto analgésico fue más pronunciado en el primer par, donde se administró melatonina durante 3 meses en combinación con APTPA. Además, los autores indicaron que la melatonina proporcionó beneficios adicionales, como la reducción de la ansiedad asociada al dolor, estabilización del estado de ánimo y mejora del sueño; comorbilidades asociadas a los pacientes con dolor de espalda crónico. Los autores, concluyeron que la adición de melatonina al esquema de tratamiento estándar, aumentaba su eficacia en el alivio del dolor de espalda. Como ya es conocido, la melatonina podría tener efectos beneficiosos en la restauración del ritmo circadiano, perturbado o asociado a los pacientes con dolor crónico. En este estudio observaron, que la mejora del sueño ocurrió posterior a la mejora de los síntomas dolorosos, lo que sugiere una propiedad intrínseca de la melatonina como analgésica (Danilov & Kurganova, 2016^a). El mencionado artículo, es el único antecedente que se pudo hallar donde usaban la melatonina para el dolor de espalda en humanos. De todas formas, no se incluyó en la revisión ya que se encontraba en idioma ruso, además de evaluar la melatonina junto con otros fármacos.

Como ya se ha mencionado, la relación entre sueño y dolor es estrecha, por lo que podría existir una relación bidireccional recíproca en la que colabore la melatonina en la mejora de los síntomas. Por ejemplo, un estudio mostró que pacientes con dolor de espalda crónico, el 53% cumplían con criterios de insomnio en comparación con el 3% de los controles (Cheatle et al., 2016). En paralelo, se ha encontrado que la melatonina mejora la calidad del sueño en pacientes con dolor inflamatorio crónico y otros trastornos crónicos de dolor, además de su efecto analgésico (Danilov & Kurganova, 2016^a). La administración repetida, mejora progresivamente el sueño y reduce la ansiedad, lo que conlleva a niveles menores de dolor (Wilhelmsen et al., 2011).

Por otra parte, teniendo en cuenta que la migraña, se encuentra dentro de los dolores crónicos con características nociplásticas, hay ciertos estudios que han encontrado efectos beneficiosos de la melatonina para la migraña. Uno de ellos, con 146 pacientes con migraña, observó niveles urinarios significativamente más bajos del metabolito principal de la melatonina (6-sulfatoximelatonina) comparado con voluntarios sanos (Masruha et al., 2008). Otro estudio, con 34 pacientes con migraña, expuso la eficacia de la melatonina en la prevención de ataques. La administración de 3 mg de melatonina antes de dormir redujo la frecuencia, intensidad y duración del dolor (Peres et al., 2004).

Una investigación más reciente, exploró el uso de agonistas de la melatonina, como la agomelatina. En pacientes con migraña que recibieron 25 mg/día de agomelatina durante 3 meses mostró una disminución en la frecuencia y duración de los ataques. Además, el tratamiento con agomelatina resultó en una mejora del estado depresivo y una normalización del sueño en estos pacientes (Tabeeva et al., 2011).

Por otro lado, la melatonina además de sintetizarse en la glándula pineal, también se sintetiza en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal (TGI), lo que sugiere un papel en la fisiología y patologías de este sistema. A diferencia de la glándula pineal, la síntesis y secreción de melatonina en el TGI no sigue un ciclo de 24 horas (Danilov &

Kurganova, 2016b). Como ya se ha indicado, la melatonina posee propiedades antiinflamatorias, estimulando la inhibición de macrófagos y disminuyendo la liberación de mediadores inflamatorios, esto podría ayudar a prevenir la ulceración de la mucosa gastrointestinal y el daño al intestino grueso, condiciones relacionadas con el síndrome de intestino irritable (SII) (Danilov & Kurganova, 2016b). Estudios clínicos indican que la melatonina puede reducir el dolor abdominal y facilitar la defecación en pacientes con SII, sin afectar la ansiedad ni el sueño (Mozaffari S. et al., 2010). Además, existe cierta evidencia que sugiere un impacto positivo de la melatonina en los síntomas extraintestinales del SII, ya sea por su efecto ansiolítico o por su acción directa sobre el TGI (Saha et al., 2006).

Dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo evaluaron el efecto analgésico de la melatonina en pacientes con SII. En ambos estudios, los pacientes recibieron 3 mg de melatonina. Un estudio involucró a 40 pacientes que tomaron placebo o melatonina durante 2 semanas (Song et al., 2005). El otro estudio involucró a 17 pacientes que tomaron placebo o melatonina durante 8 semanas con un período de lavado de 4 semanas (Lu et al., 2005). En ambos estudios, los pacientes del grupo con melatonina reportaron una disminución significativa en la intensidad del dolor comparado con el grupo control.

También, Chojnacki et al. (2013), demostraron que la administración de melatonina durante 6 meses mejora el ritmo intestinal y reduce el dolor abdominal en pacientes con SII. El síndrome de intestino irritable, se encuentra dentro de los cuestionarios de sensibilización central en pacientes con dolor crónico, por lo que resulta interesante que la melatonina tenga efecto positivo en este síndrome, ya sea en la sintomatología como en la disminución de la ansiedad y regulación del sueño.

Por otro lado, Schwertner et al., (2013) demostraron que la melatonina produjo una reducción en el dolor pélvico crónico asociado con endometriosis en comparación con el placebo, que fue estadísticamente significativo y clínicamente relevante. También, este estudio mostró que el tratamiento con melatonina se asoció con una mejor calidad del sueño y niveles reducidos de BDNF.

Por lo tanto, el uso de melatonina en diversas patologías de dolor crónico como fibromialgia, endometriosis, síndrome intestino irritable y migraña, sugiere un posible efecto como modulador del dolor crónico y sus comorbilidades como los trastornos del sueño y la ansiedad. Sin embargo, como se mencionó, únicamente se encontró un estudio relacionado con el dolor de espalda. Además, es necesario reexaminar el número de estudios y el diseño correspondiente bajo condiciones de estudio controladas, ensayos aleatorizados y doble ciego. Por esto mismo, en la revisión incluiré solamente aquellos estudios que cumplan los criterios de inclusión que se mencionarán en el apartado correspondiente, para evaluar los estudios con mejor calidad de evidencia disponible.

Melatonina y receptores MT2

Numerosos estudios sugieren que los efectos analgésicos de la melatonina (MLT) están mediados principalmente por receptores MT2 y no MT1. Yu et al., (2000) fueron los primeros en proponer que las propiedades analgésicas de la MLT se deben a los receptores MT2, utilizando luzindol, un antagonista relativamente no selectivo de MT1 y MT2 (con una afinidad 16 a 26 veces mayor por MT2 que por MT1). Observaron que la inyección intracerebroventricular de luzindol revierte el aumento dependiente de la dosis del umbral del dolor inducido por la MLT en la prueba de retirada de la cola en agua caliente. Estudios posteriores que emplearon distintos modelos de dolor y antagonistas

MT2 más selectivos como 4P-PDOT y K-185, respaldan la participación de estos receptores en el control del dolor (Ambriz-Tututi et al., 2009; López-Canul et al., 2015). Además, la administración conjunta de 4P-PDOT con MLT o con 6-cloromelatonina (un agonista no selectivo de MT1-MT2) bloqueó la reducción de la alodinia mecánica en un modelo de rata con hiperalgesia inducida por capsaicina (Tu et al., 2004).

En 2007, dos estudios del grupo de Granados-Soto informaron sobre los efectos antialodínicos táctiles de la MLT bloqueados por los antagonistas selectivos de receptores MT2, 4P-PDOT (Ambriz-Tututi & Granados-Soto, 2007a) y K-185 (Arreola-Espino et al., 2007). La administración oral de MLT redujo la alodinia en un modelo de rata con dolor neuropático inducido por ligadura del nervio espinal L5/L6. Este efecto fue bloqueado por la inyección intratecal o la administración oral de 4P-PDOT. Igualmente, los autores demostraron que la naltrexona (un antagonista no selectivo de opioides) bloqueaba el efecto antialodínico de la MLT. Curiosamente, la coadministración de dosis sub-efectivas de 4P-PDOT y naltrexona también fue capaz de bloquear la antialodinia espinal inducida por MLT (Ambriz-Tututi & Granados-Soto, 2007a).

En ratas diabéticas neuropáticas, el pretratamiento con K-185, también bloqueó, de manera dosis dependiente, el efecto de la MLT en la atenuación de la respuesta de sobresalto y la alodinia táctil durante la fase 1 y 2 de la prueba del formalina (Arreola-Espino et al., 2007). Al mismo tiempo, la naltrexona, la naltrindola (un antagonista selectivo del receptor δ -opioides) pero no la 5'-guanidinonaltrindola (un antagonista selectivo del receptor κ -opioides), también bloquearon los efectos antialodínicos de la MLT. Estos hallazgos apoyan la idea de que los efectos antinociceptivos de la melatonina probablemente están mediados por la activación de receptores MT2 y opioides, pero el vínculo neurobiológico entre MT2 y los receptores opioides aún no se ha dilucidado.

Melatonina y disco vertebral

La melatonina es una hormona con propiedades antioxidantes (Sofic et al., 2005), por lo que es interesante mencionar diversos estudios que han observado que la melatonina tiene un papel protector en la degeneración discal (F. Chen et al., 2020; Qiu et al., 2022; Turgut et al., 2006).

Qiu et al., (2022), investigaron el efecto de la melatonina en revertir las alteraciones metabólicas inducidas por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en células del núcleo pulposo. Utilizaron modelos de ratas con degeneración del disco intervertebral y células del núcleo pulposo humano tratadas con TNF- α y melatonina. Descubrieron que la melatonina protege las células del núcleo pulposo humano de las alteraciones metabólicas inducidas por el TNF- α , restaurando el equilibrio entre anabolismo y catabolismo, demostrando una menor degeneración del disco intervertebral en aquellos grupos que recibieron la administración de melatonina en comparación con el control. Además, el tratamiento con melatonina, también reguló la expresión (inducida por el TNF- α) de mediadores inflamatorios, como IL-1 β ; y TNF- α , esto demostró que, la melatonina, no solo protege el metabolismo de las células del núcleo pulposos, sino también atenúa la respuesta inflamatoria inducida por el TNF- α . Asimismo, identificaron que este efecto protector de la melatonina está mediado principalmente a través de sus receptores de membrana. Estos hallazgos sugieren que la melatonina podría ser una opción terapéutica potencial para abordar las alteraciones metabólicas en la degeneración del disco intervertebral.

Igualmente, Chen et al., (2020), mostraron en un modelo de rata de degeneración del disco intervertebral, que la administración de melatonina previno la progresión de degeneración discal, encontrando como resultado una disminución inducida por la melatonina en los niveles de NLRP3, p20 e IL-1 β debido a la inhibición de la señalización Nfk β y la reducción de la modulación de la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno.

Si bien, como se señaló previamente, el dolor lumbar no se relaciona únicamente con la degeneración discal, ya que cuenta con mecanismos de procesamiento del dolor mucho más complejos, la degeneración discal es un factor que podría colaborar en pacientes con dolores de espalda crónico.

Hipótesis general

La melatonina y sus receptores (MT1 y MT2) tienen un rol importante en el alivio del dolor neuropático, nociceptivo y nociplástico provocado por las hernias de disco lumbar.

Objetivos

El objetivo de esta revisión es explorar y analizar la relación entre la melatonina y los tres tipos de dolor lumbar mencionados anteriormente: nociceptivo, neuropático y nociplástico. Dado que la literatura científica sobre la melatonina y el dolor lumbar es limitada, ampliamos nuestra búsqueda a otros tipos de dolor que comparten mecanismos subyacentes similares, con la esperanza de obtener una comprensión más completa de la efectividad de la melatonina como posible moduladora del dolor lumbar, tanto en su forma aguda como crónica.

A medida que avanzamos en esta revisión, examinaremos los hallazgos de estudios que investigaron la relación entre la melatonina y estos tres tipos de dolor, con el objetivo de determinar si la melatonina podría ser un objetivo efectivo en el manejo del dolor lumbar en todas sus formas.

Objetivos generales

Determinar el rol de la melatonina y sus receptores como analgésicos de los dolores de tipo neuropático, nociceptivo y nociplástico, y correlacionarlo con el dolor lumbar provocado por las hernias de disco.

Objetivos específicos

- Identificar en qué tipo de dolor (nociceptivo, nociplástico o neuropático) tienen sus efectos la melatonina y sus receptores, pudiendo ser utilizados como potencial tratamiento para el dolor lumbar para las hernias de disco lumbares.
- Describir los mecanismos subyacentes de la melatonina y sus receptores en sus funciones analgésicas, antiinflamatorias y antinociceptivas.
- Describir el rol de la melatonina y sus receptores en la modulación del dolor de origen central y periférico, a través de las vías moduladoras ascendentes y descendentes.
- Determinar el rol de la melatonina y sus receptores como analgésico en los distintos fenotipos de dolor y correlacionarlo con el dolor lumbar
- Establecer la asociación en la regulación del sueño generada por la melatonina, con la mejoría de la percepción del dolor crónico.
- Determinar las dosis necesarias para tener un efecto clínicamente significativo en el alivio del dolor neuropático, nociceptivo y nociplástico.
- Conocer los posibles efectos adversos de la administración de melatonina o de los agonistas de sus receptores.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizará una revisión sistemática sobre artículos científicos que usen a la melatonina como tratamiento para el dolor nociceptivo, nociplástico y neuropático. El presente estudio se basa en las guías PRISMA (Preferred Reporting Items OF Systemic Reviews and Metanalysis).

Estrategia de búsqueda

La búsqueda sistémica se realizó en diciembre del 2022 combinando términos de “melatonin, receptor MT1, receptor MT2 AND neuropatic pain, nociplastic pain, nociceptive pain” en las bases de datos de PubMed, Science-Direct. Estas búsquedas arrojaron una cantidad considerable de resultados, muchos de ellos repetidos, pero que sirvieron para dar una visión global de la amplitud del tema y el estado actual del mismo.

Luego la búsqueda se realizó nuevamente en marzo del 2023, en Pubmed y Science-Direct acotando los resultados desde el 2000 hasta la actualidad (marzo del 2023) de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) en humanos y ensayos experimentales (EE) y ECAs en animales.

La combinación de términos que arrojó mejores resultados en los buscadores fueron los siguientes: (((((((Melatonin and pain) OR (receptors MT1 and pain)) OR (receptors MT2 and pain)) AND (melatonin and neuropatic pain)) OR (melatonin and nociceptive pain)) OR (melatonin and nociplastic pain)) OR (melatonin and chronic pain)) OR (melatonin and central and peripheral neuroinflammation pathways)) OR (melatonin and low back pain)).

Búsqueda manual:

Se analizaron, además, las referencias de los artículos seleccionados y de revisiones sistemáticas, con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión. Dichos artículos se localizaron a través de Google Scholar y fueron agregados de forma manual a la revisión. Solo se consideraron para la inclusión los ECA, EE (humanos y animales) en español o inglés desde el 2000 a marzo del 2023.

Criterios de inclusión

Artículos publicados desde enero del año 2000 hasta marzo del 2023. Estudios escritos en inglés o español. Los estudios que se incluyeron en esta revisión fueron los siguientes: ensayos controlados aleatorizados (ECA) en humanos, ensayos experimentales (EE) y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en animales y en población humana adulta (mayores de 18 años) y modelos animales, que utilizaron a la melatonina o agonistas de sus receptores como analgésico para el alivio de los distintos tipos de dolor; y que midieron el umbral de dolor de hiperalgesia (para los dolores de tipo nociceptivos y neuropáticos), alodinia al frío y mecánica (para los dolores de tipo neuropáticos), la escala análoga visual (para los estudios en humanos) y/o umbral del dolor a la presión (en los dolores nociceptivos, nociplásticos y neuropáticos). También se tomaron aquellos estudios que evaluaban secundariamente la calidad del sueño con PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) y la frecuencia de ataques para los pacientes con migraña. Se eligieron aquellos estudios que utilizan solamente la melatonina o agonista de sus receptores, sin otro fármaco administrado en conjunto, salvo que evalúe el efecto de la melatonina de forma aislado. Se incluyeron aquellos ensayos que compararon la melatonina o sus agonistas con placebo o control positivo. Por último, también se incluyeron aquellos estudios en el que su objetivo fuese otra función de la melatonina (ejemplo: ansiedad, depresión, etc.), pero que dentro de su estudio evalúa el efecto analgésico de la misma.

Los criterios de inclusión se definieron de acuerdo con el marco PICO (población, intervención, comparación y resultados).

- Población:

Pacientes humanos adultos mayores de 18 años que presenten dolor de tipo nociceptivo, nociplástico o neuropático de forma aguda o crónica.

Modelos animales de dolor agudo y crónico, de tipo nociceptivo, neuropático o nociplástico.

- Intervención:

Que usen melatonina o agonistas de receptores de melatonina, con mínimo 1 semana de seguimiento. Se excluyeron aquellos estudios que utilizaron melatonina con otro adyuvante sin diferenciar la acción entre ellos.

- Comparación:

Estudios que comparen la intervención con grupos de control, placebo, o control positivo.

- Outcomes (resultados):

El resultado principal evaluado es el cambio de intensidad del dolor, desde la línea basal, hasta el final de la intervención, evaluados con escala análoga visual, umbral del dolor a la presión, hiperalgesia o alodinia mecánica y térmica, tanto en estudios humanos como en animales. También, para el caso de la migraña (como ejemplo de dolor nociplástico), se tuvo en cuenta como outcomes, el número de frecuencia de episodios de migraña.

Se consideraron estudios para la inclusión que evaluaran el dolor, incluso si el resultado principal de la revisión (intensidad del dolor) no fue el objetivo principal del ensayo, es decir, independientemente si el estudio estaba diseñado principalmente para evaluar el dolor.

Como outcome se incluyeron aquellos artículos que tenían un mínimo de 1 semana de seguimiento para los dolores neuropáticos, nociplásticos y nociceptivos.

Resumen criterios de inclusión

- Artículos publicados desde enero del año 2000 hasta marzo del 2023.
- Estudios escritos en inglés o español.
- Ensayos controlados aleatorizados (ECA) en humanos (mayores 18 años).
- Ensayos experimentales (EE) en animales.
- Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en animales
- Estudios que utilizaron melatonina o agonistas de sus receptores como analgésico.
- Medición de diferentes tipos de dolor, como umbral de dolor de hiperalgesia, alodinia al frío y mecánica, escala análoga visual y umbral del dolor a la presión. También aquellos que evalúen, junto con alguno de los anteriores, biomarcadores de dolor (BDNF, IL-6, IL-10).
- Estudios que evalúen secundariamente la calidad del sueño con PSQI y la frecuencia de episodios en pacientes con migraña, para usar como referencia el efecto de la melatonina en los dolores de tipo nociplásticos.
- Utilización exclusiva de melatonina o agonistas de sus receptores, sin otros fármacos administrados en conjunto, salvo que se diferencia la acción de la melatonina en algún grupo.
- Estudios que comparen la melatonina o sus agonistas con placebo o control positivo.

- Estudios en los que su objetivo principal no sea el dolor, pero evalúen el efecto analgésico de la melatonina.
- Estudios con mínimo 1 semana de seguimiento para el dolor neuropático, nociplástico y nociceptivos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron: diseños de estudios que no sean ECA en humanos, ECAs o Ensayos experimentales en animales, estudios anteriores al año 2000 o en idioma distintos al español o inglés; si no se logra conseguir el artículo completo; si tienen falta de datos suficientes para los resultados de interés en los individuos y aquellos estudios con menos de una semana de seguimiento.

No se incluirán documentos no publicados y literatura gris como documentos de conferencias o tesis. No se incluirán aquellos artículos que utilicen la melatonina junto con otro adyuvante y no diferencie su acción. Se excluyeron los protocolos de ensayos sin resultados, los estudios sin grupo de control o con seguimiento menor a 1 semanas. Por último, tampoco serán incluidos los estudios que no evalúen la respuesta dolorosa, ni tampoco los que traten sobre dolor de tipo visceral.

Resumen de criterios de exclusión:

- Diseños de estudios que no sean ECA en humanos, ECAs o Ensayos experimentales (EE) en animales.
- Estudios anteriores al año 2000 o en idiomas distintos al español o inglés.
- Artículos incompletos o con falta de datos suficientes para los resultados de interés.
- Estudios con menos de una semana de seguimiento.
- Documentos no publicados y literatura gris, como documentos de conferencias o tesis.
- Estudios que utilicen melatonina junto con otros adyuvantes sin diferenciar su acción.
- Protocolos de ensayos sin resultados.
- Estudios sin grupo de control.
- Estudios que no evalúen la respuesta dolorosa, aunque sea de forma secundaria o con biomarcadores (wind up). Es decir, aquellos que evaluaron solamente biomarcadores, sin evaluar la respuesta dolorosa, no fueron incluidos.
- Estudios que traten sobre dolor de tipo visceral.

Estrategia para la síntesis de datos:

Dado que el resultado primario (intensidad del dolor) se suele informar como una variable continua (por ejemplo, puntuaciones de dolor VAS), la media diferencial (MD) o la diferencia media estandarizada (SMD) (con un intervalo de confianza del 95%), al final de la intervención, se seleccionó como la principal medida de resumen para determinar el tamaño del efecto en los estudios realizados en humanos. La diferencia mínima clínicamente importante en la intensidad del dolor se definió como una reducción relativa del 30% desde el inicio hasta el final de la intervención.

Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad de los estudios y el riesgo de sesgo fueron evaluados para cada uno de los estudios incluidos de acuerdo con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo basada en los dominios.

PRISMA 2009 Diagrama de Flujo

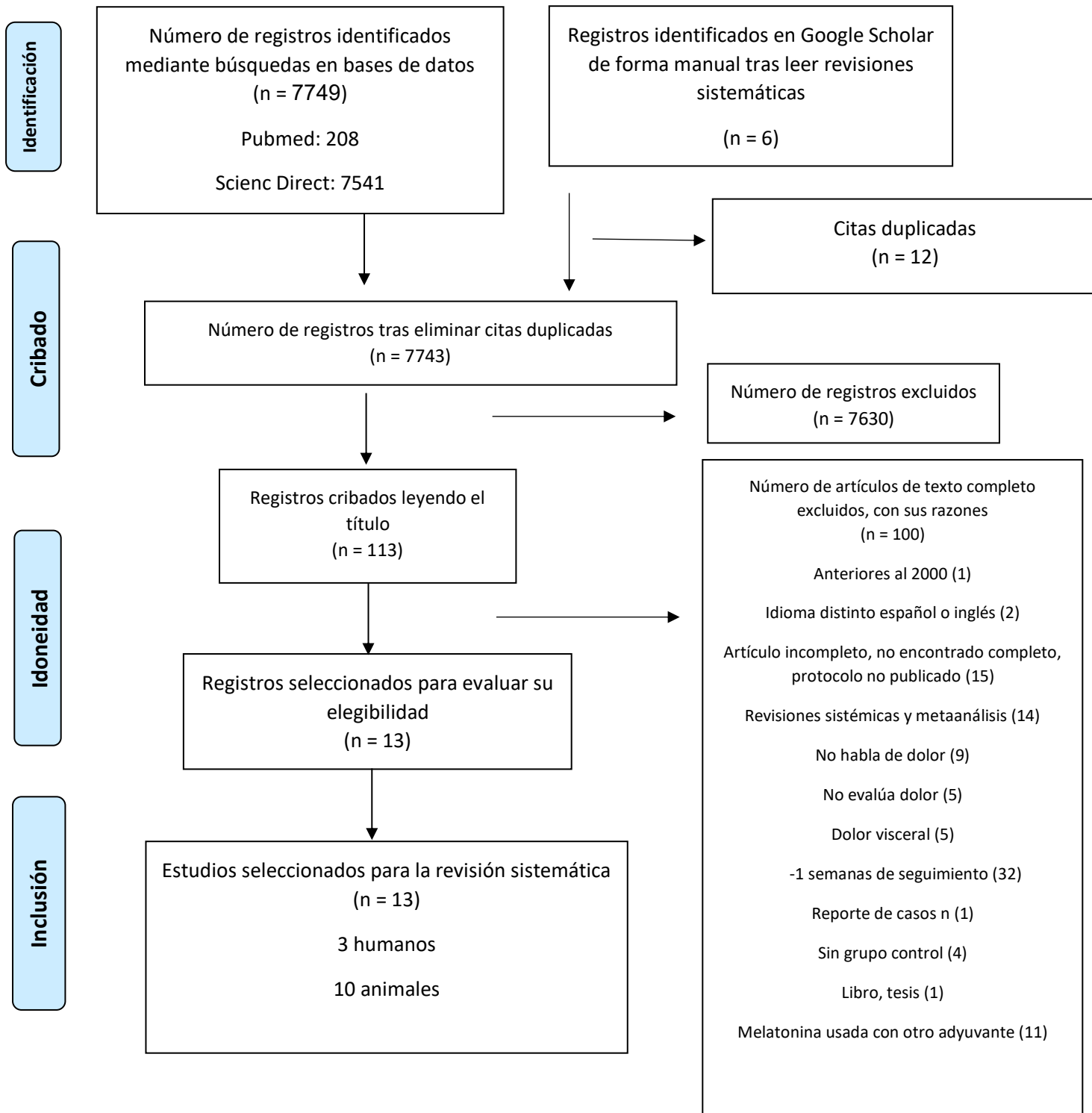


Tabla 5

Humanos:

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	POBLACIÓN	TAMAÑO DE LA MUESTRA, EDAD Y GÉNERO	EVALUACIÓN DEL DOLOR	INTERVENCIÓN Y COMPARACIÓN	DURACIÓN (SEMANAS)	DOSIS	RESULTADOS	REDUCCIÓN DE DOLOR
Vidor et al., (2013)	ECA doble ciego	Dolor temporomandibular miofascial	32 mujeres 19 – 40 años	VSA PPT. Secundario: VASQS-sleep	Melatonina vs placebo	4	5mg oral	↓Dolor (VSA) ↑PPT, VASQS-sleep	↓Dolor (VAS) 44% ↑PPT 39%
Alstadhaug et al., (2010)	ECA cruzado doble ciego	Migraña	46 sujetos (18-65 años)	PSQI y Cuestionario frecuencia ataque, intensidad y característica de la migraña	Melatonina vs placebo	8	2mg oral	Sin diferencias significativas en la disminución y frecuencia de ataques (MLT y Placebo)	↓33% MLT Y 30% placebo
de Zanette et al., (2014)	ECA doble ciego (fase II)	Fibromialgia	63 mujeres, 18 a 65 años	Escala Visual Analógica (EVA 0-100 mm), Secundariamente: FIQ PPT HPT PSQI BDNF (sérico)	Melatonina (10mg) n = 21 vs Control positivo: amitriptilina (25 mg) (n =21) vs Melatonina (10 mg) + amitriptilina (25 mg) (n = 21)	6	10mg oral	La MLT sola o asociada con amitriptilina fue superior a la amitriptilina ↓VAS, PPT, FIQ, PSQI, BDNF	Dolor: ↓NPS: 35 % ↓VAS: 26.8%: 12.85% Amitriptilina. 17.37% MLT. 20.93% MLT + Amitriptilina

ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado. VSA: Visual Analogue Scale. PPA: Pressure Pain Detection. VASQS-SLEEP: Visual Analogue Sleep Quality Scale. PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index. PPT: umbral de dolor por presión. HPT: umbral de dolor por calor. FIQ: cuestionario de impacto de la fibromialgia. BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro. NPS: Numerical pain scale 0-10.

Animales:

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MODELO ANIMAL	MODELO DE DOLOR (TIPO DE DOLOR)	EVALUACIÓN	INTERVENCIÓN Y DOSIS	DURACIÓN (SEMANAS)	RESULTADOS
Mokhtari et al., (2023)	EE	52 ratas macho adultas	Dolor neuropático (ligadura nerviosa)	Hiperalgnesia térmica (calor) Alodinia al frío Comportamiento depresivo y ansioso: Laberinto Elevado test Prueba natación forzada Test suspensión de la cola Prueba del campo abierto	10mg/kg Melatonina vs vehículo	3	<p>↓ HPT ↓ ADT ↓ Comportamientos depresivos y ansiedad</p>
S.-S. XIE, (2020)	EE	39 ratas machos	Dolor orofacial formalina (nociceptivo)	Filamentos de von Frey (alodinia mecánica)	Melatonina (10mg/kg) ip. Vs solución salina	2	<p>↓ Alodinia mecánica ONS</p>
Chiang et al., (2013)	EE	Ratas machos	CCI nervio mediano	Filamentos de von Frey	Melatonina p.o (37,5; 75; 150; 300, mg/kg) vs pinealaectomía vs vehículo	3	<p>MLT: ↓ Hipersensibilidad mecánica. ↓ IL 1β, IL-6 y TNF-α (dosis dependiente). PINELECTOMIA: ↑ Hipersensibilidad mecánica y citocinas proinflamatorias</p>
Kaur et al., (2022)	EE	24 ratas macho	Dolor central talámico pos-ACV	Filamentos de von Frey Grabación comportamiento	Lesión talámica + Melatonina (30mg/kg, i.p) vs lesión talámica vs sham	9 (MLT 3 semanas de tratamiento)	<p>↓ Hiperalgnesia mecánica Mejoró el descanso nocturno y actividad exploratoria durante día</p>
Tang et al., (2022)	EE	Ratas macho	Dolor neuropático (hernia de disco lumbar izquierda L4-L5)	Filamentos de von Frey (umbral mecánico) HPT (umbral térmico) Estudio electrofisiológico	Melatonina 20mg/kg (ip 4 veces al día x 3 días) 8MP, luzindole, 4PP (intratecal 4 veces al día por 3 días)	2	<p>↓ Alodinia mecánica ↓ Hiperalgnesia térmica ↓ Potencial de campo evocado Fibra C</p>

EE: Ensayo Experimental. ADT: Acetona Drop Test. HPT: Hot Plate Test. CCI: Chronic Constriction Injury. SNL: Spinal Nerve Ligation. PSL: ligadura parcial del nervio ciático. NREM: fase sin movimientos oculares rápidos. I.p.: intra peritoneal. 8MP: 8-methoxy-2-propionidotetralin (agonista MT2). 4PP: 4-phenyl-2-propionamidotetralin (antagonista mt2). Ons: óxido nítrico sintasa

Autor y año	DISEÑO	MODELO O ANIMAL	MODELO DE DOLOR (TIPO DE DOLOR)	EVALUACIÓN	INTERVENCIÓN Y DOSIS	DURACIÓN (semanas)	RESULTADOS
Kumar et al., (2011)	EE	88 ratas Wistar	Dolor neuropático: CCI	Prueba plato caliente Alodinia al frío Determinación bioquímica del estrés oxidativo	Estudio 1: Melatonina (2.5 y 5 mg/kg i.p.) vs vehículo vs gabapentina Estudio 2: CCI+: L-NAME (5mg/kg ip) vs L-arginina (100mg/kg ip) vs L-arginina + melatonina (2.5 mg/kg ip) vs L-NAME + melatonina (2.5 mg/kg)	3	Hiperalgesia térmica Alodinia al frío Daño oxidativo
J. J. Lin et al., (2017)	EE	100 ratones machos adultos	Dolor neuropático (ligadura nervio ciático)	Alodinia: filamentos de von Frey Hiperalgesia térmica: método Hargreaves	Melatonina (100 mg/kg, ip) Luzindol (agonista MT1 y MT2) 20mg/kg, ip Ramelteon (agonista MT1 y MT2) 50 mg/kg, ip 8MP (agonista MT2) 50 mg/kg, ip 4PP (agonista MT2) 20 mg/kg, ip CGP ML-176 (agonista inverso del receptor)	3	MLT y 8MP: alodinia mecánica e hiperalgesia térmica Supresión de MAPK1, Ca α 1b, Ca α 1e, Grm1, NMDA (producido por 8mp)
Wang et al., (2012)	EE	Ratas Wistar y WKY	Dolor nociceptivo inflamatorio ATM inyección CFA	Algómetro hiperalgesia Test natación forzada	6-cloromelatonina (análogo melatonina) intracisternal 10 IL 2 veces al día vs vehículo	2	Hiperalgesia mecánica, comportamiento depresivo
C. T. Huang et al., (2020)	EE	60 ratas Sprague-Dawley adultas y machos	Dolor neuropático inyección de LPC (fosfatidilcolina lisofosfolípida)	Alodinia: filamentos de von Frey Hiperalgesia térmica: test plantar	Melatonina (37.5 mg/kg, 75 mg/kg y 150 mg/kg ig.), antagonistas ML T S26131(MT1), 4P-PDOT (MT2) y prazosin (MT3) steroidaxic microinyección	1	Fosforilación de MAPKS, citocinas proinflamatorias y alodinia mecánica e hiperalgesia térmica
Scarab elot et al., (2016)	EE	36 Rattas Sprague-Dawley machos	Dolor nociceptivo agudo (CFA) en la ATM	Sensibilidad mecánica: von Frey test Dolor supraespinal: HPT	Melatonina (50 mg/kg) ip vs vehículo vs solución salina	1	Alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica. BDNF

i.p.: intra peritoneal. SNL: ligadura del nervio espinal. CCI: chronic constriction injury. MLT: melatonina. 8MP: 8-methoxy-2-propionamidotetralin (agonista mt2). 4PP: 4-phenyl-2-propionamidotetralin (antagonista mt2). CGP52608 (agonista del receptor roralfa). ML-176 (agonista inverso del receptor ror alfa). CFA: coadyuvante freund completo. HPT: hot plate test

Resultados

Con la búsqueda se obtuvieron 208 resultados en Pubmed y 7541 en ScienceDirect. Se sumaron manualmente 6 artículos que fueron localizados por google scholar, luego de leer revisiones bibliográficas y seleccionar los artículos que cumplían los criterios de inclusión para la revisión. De esos 7755 artículos, fueron excluidos 12 por estar duplicados, quedando 7743. Luego con la lectura del título (seleccionando aquellos que trataban sobre melatonina y dolor), se seleccionaron 113 para la revisión.

Según los criterios de inclusión y exclusión, prosiguiendo con la lectura del artículo, se descartaron 100 artículos, por las siguientes razones: ser anteriores al año 2000 (1), ser de un idioma distinto español o inglés (2), por no encontrar el artículo completo (15), por tratarse de revisiones sistemáticas y metaanálisis (14), reporte de casos n(1), libro, tesis (1), por no tener grupo control (4), por no hablar de dolor (9), por no evaluar el dolor (5), por tratarse de dolor visceral (5), por tener menos de 1 semanas de seguimiento (32), y por usar melatonina junto con otro adyuvante sin centrarse en la evaluación de la melatonina (11). En este último punto cabe aclarar que artículos en los que se comparó la melatonina junto con otro adyuvante, con otro grupo que utilizó solamente el adyuvante (como grupo control positivo), si fue considerado, ya que se observó el rol de la melatonina, en comparación con el grupo control.

Se excluyeron aquellos artículos que tenían un seguimiento menor a 1 semana, para los 3 tipos de dolor, ya que se consideró necesario conocer el efecto a un plazo mayor que los estudios en los que evaluaban el efecto en pocas horas o días.

Finalmente 13 artículos (10 animales y 3 en humanos) cumplieron los criterios de inclusión y se seleccionaron para llevar a cabo la revisión sistemática.

Características de los estudios incluidos:

En la Tabla 5 se proporciona una descripción general de los ECA, EE y ECCs que examinan los efectos antiinflamatorios, antialodínicos, antinociceptivos y analgésicos de la melatonina y sus agonistas de receptores. Todos los estudios fueron controlados con placebo. También se especifican las formas de evaluación del dolor y el resultado de la administración de melatonina sobre del mismo, también de forma secundaria los cuestionarios de calidad de sueño, depresión. No se informan sobre otras evaluaciones que se hayan realizado en el estudio (por ejemplo: estudios moleculares como PCR, ELISA, Western blot, etc.)

Se seleccionaron 3 de ECA en humanos y 10 ensayos experimentales en animales

Los tamaños de las muestras oscilaron entre: 18-100 en animales y 32-63 humanos (con un total de 141)

- Las poblaciones de dolor incluyeron:

Humanos: trastorno temporomandibular, fibromialgia y migraña (como modelos de dolor con características fenotípicas nociplásticas)

Animales: dolor neuropático (ligadura nervio ciático, espinal, mediano, hernia de disco lumbar), dolor nociceptivo (temporomandibular y orofacial, con formalina y CFA), dolor talámico central (ACV), dolor agudo y crónico (CFA), dolor nociceptivo inflamatorio (artritis reumatoidea) y dolor nociceptivo y neuropático en ratas diabéticas.

La intensidad del dolor se evaluó en los 13 estudios. En humanos, se utilizó el método de VAS y PPT para dos de los estudios en fibromialgia y ATM, frecuencia e intensidad de ataques para el estudio de migraña. En animales: los distintos estudios evaluaron el umbral a la presión y/o umbrales térmicos (frío y calor). Todos tuvieron mínimo 1 semana de seguimiento de tratamiento.

Evaluación de riesgo de sesgo

En la Figura 8 se proporciona un resumen de la evaluación del riesgo de sesgo de acuerdo con la herramienta Cochrane

Figura 8:

	Generador de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo desgaste)	Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Vidor et al., (2013)	+	+	+	+	+	?	+
Alstadhaug et al., (2010)	+	+	+	?	+	+	+
de Zanette et al., (2014)	+	+	+	+	+	?	+
Mokhtari et al., (2023)	?	+	?	?	?	+	+
S.-S. XIE, (2020)	?	+	?	?	?	+	+
Chiang et al., (2013)	?	+	+	+	?	+	+
Kaur et al., (2022)	?	?	?	?	?	+	+
Tang et al., (2022)	?	?	?	?	?	+	+
Kumar et al., (2011)	?	?	+	?	+	+	+
J. J. Lin et al., (2017)	?	+	+	?	+	+	+
Wang et al., (2012)	?	?	+	?	?	+	+
C. T. Huang et al., (2020)	?	+	+	+	+	+	+
Scarabelot et al., (2016)	+	+	?	+	?	+	+

Desarrollo de los resultados

13 artículos científicos cumplieron los criterios de inclusión. A continuación, se presentan los resultados organizados por temas y en el orden que se consideró más pertinente para facilitar la comprensión e integración de los hallazgos. La síntesis de los resultados de los estudios puede consultarse en la Tabla 5.

Dolor Nociceptivo

Wang et al. (2012) en ratas, se encontró que la melatonina redujo la hiperalgesia mecánica y los comportamientos depresivos. Se demostró que la melatonina tiene un efecto analgésico independiente de su capacidad para mejorar la calidad del sueño. Además, se observó una inhibición de la corriente inducida por NMDA en la médula espinal, lo que sugiere una modulación de la transmisión del dolor nociceptivo en el sistema nervioso central.

El estudio de S.-S. Xie (2020) se centró en evaluar la acción de la melatonina en el dolor nociceptivo de características inflamatorias, utilizando un modelo de dolor orofacial inducido por formalina en ratas. Los resultados clave fueron:

- Efecto analgésico de la melatonina: Las ratas que recibieron formalina y luego fueron tratadas con melatonina, ya sea por vía subcutánea o intraperitoneal, experimentaron una disminución en la alodinia mecánica, en comparación con las ratas a las que se les administró formalina y luego solución salina. Esto sugiere que la melatonina tiene propiedades analgésicas y puede reducir la sensación de dolor en este modelo de dolor inflamatorio.
- Efecto antioxidante de la melatonina: en un entorno in vitro, la melatonina demostró tener efectos antioxidantes. Cuando se administró melatonina a las neuronas sensoriales primarias expuestas a capsaicina, hubo una disminución en la expresión del óxido nítrico sintasa (NOS) en comparación con las células expuestas solo a capsaicina. Este resultado, sugiere que la melatonina puede reducir la producción de óxido nítrico en estas neuronas, lo que se encuentra relacionado con la reducción de la respuesta inflamatoria provocada por esta enzima.

Por lo tanto, el estudio de S.-S. Xie (2020) muestra que la melatonina tiene efectos beneficiosos tanto como analgésico, al reducir la alodinia mecánica en un modelo de dolor orofacial inducido por formalina, como antioxidante, al disminuir la expresión de NOS en neuronas sensoriales primarias expuestas a capsaicina.

Scarabelot et al. (2016) investigaron el dolor nociceptivo agudo a largo plazo en ratas. Se les administró CFA en la articulación temporomandibular (ATM) y se dividieron en varios grupos. El grupo tratado con melatonina (grupo OM) mostró una disminución significativa en la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en comparación con los grupos sin tratamiento o con vehículo (OV y O). Además, se observó que la melatonina revirtió el aumento de los niveles de BDNF en el tronco encefálico, aunque no tuvo efectos en los niveles de NGF, IL-6 o IL-10.

Dolor Nociplástico

En el contexto de dolor nociplástico, se encontraron los siguientes estudios:

Alstadhaug et al. (2010) investigaron el efecto de la melatonina en la frecuencia e intensidad de la migraña. Estos autores, evidenciaron una disminución en la intensidad y frecuencia de los episodios de migraña, pero, estos efectos de la melatonina, no fueron superiores al placebo.

Por otro lado, de Zanette et al. (2014) administraron melatonina sola y en combinación con amitriptilina en pacientes con fibromialgia. La administración de melatonina sola o en combinación con amitriptilina resultó en mejoras en los puntajes de dolor (evaluado por VAS en un 26.8 %), umbral del dolor por calor y presión, y calidad del sueño en comparación con el grupo control que recibió solo amitriptilina. Además, se observó mejoras en las puntuaciones NPS (Numerical Pain Scale 0-10) en una reducción del 35%, durante las tareas CPM-TASK (en la que se evalúa el sistema modulador descendente con la tarea condicionada al dolor).

Vidor et al. (2013) llevaron a cabo un estudio en mujeres con dolor en la articulación temporomandibular (ATM). Tras administrar 5 mg de melatonina durante 4 semanas, se observó una reducción significativa del dolor en un 44% evaluado mediante la escala visual analógica (VAS). Además, la melatonina aumentó el umbral del dolor miofascial en la ATM, lo que indica una disminución del dolor. Los desórdenes temporomandibulares son considerados dolores con características predominantemente de tipo nociplásticas (Chimenti et al., 2018) por lo tanto, fueron incluido en este grupo.

Dolor Neuropático

Dentro de los estudios de dolor neuropático, se encontraron varios hallazgos interesantes:

Mokhtari et al. (2023) evaluaron el efecto de la melatonina en los comportamientos depresivos y ansiosos, causados por dolor neuropático, en modelos de ratas con ligadura del nervio ciático. La administración de melatonina redujo la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica, lo que sugiere un efecto antialodínico y antihiperalgésico de la misma. Además, se observó una disminución de la muerte celular en el hipocampo y la corteza prefrontal. Estos resultados insinúan un efecto positivo en la modulación del dolor neuropático y los comportamientos depresivos.

Chiang et al. (2013) investigaron la relación entre la activación de la p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) en el núcleo cuneiforme (CN) y la hipersensibilidad mecánica provocada por una lesión por constricción del nervio mediano en ratas. La administración de melatonina suprimió la activación de p38 MAPK y redujo la hipersensibilidad mecánica, lo que sugiere un efecto analgésico de la melatonina en el dolor neuropático, a través de la modulación de p38 MAPK.

Huang et al. (2020) utilizando un modelo de desmielinización en el nervio mediano de ratones, observaron que la administración de melatonina disminuyó el dolor neuropático (hiperalgesia térmica y alodinia mecánica). Se evidenció, además, una reducción en la activación glial y de las proteínas kinasa activada por mitógenos (MAPKs), así como una disminución en la liberación de citocinas proinflamatorias en el núcleo cuneiforme homolateral. Estos efectos analgésicos de la melatonina fueron antagonizados por la administración de un antagonista selectivo de MT2.

Kumar et al. (2011) evaluaron el rol de la melatonina como analgésico en el dolor neuropático en ratas con constricción crónica del nervio ciático. Se encontró que la melatonina redujo la hiperalgesia térmica y la alodinia al frío, así como también, disminuyó el daño oxidativo en el tejido nervioso. Además, la administración de L-NAME (inhibidor de la enzima óxido nítrico sintasa) potenció los efectos analgésicos de la melatonina, mientras que la L-arginina (precursor de óxido nítrico) revirtió los efectos antioxidantes de la melatonina.

J. J. Lin et al., (2017) se centró en el dolor neuropático inducido por la ligadura del nervio ciático en ratones y evaluó los efectos de la melatonina y el agonista MT2 (8MP) en este modelo. Los principales resultados fueron:

- Melatonina y 8MP en el dolor neuropático: la activación de MT2, tanto con melatonina (100 mg/kg, ip) como con 8MP (agonista MT2, 50 mg/kg), redujo significativamente la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en ratones con ligadura del nervio ciático en comparación con el grupo de control que recibió vehículo.
- Receptores de melatonina en el ganglio de la raíz dorsal: se observó una mayor expresión de receptores MT1 en las células gliales y una mayor expresión de receptores MT2 en las neuronas en el ganglio de la raíz dorsal.
- Mecanismos intracelulares: la activación de MT2 por 8MP suprimió la actividad de los canales de calcio en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, a través de la vía MAPK1.
- Regulación de la señalización de NOS: la melatonina reguló la señalización del óxido nítrico sintasa (NOS) en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, independientemente de los receptores MT2 y ROR α . La administración de antagonistas de los receptores de melatonina no afectó significativamente la expresión de NOS en comparación con la melatonina.
- Expresión de c-fos, CGRP y citocinas neuroinflamatorias: la activación de MT2 por melatonina o 8MP moduló la expresión de c-fos, péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) y citocinas neuroinflamatorias (TNF- α e IL-1B) en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal en ratones con ligadura del nervio ciático.

Kaur et al., 2022 en ratas machos, provocaron dolor posterior a ACV, al lesionar al tálamo por cirugía. El dolor de tipo central, como el provocado por ACV, genera hiperalgesia mecánica, dolor neuropático (central). En sus resultados, encontraron una disminución de la producción de melatonina endógena por parte de las ratas que recibieron la cirugía con respecto a la simulación (grupo control), como también observaron una hiperalgesia y alteraciones en el ritmo de descanso y ritmos circadianos en las ratas operadas. Aquel grupo que recibió tratamiento con melatonina por 3 semanas aumento el umbral de retirada de la pata (disminuyó la hiperalgesia mecánica), y disminuyó el comportamiento durante las horas del sueño (mejorando el descanso). En las ratas que recibieron la cirugía tuvieron un umbral menor en la prueba de von Frey (hiperalgesia mecánica), menor actividad durante las horas de vigilia y mayor actividad durante las horas del sueño (lo que nos muestra alteración del ritmo circadiano provocada por el dolor). Estos efectos de la melatonina fueron atenuados con la inyección de Luzindol (antagonista MLT) y 4P-PDOT (antagonista selectivo MLT2).

Por último, Tang et al., (2022) evaluaron el efecto de la melatonina en ratas con implantación de NP (núcleo pulposo), simulando una hernia de disco lumbar, para estudiar el efecto de la melatonina y agonista MT2 en el umbral del dolor mecánico y térmico, así como en las respuestas eléctricas de las fibras C y la expresión de ciertas proteínas en la médula espinal que provocan sensibilización periférica (CGRP, IB4). Los resultados fueron:

- Efectos de la Mel en el umbral del dolor: La implantación de NP disminuyó el umbral mecánico de retirada de la pata (PWT) y el tiempo de retirada de la pata frente a estímulo térmico (PWL) durante 14 días después de la cirugía en comparación con el grupo de control sham ($P < 0.01$). Donde observaron, que la administración sistemática de la melatonina aumentó el PWT y el PWL,

respectivamente, durante 10 y 5 días después de la cirugía en comparación con el grupo NP con vehículo ($P < 0.05$).

- Efecto de Mel en las respuestas de las fibras C: las ratas con comportamientos de dolor, mostraron un aumento en la amplitud de las respuestas de las fibras C (potenciales evocados por fibras C) en comparación con el grupo de control sham ($P < 0.05$, $P < 0.01$) después de la implantación de NP. Donde la melatonina redujo estas respuestas de las fibras C con cada intensidad de estimulación en comparación con el grupo NP con vehículo ($P < 0.05$, $P < 0.01$). La medición de las respuestas de las fibras C se realizaron al 5to día de la cirugía.
- Efecto de la melatonina en la expresión de proteínas en la médula espinal: la expresión de NR2B (N-methyl-D-aspartate submit 2B), CGRP (péptido relacionado con el gel de la calcitonina) e IB4 (isolectina b4) en la médula espinal fue mayor en el grupo con NP en comparación con el grupo sham. La melatonina disminuyó la expresión de NR2B, CGRP e IB4 en la médula espinal en comparación con el grupo NP con vehículo.
- Implicación de los receptores MT2: la administración de un agonista de MT2 (8MP) disminuyó la expresión de NR2B, CGRP e IB4 en la médula espinal, y este efecto fue bloqueado por antagonistas de MT2 (luzindole o 4PP).

Resumen de los resultados:

Para poder mejorar la comprensión de los resultados de los artículos, he realizado un resumen que expreso a continuación

Dolor Nociceptivo:

- Wang et al. (2012) en ratas

Melatonina redujo hiperalgesia mecánica y comportamientos depresivos.

Inhibición de la corriente inducida por NMDA en médula espinal.

- Estudio de S.-S. Xie (2020) en ratas

Efecto analgésico de la melatonina en dolor orofacial inducido por formalina.

Efecto antioxidante de la melatonina al disminuir la expresión de NOS en neuronas.

- Scarabelot et al. (2016) en ratas

Melatonina disminuyó la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica.

Revirtió el aumento de BDNF en el tronco encefálico por melatonina.

Dolor Nociplástico

- Vidor et al. (2013) en humanos

Reducción significativa del dolor en la ATM con melatonina (medido por VAS).

Aumento del umbral del dolor miofascial en la ATM.

- Alstadhaug et al. (2010)

Melatonina no supera al placebo en profilaxis de migraña (intensidad y frecuencia de ataques).

Reducción en intensidad y frecuencia de episodios de migraña.

- de Zanette et al. (2014)

Melatonina sola o con amitriptilina mejoró el dolor (VAS), umbral de dolor y calidad del sueño en fibromialgia.

Dolor Neuropático

- Mokhtari et al. (2023) en ratas

Melatonina redujo la alodinia mecánica e hiperalgesia térmica.

Reducción de muerte celular en hipocampo y corteza prefrontal.

- Estudio de Chiang et al. (2013) en ratas

Melatonina suprimió la activación de p38 MAPK y reduce hipersensibilidad mecánica.

- Huang et al. (2020) en ratones

Melatonina redujo hiperalgesia térmica y alodinia mecánica.

Disminución de activación glial y proteínas MAPKs.

- Tang et al., (2022) en ratas

Melatonina aumentó el umbral de dolor mecánico y térmico hasta el 5to día posterior a la cirugía.

Redujo las respuestas eléctricas de las fibras C en la médula espinal

Disminuyó los niveles de NR2B, GRP e IB4 en la médula espinal

Se observó que los receptores MT2 se incrementaron después de la implantación de NP y estuvieron localizados junto a neuronas y microglía. Agonista MT2 imitó los efectos de la melatonina, y tanto un antagonista de amplio espectro de los receptores MT como un antagonista específico de los receptores MT2 eliminaron el efecto del agonista de los receptores MT2.

- Kumar et al. (2011) en ratas

Melatonina redujo la hiperalgesia térmica y alodinia al frío, disminuyó el daño oxidativo en tejido nervioso.

Efectos modulados por inhibidores y precursor de NOS.

- J. J. Lin et al. (2017) en ratones

Activación de MT2 por melatonina y 8MP redujo la alodinia mecánica e hiperalgesia térmica.

Se observó un aumento en la expresión de receptores de melatonina en ganglio de la raíz dorsal, y una supresión de actividad de canales de calcio a través de vía MAPK1.

Regulación de señalización de NOS y expresión de c-fos, CGRP y citocinas neuroinflamatorias.

- Kaur et al. (2022) en ratas machos

Lesión del tálamo post-ACV disminuyó la producción de melatonina endógena, indujo hiperalgesia mecánica y afectó el ritmo circadiano.

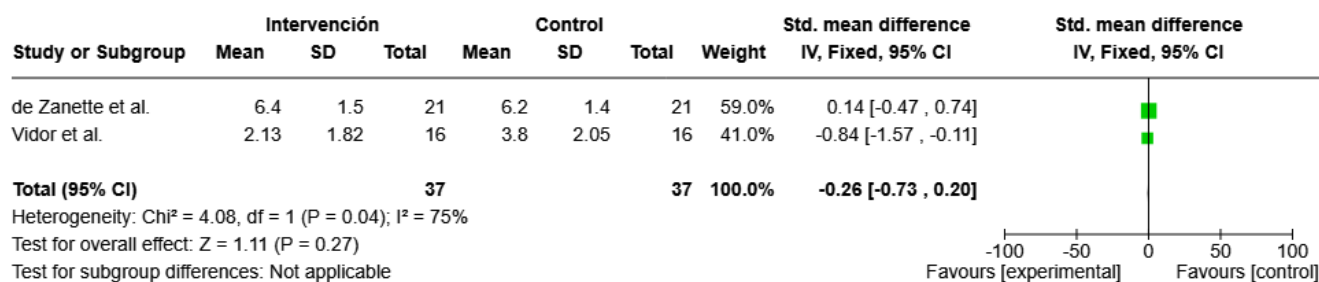
Melatonina aumentó umbral de retirada de pata, mejoró los ciclos de vigilia-sueño, mejorando el descanso; estos efectos fueron antagonizados por luzindol y 4P-PDOT.

Forest plot:

Dada la falta de notificación de los valores brutos de media y desviación estándar proporcionado en los estudios de animales, únicamente se realizó el diagrama de dos estudios realizados en humanos, que evaluaron la escala análoga visual (VAS) y el umbral de dolor a la presión (PPT) (Figura 9 y Figura 10, respectivamente). El estudio de Alstadhaug et al. (2010), no evaluó la VAS ni PPT, sino la frecuencia de ataques, por lo que tampoco se incluyó en el gráfico.

Figura 9

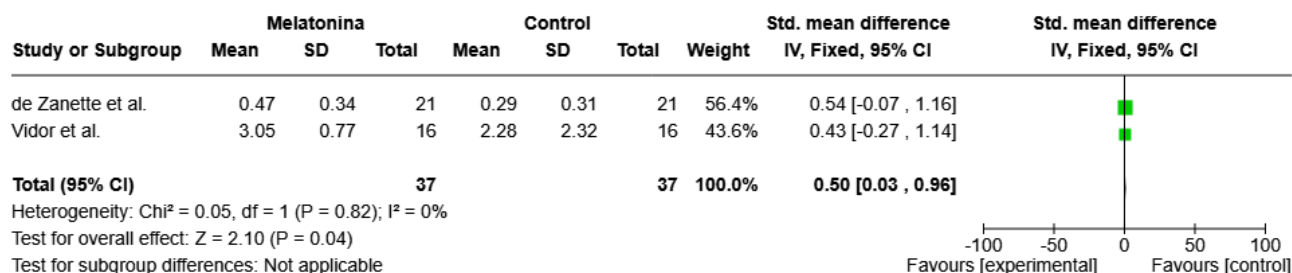
Forest plot VAS en humanos



Nota: Creado con RevMan

Figura 10

Forest plot PPT humanos



Nota: Creado con RevMan

Discusión

En esta revisión sistemática, se investigó el uso de la melatonina como terapia potencial para el dolor lumbar, profundizando en la evidencia disponible tanto en estudios en humanos como en animales. El objetivo principal fue determinar el rol de la melatonina y sus receptores como analgésicos de los dolores de tipo neuropático, nociceptivo y nociplástico, y correlacionarlo con el dolor lumbar provocado por las hernias de disco.

La búsqueda de artículos científicos sobre el uso de la melatonina en humanos para el tratamiento del dolor lumbar por hernia de disco reveló estudios que evaluaron su potencial como opción terapéutica en otras condiciones de dolor, tales como la fibromialgia, la migraña y los dolores en la articulación temporomandibular (ATM). En

paralelo, la investigación realizada en animales ha analizado fundamentalmente el papel de la melatonina en dolores de tipo neuropático y nociceptivo.

A pesar de la menor cantidad de estudios específicos sobre el dolor lumbar, la evidencia en otras condiciones dolorosas (fibromialgia, migraña y ATM) aporta información valiosa sobre el potencial de la melatonina como analgésico o modulador del dolor en fenotipos nociplásticos. Cabe destacar que los pacientes con estas condiciones presentan mecanismos predominantemente nociplásticos, además de comorbilidades asociadas como trastornos del sueño, ansiedad y depresión, que impactan significativamente en su calidad de vida. Discutir el efecto de la melatonina en estos grupos de pacientes podría ayudar a comprender sus mecanismos y abrir la puerta a futuras investigaciones sobre su uso en el tratamiento del dolor lumbar.

El dolor lumbar no específico, caracterizado por una duración mayor a seis meses y la presencia de factores psicológicos, sociales y comorbilidades asociadas, presenta un procesamiento del dolor alterado (Hartvigsen et al., 2018b). Estas características lo clasifican como un dolor nociplástico, similar a las condiciones estudiadas en investigaciones con humanos que emplearon melatonina. Este dolor crónico puede tener su origen en un dolor provocado por una hernia de disco lumbar, que, a través de mecanismos maladaptativos, puede evolucionar a un dolor con mecanismos predominantemente nociplástico, y persistir en el tiempo incluso después de la resolución de la hernia. Es decir, cumplir con los criterios de dolor nociplástico en el que se presenta dolor en ausencia de una fuente nociceptiva o lesión del sistema nervioso.

En contraste con la limitada investigación en humanos, diversos estudios en modelos animales han evaluado el papel de la melatonina en el dolor neuropático y nociceptivo. Esta amplia gama de trabajos nos permite discutir los potenciales efectos analgésicos de la melatonina sobre estos mecanismos del dolor, así como su posible aplicación en pacientes con dolor lumbar neuropático o nociceptivo, ocasionado en algunos casos por hernias discales.

Por lo tanto, retomando toda la información presentada, los pacientes con dolor lumbar pueden tener mecanismos de tipo nociceptivo (por ejemplo, en períodos inflamatorios en una hernia discal, dolores facetarios, etc.), neuropático (por compresión o irritación de la raíz nerviosa) y nociplástico (por cronificación del dolor y kinesiofobia). Es importante recordar que la asociación entre las hernias discales y el dolor lumbar no siempre es clara, ya que se han observado imágenes de resonancia con hernias discales incluso en personas asintomáticas. En algunos casos, el dolor lumbar está relacionado con las hernias discales, mientras que en otros no podemos asegurar esta asociación. Esta variabilidad dificulta establecer una relación causal definitiva. Por lo tanto, es más preciso enfocarse en los mecanismos fenotípicos del dolor (nociceptivo, nociplástico y neuropático), ya que estos mecanismos pueden estar presentes tanto en el dolor lumbar como en las hernias discales.

Primero, se discutirán los estudios en humanos, para luego continuar con los realizados en animales. En los primeros se encontró la relación de la melatonina en pacientes con dolores de tipo nociplástico; y en los segundos, artículos que estudiaron el rol de la melatonina en los dolores de tipo neuropático y nociceptivo. De esta manera, se espera, a raíz de la interpretación de los resultados, discutir el potencial de la melatonina como uso terapéutico para pacientes con dolor lumbar de características neuropáticas, nociceptivas y/o nociplásticas.

Melatonina y dolor en humanos

Tal como se indicó anteriormente, la melatonina, se ha estudiado en humanos en pacientes con dolores predominantemente nociplásticos. En el caso de las cefaleas, (clasificadas como fenotipo nociplástico), podemos decir que si bien existe artículos que menciona el rol de la melatonina como regulador o prevención del dolor de cabeza de tipo migrañoso y tensional, se observó una carencia de estudios de calidad metodológica.

Peres et al. (2004), utilizaron la melatonina como prevención para el dolor de cabeza, donde la administración de 3mg en la noche previo a dormir, en 40 pacientes, obteniendo como resultado una disminución en la frecuencia de los episodios. De manera similar, Miano et al. (2008) realizaron un ensayo abierto administrando melatonina (3 mg) a adolescentes con dolor de cabeza tensional y migraña, también reportando una reducción en el número de episodios. La falta de cegamiento, aleatorización y grupos control en estos estudios, plantearon inquietudes sobre el sesgo del placebo y, además no cumplieron los criterios de inclusión.

Siguiendo con la relación entre melatonina y las cefaleas, Alstadhaug et al., (2010), reportaron mejoras al administrar melatonina, pero no encontraron diferencias entre la administración de melatonina con el placebo en la reducción en la frecuencia e intensidad del dolor en los episodios de migraña. Es curioso comentar, que tampoco observaron mejoras en la calidad del sueño frente al placebo.

Además de la melatonina, también se han explorado otros compuestos como la Agomelatine, un agonista de los receptores MT1 y MT2, en pacientes con migraña. Aunque no se incluyó en nuestra revisión debido a la falta de disponibilidad del artículo completo, un estudio utilizó Agomelatine (25 mg) durante tres meses en veinte pacientes con migraña, con edades comprendidas entre 23 y 45 años, informando disminución en la frecuencia, intensidad y duración de los ataques de migraña, medidos con EVA, así como mejoras en la calidad de vida (índice HIT-6) y la duración de la incapacidad por cefalea (índice HALT) (Tabeeva et al., 2011).

Por otro lado, Vidor et al., (2013), obtuvieron resultados más alentadores al administrar melatonina (5 mg) en pacientes con dolor en la articulación temporomandibular. En este caso, se observaron mejoras, superiores al placebo, tanto en las mediciones de dolor como en los cuestionarios de calidad del sueño. Ya se ha comentado la interrelación entre sueño y dolor, y cómo pacientes que tienen alteraciones de los ciclos de sueño presentan puntuaciones más altas de dolor, así como también mayor tendencia a la cronificación del mismo. Por esto mismo, resulta difícil diferenciar si las mejoras del dolor se produjeron por el efecto analgésico de la melatonina en las vías centrales (modulación central), o por mejoras en la calidad del sueño, o por ambos procesos.

El dolor miofascial (como el de los trastornos temporomandibulares) y las alteraciones del sueño son comunes en pacientes con dolor lumbar crónico. Similarmente, las características nociplásticas y comorbilidades asociadas, que se observan en las migrañas o cefaleas tensionales crónicas, también se encuentran en el dolor lumbar persistente. Además, como hemos visto, los pacientes con dolor neuropático por hernia de disco lumbar también experimentan con frecuencia alteraciones del sueño.

En este contexto, la melatonina podría ser una alternativa terapéutica prometedora para el dolor lumbar crónico, actuando a través de sus efectos analgésicos propios, como por su capacidad para regular el sueño y mejorar la interrelación entre estos dos factores. Cabe destacar que estos pacientes a menudo presentan comportamientos ansiosos y

están expuestos a factores estresantes. Las propiedades ansiolíticas y antiestrés de la melatonina, que influyen en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, también podrían ser beneficiosas en estos casos (Vidor et al., 2013). De hecho, diversos autores han reportado que la melatonina como adyuvante, potencia los efectos de los inhibidores de la recaptación de la serotonina (como la fluoxetina) en pacientes con fibromialgia, acaecimiento que puede ser beneficioso en estos pacientes con condiciones crónicas (de Zanette et al., 2014).

Relacionado con esto último, se ha estudiado el uso de melatonina en pacientes con fibromialgia (otro ejemplo de mecanismos de dolor nociplástico). En el estudio realizado por de Zanette et al., (2014) se empleó una dosis de melatonina de 10mg, lo que difiere significativamente de las dosis utilizadas en los estudios previamente mencionados. Los resultados de este estudio demostraron mejoras en múltiples aspectos relacionados con la fibromialgia, incluyendo la puntuación de dolor (VAS), el cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ), el umbral del dolor por calor (HPT), disminución de BDNF sérico y mejoras en la calidad del sueño. Es importante destacar que, en este estudio, la melatonina administrada de manera aislada (con placebo) superó en eficacia a la combinación de amitriptilina y placebo. Sin embargo, el efecto clínico, fue ligeramente mejor cuando los pacientes usaron melatonina asociada con amitriptilina.

Un dato relevante, de este estudio es que un 23% de las pacientes que recibieron la dosis de melatonina experimentaron efectos secundarios, como náuseas y mareos. Dado que esta dosis de melatonina fue más alta que en estudios anteriores, plantea la necesidad de investigar con mayor amplitud los efectos secundarios de dosis más elevadas. Así como también, considerar para futuras investigaciones la inclusión de un grupo control que reciba solamente placebos. Esto ayudaría a disminuir aún más el posible efecto placebo y permitiría una mejor comparación del efecto real de la melatonina.

En este artículo, se encontró que la melatonina mejoraba la función del sistema modulador endógeno del dolor, lo cual se evidenció mediante la reducción de la puntuación en la Escala Numérica del Dolor (NPS, por sus siglas en inglés, Numerical Pain Scale 0-10), en un 35%, durante la tarea del Condicionamiento del Dolor Modulador (CPM-TASK), este efecto fue mayor que la amitriptilina sola. Además, se observó una reducción de los niveles séricos de BDNF.

La disminución en la actividad del sistema modulador descendente, es decir, la reducción de la modulación condicionada al dolor (demostrada por puntajes más altos en la escala NPS durante las tareas de condicionamiento CPM-TASK), se correlacionan con la existencia de sensibilización central en estos pacientes con fibromialgia (Schwenkreis P. et al., 2003). La melatonina, aumentó el efecto inhibitorio del sistema modulador descendente, probablemente actuando sobre las vías del dolor o sobre las sustancias químicas que señalizan la transmisión del dolor.

Los efectos de la melatonina sobre la modulación endógena del dolor, son biológicamente plausibles, gracias a su capacidad para interactuar con los sistemas GABA, opioide, serotoninérgicos (receptores 5-HT 2 A) y glutamatérgico, sistemas claves en la plasticidad neuronal (Posa et al., 2018). Además, se ha visto que interactúa con receptores adrenérgico (adrenoceptores $\alpha 2$ -) y dopaminérgicos (receptores D 2), así como a través de la vía de la l-arginina-óxido nítrico (Mantovani et al., 2006). La acción de la melatonina sobre estos sistemas se ha evidenciado en estudios realizados en animales, donde antagonistas de estos mismos (opioides, serotoninérgico, dopaminérgico, adrenérgico, etc.), han revertido los efectos antinociceptivos de la

melatonina, pudiendo explicar alguno de sus mecanismos por los cuales modula las señales de dolor (Mantovani et al., 2006). Estos puntos se desarrollarán con más extensión en el apartado de la melatonina y dolor en animales.

Un aspecto importante que se desprende de este trabajo, es la relación inversa entre la tarea de modulación condicionada del dolor (CPM-TASK), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), y el umbral de dolor al calor (HPT). Es decir, se observó que los pacientes que presentaban umbrales HPT más bajos (mayor dolor), tenían un aumento del BDNF sérico.

Como se ha descrito, el dolor crónico se mantiene en el tiempo (al menos en parte) debido al intrincado proceso de sensibilización central (SC). Caracterizado por mecanismos desadaptativos de neuroplasticidad, comunicación sináptica reforzada entre neuronas (LTP), remodelación de circuitos neuronales, hiperexcitabilidad y reducción de la inhibición sináptica en las vías centrales de dolor. Como resultado, se originan cambios profundos en el sistema nervioso central (SNC) que amplifican las respuestas al dolor y no logran suprimir las señales dolorosas (Xiong et al., 2024).

La neurotrofina BDNF asume un papel central en la promoción de la homeostasis cerebral y la supervivencia neuronal, y también sirve como un regulador crítico de la plasticidad sináptica (Xiong et al., 2024). Esta, además desempeña un papel especialmente importante en la regulación de los umbrales de dolor inflamatorio y la hiperalgesia secundaria (Laste et al., 2015).

El BDNF ejerce sus funciones biológicas a través de dos clases distintas de receptores: la quinasa del receptor de tropomiosina B de alta afinidad (TrkB) y el receptor de neurotrofina p75 de baja afinidad (p75NTR). En general, la unión a los receptores TrkB permite que el BDNF module y promueva la supervivencia neuronal, la neuroprotección y la potenciación a largo plazo (LTP) (Xiong et al., 2024; Zhang & Ko, 2009). Por el contrario, la unión a los receptores p75NTR puede regular la apoptosis neuronal, la poda del proceso axónico y la depresión a largo plazo (LTD) (Xiong et al., 2024).

Se postula que la melatonina puede modular los niveles de BDNF a través de sus receptores MT1. Además, estudios *in vitro* han demostrado que la melatonina promueve la viabilidad y diferenciación neuronal de las células madre neuronales, incrementando a su vez la producción de BDNF. Estas propiedades le confieren a la melatonina un papel como neuroprotectora. (Laste et al., 2015).

Dado su papel en el fortalecimiento de las sinapsis (LTP), el BDNF ha sido implicado en la inducción y mantenimiento de la sensibilización central. La activación de la señalización BDNF/TrkB se ha relacionado con un aumento de los mecanismos de señalización del dolor (Xiong et al., 2024). El BDNF, liberado en los ganglios de la raíz dorsal, interactúa con los receptores TrkB en la médula espinal, amplificando las señales sensoriales ascendentes y perpetuando la sensibilización central. En línea con lo anterior, se ha visto que la administración de inhibidores de TrkB puede revertir estos mecanismos de señalización del dolor, atenuando la respuesta nociceptiva (Xiong et al., 2024). Por lo tanto, el BDNF puede contribuir al aumento de la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica en el asta posterior de la médula espinal, produciendo consecuentemente alodinia e hiperalgesia.

También actúa en el sistema nervioso periférico, sensibilizando las neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal, facilitando la activación de los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Por otro lado, algunos estudios insinúan que el BDNF no es exclusivamente excitador o inhibidor, sino que desempeña un papel

regulador dependiente de la actividad, modulando la neurotransmisión (Laste et al., 2015). Esto último podría explicarse por sus efectos contrapuestos de sus dos tipos de receptores.

La disfunción de la vía moduladora descendente del dolor surge como un contribuyente a la sensibilización central. Diversos estudios han revelado una inhibición intracortical reducida en pacientes con dolor en comparación con sujetos sanos, y esta reducción se asocia con síntomas dolorosos más severos (Xiong et al., 2024). La inhibición de la transmisión sináptica GABAérgica y glicinérgica en los circuitos nociceptivos es crucial para la generación de dolor crónico. El BDNF puede debilitar las sinapsis inhibitorias GABAérgicas al disminuir la expresión del cotransportador de potasio-cloruro 2 (KCC2), suprimiendo así los circuitos inhibitorios (Xiong et al., 2024). Además, Caumo et al., (2016) también demostraron una correlación inversa entre los niveles séricos de BDNF y la modulación condicionada del dolor (CPM) en pacientes con dolor musculoesquelético crónico, destacando la participación del BDNF en el deterioro del sistema modulador descendente.

Por otra parte, cabe mencionar que el factor nuclear-kappa B (NF-κB) participa en la activación inflamatoria, ya que desencadena la expresión de genes pro y antiapoptóticos. La unión del BDNF al receptor TrkB induce la expresión de NF-κ, así como también el dolor inflamatorio crónico regula positivamente la expresión de ARNm y proteína TrkB en el asta posterior de la médula espinal. Además, la inflamación periférica aumenta la expresión de pro-BDNF (precursor de BDNF) y p75NTR en la médula espinal, lo que activa varias vías de señalización (ERK1, ERK2, NF-κB y JNK), promoviendo un estado neuroinflamatorio. Estas vías pueden causar hiperexcitabilidad neuronal, plasticidad sináptica maladaptativa y desequilibrio en la neurotransmisión, contribuyendo a la sensibilización central (CS). Este ciclo perpetúa el dolor crónico mientras persiste el agente estresor, siendo impulsado por citocinas, quimiocinas, BDNF y otros mediadores producidos por la glía (Xiong et al., 2024).

Como se dijo anteriormente, en estudios con animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de BDNF o de TrkB reduce los comportamientos asociados al dolor. Esto sugiere que las terapias de bloqueo de BDNF ofrecen un posible enfoque terapéutico, dirigido al BDNF y/o sus receptores a través de enfoques farmacológicos y no farmacológicos (Xiong et al., 2024).

Por todo esto, según Zanette et al., (2014) los niveles de BDNF podrían servir como un "sensor" molecular de los niveles globales de actividad neuronal, estando aumentado en condiciones de sensibilización central. Por ejemplo, se han encontrado niveles más altos de BDNF en el líquido cefalorraquídeo, plasma y suero en pacientes con dolor crónico en comparación con individuos sanos (Xiong et al., 2024). Además, los niveles séricos más altos de BDNF se han asociaron con umbrales de dolor por presión más bajos en pacientes con fibromialgia. En línea con esto último, un estudio que trato a pacientes durante un mes con duloxetina (antidepresivo) no solo alivió el dolor, sino que también condujo a niveles séricos reducidos de BDNF (Bidari et al., 2022).

Por lo tanto, el mecanismo multifacético del efecto de la melatonina sobre el dolor, también resulta en una reducción del BDNF sérico, siendo un efecto interesante observado en estos pacientes. Asimismo, este descenso ha sido observado en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con dolor pélvico crónico asociado a endometriosis, donde se obtuvieron niveles más bajos de BDNF en los grupos tratados con melatonina al igual que una reducción en las puntuaciones de dolor (Schwertner et al., 2013).

Scarabelot et al., (2016) observaron que el BDNF se elevó en animales expuestos a un modelo de dolor orofacial (dolor agudo inflamatorio en la ATM provocado por la inyección de CFA). Esta elevación fue revertida por la melatonina, 7 días después de la administración a dosis agudas, en comparación con el grupo control; pero esta disminución también se encontró en el grupo vehículo. Esto plantea la posibilidad de que el vehículo utilizado en el estudio pueda haber tenido un efecto similar al de la melatonina, lo que complica la interpretación de los resultados. A pesar de esto, Scarabelot et al. (2018) demostraron que el efecto antihiperalgésico de la melatonina en modelos de dolor orofacial se mantuvo después de 7 días tras la administración, lo que indica la necesidad de investigaciones adicionales con un seguimiento más prolongado para evaluar los efectos de la melatonina a largo plazo.

En el estudio realizado por Laste et al., (2014), investigaron el impacto de la melatonina en los niveles BDNF en contexto de dolor inflamatorio agudo y crónico en ratas. A un grupo se le administró melatonina o placebo, una hora después de la administración de CFA (durante tres días). En contraste, otro grupo de ratas recibió melatonina o placebo 15 días después de la inyección de CFA (durante un período de ocho días). Los resultados revelaron que la melatonina disminuyó los niveles centrales de BDNF en la corteza prefrontal durante el período de inflamación aguda, pero no logró reducir estos niveles en el contexto de la inflamación crónica (administración después de los 8 días).

La corteza prefrontal está involucrada en la memoria de trabajo y funciones ejecutivas, por lo que la melatonina, al disminuir el BDNF en la corteza prefrontal, podría regular la respuesta nociceptiva y memoria del dolor (Laste et al., 2015). Además, este hallazgo relacionado con la disminución del BDNF en el grupo de dolor inflamatorio agudo, sugiere la posibilidad de que la melatonina tenga un efecto más pronunciado en el alivio del dolor durante fases agudas de la inflamación. Como veremos más adelante, esto podría ser una de las explicaciones del por qué los estudios de melatonina, obtienen mejores resultados analgésicos en el periodo inflamatorio y en el dolor neuropático agudo, en contraste con los estudios a largo plazo.

Por otro lado, los niveles de BDNF en la médula espinal, se encontraron aumentados en los grupos que recibieron melatonina durante el período agudo de inflamación. Estudios anteriores, han mostrado que los receptores TrkB de BDNF, se han detectado en las terminales GABAérgicas de las interneuronas inhibitorias en la médula espinal, lo que sugiere que el BDNF actuaría como un modulador presináptico del dolor en el asta posterior de la médula espinal, controlando así la transmisión sináptica (Kumamaru et al., 2008; Laste et al., 2015). Esto, está respaldado por investigaciones previas que indicaron que la administración de glucocorticoides (dexametasona) aumenta los niveles de BDNF a nivel espinal Laste et al., (2013).

Por lo tanto, en el estudio de Laste et al., (2015), la melatonina a largo plazo no tuvo impacto en los niveles de BDNF en el modelo de inflamación crónica inducida por CFA, en ratas. Por el contrario, la administración a corto plazo de melatonina, aumentó los niveles de BDNF en la médula espinal y disminuyó los mismos en la corteza prefrontal, lo que reafirma que la melatonina puede estar vinculada en las primeras fases de la inflamación. Estos hallazgos podrían estar relacionados con los efectos moduladores del dolor y neuroprotectores de la melatonina en presencia de inflamación aguda y alteraciones en los niveles de BDNF.

Este aumento del BDNF en la médula espinal y la reducción en el dolor inflamatorio agudo, pareciera ser contradictorio con el mencionado efecto de LTP en la amplificación del dolor y generación de sensibilización central. A pesar de los estudios previos

mencionados que indican la fuerte participación del BDNF en el sistema nociceptivo, su papel preciso sigue siendo incierto. Esta incertidumbre se ve agravada aún más por hallazgos contradictorios de algunas investigaciones, que indican un posible efecto antiinflamatorio del BDNF (Xiong et al., 2024).

Diversas explicaciones podrían dar cuenta de estos efectos antiinflamatorios. En primer lugar, el BDNF está involucrado en la regulación de los circuitos neuronales, y las alteraciones en los circuitos neuronales pueden afectar las respuestas inflamatorias. Existe evidencia que sugiere que el BDNF puede inhibir la neuroinflamación y regular las funciones cognitivas (Xiong et al., 2024). En segundo lugar, el efecto antinociceptivo del BDNF puede resultar de acciones centrales en lugar de periféricas, ya que se ha demostrado que los niveles elevados de BDNF periférico sensibilizan a las neuronas aferentes primarias y promueven la hipersensibilidad al dolor. Además, dado el hecho de que la inflamación está acompañada por la liberación de BDNF, la expresión aumentada de BDNF en el SNC puede tener un efecto antiinflamatorio después de la exposición temprana al dolor, lo que apunta a un papel más significativo en el dolor agudo en lugar del crónico (Xiong et al., 2024). Por último, las propiedades neuroprotectoras del BDNF pueden contribuir indirectamente a un entorno antiinflamatorio, al promover la supervivencia de las neuronas y mantener la salud neuronal general, el BDNF puede reducir la liberación de señales inflamatorias asociadas con el daño celular.

Además, esta neurotrofina se encuentra implicada en las alteraciones del equilibrio excitatorio/inhibitorio en el SNC (Kerr et al., 1999). Algunos autores han sugerido que, en aumentos de la actividad neuronal, se produce una mayor expresión de BDNF pudiendo amortiguar la excitabilidad cortical al promover el desarrollo y/o el fortalecimiento de las sinapsis inhibitorias en los circuitos locales (Groth & Aanonsen, 2002).

Por lo tanto, aún no se comprenden por completo los mecanismos del BDNF, pero a la luz de la evidencia existe gran correlación entre este y procesamiento del dolor. Por lo que la modulación de esta neurotrofina, remarca un papel interesante de la melatonina como neuroprotectora y moduladora del dolor crónico a nivel central. Conjuntamente, cabe recalcar que los pacientes con dolores crónicos de diversas etiologías, presentan comorbilidades asociadas como alteraciones del sueño y fatiga. En el caso de la fibromialgia, sus principales quejas son el sueño, la fatiga y el dolor. Además, se han informado niveles séricos de melatonina más bajos en pacientes con fibromialgia (Zanette et al., 2014). Todo esto afirman a la melatonina como una posible terapéutica para modular el dolor.

Es importante señalar que, aunque estos resultados son interesantes, aún no está claro si los niveles de BDNF en sangre reflejan de manera precisa los niveles cerebrales, ya que hay evidencia mixta acerca de si el BDNF puede cruzar eficazmente la barrera hematoencefálica. Además, existen fuentes periféricas de producción de BDNF, (Laste et al., 2015) lo que agrega complejidad a la interpretación de sus niveles séricos.

Durante esta revisión, se encontraron artículos que utilizaban la melatonina como moduladora del dolor en pacientes con sintomatología de dolor visceral como en endometriosis y enfermedad de intestino irritable (Lu et al., 2005; Schwertner et al., 2013; Song et al., 2005; Chojnacki et al., 2013; Saha et al., 2006). Sin embargo, estos estudios no se incluyeron en la revisión, ya que el dolor visceral no se consideró directamente relacionado con el dolor lumbar, que era el enfoque principal de esta investigación. A pesar de esto, es relevante destacar que estos autores encontraron

mejoras en la puntuación del dolor y sintomatología general en los pacientes, lo que también sugiere posibles vías de modulación endógena para estos efectos positivos.

Por otro lado, Galley et al., (2023) realizaron un ECA cruzado, doble ciego, de melatonina en pacientes con dolor crónico severo no oncológico, donde evaluaron la alteración del sueño utilizando la escala de sueño de Verran Snyder-Halpern (VSH), y como resultado secundario incluyeron puntuaciones de dolor, latencia del sueño, eficiencia y suplementación, puntuaciones del Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) y cuestionario de dolor y sueño-3 (PSQ-3). Como resultado obtuvieron que las puntuaciones de dolor disminuyeron durante los períodos de tratamiento con melatonina y placebo (ambos $P < 0,001$) pero sin diferencias entre ellos. Por otra parte, la latencia del sueño ($P = 0,016$), PSQI ($P = 0,012$) y las puntuaciones PSQ-3 ($P = 0,03$) fueron significativamente menores durante el tratamiento con melatonina en comparación con el tratamiento con placebo.

Por lo tanto, estos autores obtuvieron como resultado que el tratamiento con 2 mg de melatonina por noche no mejoró los trastornos del sueño, pero tuvo efectos beneficiosos sobre otros parámetros del sueño. Además, los pacientes con dolor crónico informaron puntuaciones de intensidad del dolor más bajas con melatonina. Este estudio no pudo encontrarse completo para evaluar su metodología, pero utilizaron 2mg de melatonina por día, durante un período de 6 semanas.

Además, Stefani et al., (2013) realizaron un ECA doble ciego en el que administraron melatonina sublingual (dosis 0,05, mg/kg, 0,15mg/kg y 0,25 mg/kg) versus placebo, en pacientes sanos. Encontraron una actividad antinociceptiva dependiente de la dosis, donde dosis más altas de melatonina se asociaron con una mayor reducción del dolor. También, se observó una correlación entre la concentración plasmática de melatonina y la disminución aguda del umbral del dolor, lo que sugiere que la melatonina podría tener un efecto analgésico en el dolor nociceptivo agudo. Es decir, obtuvieron un aumento del umbral del dolor a la presión medido por PPT (Pressure pain test) y QST (Quantitative Sensory Testing) evaluado 30 minutos después de la administración de melatonina.

Este estudio se basó en el uso de la melatonina como antinociceptivo en el dolor agudo, posterior a 30 minutos de la administración, por lo que no fue considerado para la revisión por la falta de seguimiento y por tratarse en pacientes sanos, pero considero que dichos resultados también apoyan la investigación de la melatonina como agente analgésico en el dolor nociceptivo en su período agudo.

En general, la evidencia sobre el uso de melatonina en humanos es limitada y controvertida. Se necesitan más estudios con metodologías sólidas para poder recomendar su uso en el manejo del dolor lumbar. Además, es esencial determinar las dosis necesarias para lograr un efecto analgésico e identificar en qué tipos de dolor podría ser más eficaz. Un ejemplo de un estudio en curso es el protocolo de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego propuesto por Gilron et al (2022), que evaluará el efecto de la administración oral de melatonina con placebo, en un periodo de 4 semanas y un seguimiento de 7 semanas, en pacientes con dolor neuropático. Además, dicho estudio propone evaluar el efecto de la melatonina como analgésica midiendo la intensidad del dolor neuropático del 1-10 y escalas de mejoras en la calidad de vida. Considero que estudios de similares características pueden ser realizados en un futuro para poder evaluar el efecto en humanos en los distintos tipos de dolor lumbar (nociceptivo, neuropático y nociplástico). Por lo tanto, es fundamental seguir investigando el papel de

la melatonina en el alivio del dolor y su potencial aplicación clínica, para luego proyectar al tratamiento del dolor lumbar causado por hernia de disco.

En lo que respecta, específicamente, a estudios en pacientes con dolores de características nociplásticas, con trastornos del sueño y períodos prolongados de dolor, se podrían realizar nuevas investigaciones en la que se utilice la melatonina como tratamiento en dosis de 5mg, en comparación con grupo control que reciba placebo, con dobles ciegos y seguimiento de mayor a 6 meses, evitando el efecto de la regresión a la media (proceso natural de la enfermedad), y de esa manera tener una mejor calidad metodológica y poder documentar los efectos. También, comparar el uso de melatonina frente al placebo, en lugar de otro fármaco (como el estudio mencionado sobre fibromialgia, que utilizaba amitriptilina), ya que se necesita un grupo control que reciba placebo para poder comparar el efecto del mismo. Todo esto permitiría comprender mejor los efectos de la melatonina y el dolor nociplástico, para poder luego implementarlo en pacientes con dolores lumbares crónicos.

Conclusión melatonina humanos:

En conclusión, la relación entre la melatonina y el dolor lumbar en seres humanos es un campo de investigación muy poco explorado. Además, la capacidad de la melatonina para modular el dolor en humanos, muestra resultados mixtos y limitada evidencia en algunos contextos de dolor; tales como la migraña, el dolor de cabeza tensional, dolores viscerales, el dolor en la articulación temporomandibular y la fibromialgia. Algunos estudios sugieren que la melatonina puede tener efectos positivos en la reducción del dolor y la mejora de la calidad del sueño en ciertos grupos de pacientes, mientras que otros no encuentran diferencias significativas en comparación con placebos.

La calidad de la evidencia es baja en varios estudios encontrados durante la revisión, debido a la falta de grupo control, de cegamiento y de aleatorización, lo que plantea preguntas sobre la interpretación de los resultados y la posibilidad de sesgo del placebo. Además, la dosis de melatonina utilizada varía entre los estudios, lo que hace que sea difícil determinar cuál es la dosis óptima para el alivio del dolor en diferentes condiciones.

Por otro lado, resultados alentadores se encontraron en los estudios de Vidor et al., (2013) y Zanetta et al., (2014); ya que encontraron un mayor alivio del dolor, menor consumo de fármacos y mejoras en la calidad del sueño. Estos resultados podrían ser causados por la mejora en la calidad del sueño en estos pacientes, así como también, por el aumento del sistema modulador descendente, a través de sus efectos GABA, opioides o glutamatérgicos.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se ha propuesto como un marcador de la presencia de dolor crónico o sensibilización central. En este contexto, resulta relevante destacar que la melatonina induce una disminución de los niveles séricos de BDNF, posiblemente a través de sus interacciones con los sistemas GABAérgico, opioide y glutamatérgico. Esta disminución observada, sugiere una atenuación de la excitabilidad del sistema nervioso, demostrando un posible potencial de la melatonina como agente terapéutico para el manejo del dolor crónico o condiciones de sensibilización central.

Adicionalmente, estudios han demostrado que la melatonina se asocia con mejoras en las tareas de condicionamiento del dolor, lo que se interpreta como un posible efecto positivo sobre el sistema modulador descendente del dolor. Sistema que se encuentra

alterado en pacientes con dolor persistente, como sucede en el caso del dolor lumbar crónico que puede ser causado (originalmente) por una hernia de disco.

A su vez, esta neurotrofina, se ha encontrado aumentado en el asta posterior de la médula espinal en ratas, luego del tratamiento con melatonina. En este último sitio, el BDNF presenta receptores GABAérgicos, lo que podría explicar algunos de sus efectos antinociceptivos, aunque se requiere mayor investigación para afirmar esta asociación.

Es importante destacar que la melatonina parece tener efectos diferenciados según el tipo y la duración del dolor. Pudiendo ser más efectiva en el manejo del dolor nociceptivo agudo, principalmente en fases inflamatorias, disminuyendo los radicales libres y las citocinas proinflamatorias. Afirmando esta asociación, el estudio de Stefani et al., (2013), mostró que la melatonina elevó los umbrales del dolor a los 30 minutos de su administración.

Por lo tanto, la melatonina podría ser una estrategia interesante como tratamiento para paciente con condiciones dolorosas crónicas, ya que permitiría mejor la calidad del sueño (que se ve afectada en estos pacientes), así como también mejorar el sistema modulador descendente y disminuir la hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, y consecuentemente, disminuir el dolor. Si bien, existe mayor evidencia para condiciones agudas, no se descarta el efecto en condiciones crónicas, dado la falta de estudios que la hayan utilizado a largo plazo.

Aunque, existen indicios sobre el potencial analgésico de la melatonina y su posible aplicación en condiciones dolorosas crónicas con comorbilidades asociadas, condiciones dolorosas nociceptivas o condiciones neuropáticas, existe muy poca investigación realizada en humanos, limitando este planteamiento. Como veremos en el siguiente apartado, la investigación en animales es más abundante, por lo que nos alienta a que, en un futuro, se generen mayores cantidades de estudios en humanos.

Para finalizar, se requiere mayor investigación rigurosa con metodologías sólidas, incluyendo ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego, que empleen dosis estandarizadas y seguimiento a largo plazo. Esto permitirá una comprensión más profunda de los efectos de la melatonina en diferentes tipos de dolor y su aplicación clínica adecuada, abriendo la puerta a su uso en pacientes con dolor lumbar. Además, es crucial evaluar los posibles efectos secundarios de dosis más altas de melatonina para determinar su seguridad y tolerabilidad en pacientes.

Melatonina y dolor en animales

Pasaremos a discutir los estudios en animales, en los que están bien documentados los efectos analgésicos, tanto para los dolores neuropáticos como nociceptivos.

Si bien hay estudios en animales que evaluaron el efecto de la melatonina en modelos de fibromialgia o dolor orofacial, es importante entender la limitación de estos modelos como representantes del dolor predominantemente nociplásticos, ya que como se ha mencionado, este tipo de dolor incluye redes neuronales complejas y procesamientos cerebrales superiores que son difíciles de reproducir en los modelos animales.

Por esto mismo, en este apartado discutiremos principalmente el rol de la melatonina en el dolor nociceptivo y neuropático. El rol de la melatonina y el dolor nociplástico, solo se discutirá desde el punto de vista de la sensibilización central, comportamientos depresivos, insomnio y dolor persistente en el tiempo.

Melatonina, dolor y comportamientos depresivos:

Comenzamos con estos aspectos, ya que existe asociación entre el dolor intenso (nociceptivo o neuropático) con los comportamientos ansiosos y depresivos en animales, por lo que es interesante mencionar estos estudios.

Sabemos que, para un manejo eficiente del dolor, no solamente se deben abordar los aspectos asociados al dolor nociceptivos y neuropáticos, sino también los aspectos que coexisten con el mismo, como son los comportamientos depresivos o ansiosos que ocurren principalmente en el fenotipo neuropático. Como se mencionó, es complejo abordar y evaluar estos comportamientos en animales, pero existen modelos que intenta imitarlos y generar una aproximación a los mismos. En este contexto, Mokhtari et al., (2023) llevaron a cabo un estudio que demostró que la melatonina no solo ejerce efectos analgésicos en modelos animales, sino que también tiene propiedades antidepressivas y que reduce la ansiedad, a través de señalizaciones antiapoptóticas y antiinflamatorias. En este estudio, la administración de melatonina, disminuyó el porcentaje de neuronas “*dark neuron*” y células TUNEL positivas en el hipocampo y la corteza prefrontal insinuando efectos neuroprotectores.

Asimismo, un estudio en ratas, a las que se les indujo dolor inflamatorio en la articulación temporomandibular mediante la inyección de CFA, revelaron una exacerbación de los comportamientos depresivos, evaluados mediante la prueba de natación forzada. La administración de un análogo de la melatonina (6-cloromelatonina), no solo redujo estos comportamientos depresivos (disminuyendo el tiempo de inmovilidad en la prueba), sino que también mejoró las puntuaciones de dolor en comparación con el grupo control que recibió un vehículo como placebo (Wang et al., 2012).

Además, es interesante mencionar, que estos autores observaron una disminución en los niveles de melatonina plasmática endógena en aquellos grupos de ratas que, antes de la intervención, presentaban un comportamiento depresivo basal más pronunciado que otros grupos.

Melatonina y dolor neuropático

Se han realizado varios estudios que documentan la relación entre la melatonina y la modulación del dolor en modelos animales de dolor neuropático. En cuanto a los mecanismos analgésicos de la melatonina, varios investigadores han intentado esclarecer las vías a través de las cuales la melatonina reduce el dolor. A continuación, examinaremos estos estudios y analizaremos las posibles explicaciones de las vías de acción involucradas.

Esto nos llevará a un análisis más profundo de los mecanismos subyacentes que podrían estar mediando los efectos analgésicos de la melatonina en el contexto del dolor neuropático.

Melatonina y efecto antioxidante:

La inhibición de la expresión y activación de la enzima óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS), representa uno de los mecanismos por los cuales la melatonina ejerce sus efectos antinociceptivos (S.-S. XIE, 2020). Se ha observado que, el nNOS (óxido nítrico sintetasa) se encuentra aumentada en su concentración, en células del ganglio trigeminal y núcleo caudal del trigémino (medidos mediante inmunohistoquímica), en respuesta a la inflamación provocada por la capsaicina in vitro (S.-S. XIE, 2020). Además, la vía de señalización L-arginina/ON/monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) /K-ATP, juega un papel importante en la nocicepción periférica.

La enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) se expresa en las neuronas, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (S.-S. XIE, 2020). Existen evidencias que sugieren un importante papel de la nNOS en el desarrollo y/o mantenimiento del dolor inflamatorio. Se ha observado, que su expresión aumenta significativamente en las neuronas lesionadas tras una lesión del nervio periférico, donde, además, los niveles prolongados de nNOS, pueden provocar daño tisular y alodinia mecánica (S.-S. XIE, 2020). Por ejemplo, se ha visto que la estimulación con adyuvante completo de Freund (CFA), induce hipersensibilidad al dolor térmico y mecánico, y aumento de la expresión de nNOS (Chu et al., 2005). Asimismo, otro estudio observó un aumento significativo de los tres tipos de NOS, tras la inflamación inducida por capsaicina (S.-S. XIE, 2020).

Esto sugiere que el nNOS desempeña un papel activo en el procesamiento periférico y central de la información nociceptiva. La melatonina puede inhibir esta creciente respuesta del nNOS, además de aliviar significativamente la alodinia mecánica (S.-S. XIE, 2020). Todo esto resalta el importante papel regulador de la melatonina de la enzima nNOS durante la inflamación, lo que tiene relevancia significativa como potencial terapéutico para este tipo de dolor.

Por lo tanto, la regulación de la melatonina sobre la vía nNOS, es interesante, ya que el daño oxidativo, está relacionado con los dolores neuropáticos. Diversos estudios han demostrado que la ligadura del nervio ciático produce, homolateralmente a la lesión, hiperalgesia térmica, alodinia al frío y daño oxidativo en el nervio ciático (Benbouzid et al., 2008). La alodinia y la hiperalgesia son dos síntomas predominantes de los dolores neuropáticos (Jensen & Finnerup, 2014). Tanto la alodinia como la hiperalgesia son clasificados de acuerdo a la modalidad utilizada para provocar el dolor (mecánicos o térmicos, como frío o calor) (Jensen & Finnerup, 2014). Se cree que la alodinia mecánica está mediada por fibras AB de bajo umbral, mientras que los estímulos térmicos se llevan a cabo por las fibras tipo C y fibras tipo AB (Jensen & Finnerup, 2014).

Además, las especies reactivas de oxígeno, también están involucradas en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático (Naik et al., 2006) y las características de los mismos. Kumar et al., (2011) demostraron que el tratamiento con melatonina (5 mg/kg, ip), redujo la alodinia al frío y la hiperalgesia térmica, además de reducir significativamente el daño oxidativo. Esto se reflejó en la reducción de los peróxidos lipídicos, la concentración de nitritos y la restauración de las enzimas antioxidantes, en modelos de rata con constricción crónica del nervio ciático (CCI). Por lo tanto, los efectos beneficiosos de la melatonina en la modulación del dolor neuropático pueden deberse, al menos en parte, a sus efectos antioxidantes.

Asimismo, para reafirmar la relación de la melatonina con su efecto antioxidante, y su rol en la modulación del dolor neuropático, se ha observado que el pretratamiento con L-Name (inhibidor no específico del óxido nítrico sintetasa), potenció el efecto protector de la melatonina (2,5 mg/kg ip,), resultando ser antihiperalgésico, antialodínico y antioxidante del dolor neuropático en ratas con CCI. Sin embargo, cuando se administraron precursores de óxido nítrico (como la L-arginina) junto con la melatonina, se redujo significativamente la modulación del dolor inducida por esta última en la lesión del nervio ciático (Kumar et al., 2011). Estos resultados reafirman la posible participación de la melatonina en la vía del óxido nítrico como parte de su efecto protector.

Por otra parte, se sabe que la melatonina, además de reducir la actividad del óxido nítrico sintetasa, disminuye los efectos nocivos de los radicales libres en el sistema nervioso central, gracias a que los elimina (Ulugol et al., 2006). También se ha visto

que la melatonina entra en el núcleo de la célula, y genera protección del ADN (Menendez-Pelaez et al., 1993).

Aunque la patogénesis del dolor neuropático aún no está totalmente esclarecida, se ha informado que la peroxidación lipídica inducida por los radicales libres a lo largo de las fibras neurales y el daño inducido por el óxido nítrico, está involucrado en este tipo de dolor (Khalil & Khodr, 2001). La activación del receptor NMDA se asocia con un aumento de la concentración intracelular de Ca^{+2} , lo que provoca un aumento en la producción de ON, generando un dolor persistente (Mantovani et al., 2003). Por lo tanto Kumar et al., (2011), sugiere que “la vía del óxido nítrico puede estar involucrada en la acción protectora de la melatonina contra las alteraciones conductuales y bioquímicas inducidas por la CCI en ratas”. En línea con esto, Ulugol et al., (2006b) demostraron que, en ratas con ligadura parcial del nervio ciático, la melatonina disminuyó la hiperalgesia térmica (pero no la alodinia mecánica) a las dos horas de la administración de altas dosis de melatonina (intracerebroventricular 0,1 nmol o intraperitoneal 120 mg/kg). Como se mencionó previamente, la administración concomitante de L-arginina y naloxona, revirtieron el efecto antihiperalgésico de la melatonina. Esto nos sugiere que su efecto se debe, al menos en parte, a la vía L-arginina-ON y al sistema opioide. Además, se ha demostrado que la melatonina no interactúa directamente con los receptores opioides, sino que, induce la liberación de β -endorfina de las células pituitarias en cultivo (Shavali et al., 2005).

En resumen, la melatonina con su rol antioxidante demuestra un efecto prometedor en el alivio del dolor neuropático. Varios estudios muestran que la melatonina puede modular la expresión y activación del óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS), lo que tiene implicaciones significativas en la percepción del dolor neuropático, disminuyendo la alodinia e hiperalgesia térmica y mecánica. Como vimos, el nNOS, es un componente clave en la vía de señalización L-arginina/óxido nítrico (NO)/monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)/K-ATP, y se encuentra asociado con la nocicepción periférica y central. También, se ha visto que la lesión de aguda de los nervios periféricos, produce una elevación de nNOS, además de aumento de radicales libres. La melatonina actúa como regulador de esta vía, al inhibir el aumento de nNOS en respuesta a estímulos inflamatorios, lo que contribuye a aliviar la alodinia mecánica y reducir el estrés oxidativo, en modelos animales de dolor neuropático.

Además, como se comentó, la peroxidación lipídica y la producción de óxido nítrico desempeñan un papel en la patogénesis del dolor neuropático. La melatonina, interviene en este proceso al eliminar los radicales libres, reducir la actividad de la nNOS y proteger el ADN celular. Estos efectos antioxidantes ayudan a preservar la integridad de las fibras neurales y contribuyen a la reducción de la hiperalgesia y la alodinia. Además, junto con su capacidad para inducir la liberación de β -endorfina, respalda aún más su efecto analgésico en condiciones de dolor neuropático.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la melatonina no solo es un regulador de la vía del óxido nítrico, sino que también presenta efectos antioxidantes que contribuye a su eficacia en el alivio del dolor neuropático. Sin embargo, es necesario realizar más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes y determinar su aplicación clínica óptima en el manejo de los trastornos de dolor neuropático en los seres humanos.

Melatonina: MAPK 38, TRPV1, TRPM2 y canales iónicos

Continuando con las lesiones de los nervios periféricos, es sabido que se produce una activación del MAPK p38 en el sistema nervioso central, lo que contribuye a la hiperalgesia mecánica característica del dolor neuropático (Tsuda et al., 2004). Este aumento en la actividad del MAPK p38, ha sido observado en el núcleo cuneiforme homolateral a la lesión por contricción crónica (CCI) del nervio mediano en ratas, generando una hiperalgesia mecánica asociada al dolor neuropático. Cabe destacar que esta hiperalgesia mecánica ha sido disminuida con inhibidores de MAPK p38 (Chiang et al., 2013). Además, otros estudios (L. Xu et al., 2007) también han mostrado, que después de CCI del nervio ciático, se ha producido un aumento de la activación de p38 MAPK, contribuyendo al desarrollo de la hiperalgesia mecánica.

Es importante señalar que las lesiones en los nervios periféricos, provocan un aumento en la liberación de neurotransmisores (como el glutamato y el ATP) por parte de las neuronas aferentes primarias. Este incremento, surge como consecuencia de una lesión, que provoca una descarga inmediata y actividad ectópica alterada en estas neuronas. Estos neurotransmisores pueden contribuir a la activación de p39 MAPK en la microglía (Ji & Suter, 2007). Estudios farmacológicos han mostrado que, en cultivos de microglía, el glutamato activa receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y despolariza la membrana celular, provocando la apertura de los canales de Ca²⁺ activados por voltaje (Lohr & Deitmer, 2006). Esta gran entrada de Ca²⁺ activa la vía de señalización p38 MAPK (Chiang et al., 2013).

Para el tratamiento del dolor neuropático se utilizan bloqueadores de canales de Ca²⁺ como la gabapentina y pregabalina, ya que inhiben la activación de la microglía y disminuyen el dolor neuropático asociado con condiciones como la neuropatía diabética y neuralgia posherpética (Wodarski et al., 2009). En conjunto, esta evidencia sugiere que el aumento en la concentración de Ca²⁺ en las células de la microglía, ejerce una influencia excitatoria en la fosforilación de p38 MAPK contribuyendo al desarrollo del dolor neuropático.

La melatonina tiene la capacidad de bloquear la apertura de los canales de Ca²⁺ voltaje dependiente, al cruzar directamente las membranas celulares o al unirse indirectamente a sus receptores acoplados a proteína G (MT1 y MT2) (Ambriz-Tututi & Granados-Soto, 2007; J. J. Lin et al., 2017). Asimismo, se ha visto que en cultivos neuronales (de ganglio de la raíz dorsal de ratas), la melatonina logró bloquear las corrientes internas de Ca²⁺ voltaje dependiente, confirmando la capacidad de impedir la movilización de calcio del almacenamiento celular (Vanecek, 1998).

Además, la melatonina ha demostrado disminuir la entrada de calcio al interior de la célula, a través de la desensibilización de receptores específicos como TRPV1 (receptor potencial de vaniloide tipo 1) y TRPM2 (receptor potencial de melastatina tipo 2) (Kahya et al., 2017; Naziroğlu et al., 2012), así como también al inhibir la calmodulina (CaM) la cual modula los niveles intracelulares de 5'-AMP a través de la activación de la adenilciclase (AC) y la nucleótido fosfodiesterasa cíclica (PDE), esta última por la generación intermedia de cAMP (Chaudhry et al., 2021). Por ende, en el contexto del dolor neuropático, los canales de calcio representan un elemento clave en la muerte neuronal. La entrada excesiva al interior de la célula de estos iones, conducen a la pérdida de neuronas. Por lo tanto, la melatonina surge como un agente neuroprotector en este tipo de dolor (Kahya et al., 2017).

Además, Chiang et al., (2013), mostraron que la administración oral de melatonina atenúa significativamente la inmunoreactividad de MAPK p38, los niveles de citocinas proinflamatorias en el CN y mejora la hiperalgesia mecánica inducida por la CCI del

nervio mediano Este estudio, también mostró un incremento de las citocinas proinflamatorias y de MAPK p38, con una mayor hiperalgesia mecánica, en ratas que fueron pinealectomizadas, en comparación con aquellas que no recibieron la pinealectomía. Estos hallazgos sugieren que la melatonina atenúa la liberación de citocinas proinflamatorias de la microglía y el desarrollo del dolor neuropático, a través de la reducción de los niveles de Ca^{2+} intracelulares en la microglía e inhibiendo la fosforilación de p38 MAPK. Además, los niveles escasos de melatonina hacen que las ratas sean más vulnerables a la neuropatía inducida por la lesión nerviosa, mostrando a la melatonina como un importante neuroprotector (Chiang et al., 2013).

Como mencionamos en los resultados, Huang et al., (2020) también observaron una disminución de la fosforilación de MAPKs y disminución de las citocinas proinflamatorias, lo que se asoció con una disminución de la hiperalgesia térmica y alodinia mecánica tras la administración por vía oral de melatonina (en forma dosis dependiente) en modelos animales. Además, se demostró que estos efectos se antagonizaban con la administración de antagonistas de MT2, lo que sugiere que eran dependiente del receptor MT2.

Además de los canales de calcio, se ha visto que la melatonina puede modular otros canales iónicos, tales como los canales de potasio y sodio. Con respecto al primero Hernández-Pacheco et al., (2008) mostraron que, en un modelo de dolor que utilizaba la prueba de la formalina, el efecto de la melatonina depende (al menos en parte) de la activación de canales de potasio. Esto se insinuó porque el pretratamiento local periférico con glibenclamida (un inhibidor de canales de K^{+} sensibles a ATP), toxina de caribdotoxina (un bloqueador de canales de K^{+} activados por Ca^{2+} de gran conductancia) o apamina (un bloqueador de canales de K^{+} activados por Ca^{2+} de pequeña conductancia) disminuyó el efecto antinociceptivo de la melatonina en este modelo. De igual manera, a nivel celular la melatonina activa canales Kir3 acoplados a proteína G, lo que a su vez inhibe la descarga de potenciales de acción en las neuronas (Hernández-Pacheco et al., 2008).

Asimismo, también se ha demostrado que los canales de sodio dependientes de voltaje (es decir, Nav.1.3, Nav.1.8 y Nav.1.9) desempeñan funciones esenciales para la sensibilización de las vías de conducción del dolor del sistema nervioso periférico, donde se ha visto que la melatonina, ha logrado suprimir estos canales en animales con dolor neuropático, reduciendo la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica (Yang et al., 2019).

Melatonina y receptor MT2 en el dolor neuropático

J. J. Lin et al., (2017) mostraron que la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica, fueron aliviados en modelos de rata con ligadura del nervio ciático en el ganglio de la raíz dorsal, a través de la activación de MT2 por la administración de 8MP (agonista de MT2). En contraste, la activación de MT1, utilizando ramelteon (agonista de MT1 y MT2) + 4PP (antagonista selectivo de MT2), no produjeron un impacto en la regulación del dolor. Esto sugiere un papel predominante de los receptores MT2 en la reducción del dolor neuropático.

Además, en el mismo estudio, los análisis de Western blot demostraron que solo el receptor MT2 se encontraba aumentado en el ganglio de la raíz dorsal, mientras que los niveles del receptor MT2 en la médula espinal y la expresión de receptores de MT1 en el ganglio de la raíz dorsal y médula se mantuvieron similares. También, el MT2, se encontró altamente expresado en las neuronas peptidérgicas / no-peptidérgicas

pequeñas y medianas (CGRP/IB4), asociadas con la transmisión del dolor. Todo lo mencionado anteriormente, sugiere que es plausible especular que el receptor MT2 de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal es fundamental para mediar el componente sensorial del dolor neuropático.

J. J. Lin et al., (2017), además, mostraron que la activación de MT2 por 100 μ M 8MP, suprimió canales de calcio, incluidos *Cacna1b*, *Cacna1e*, *Grm1* (receptor metabotrópico de glutamato) y *Grin2a* (receptor ionotrópico de glutamato, NMDA2A). Los MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógeno que integran señales de receptores acoplados a proteína G), fueron inhibidas también por la activación de MT2, principalmente la isoforma MAPK1, que se relaciona con el procesamiento del dolor en el SNC y en el SNP (O'Brien et al., 2015). La MAPK1, como se describió anteriormente, se ha demostrado que es necesaria en las neuronas sensoriales periféricas para el desarrollo de la hipersensibilidad, inducida por la inflamación (O'Brien et al., 2015). Además, este estudio demostró que la expresión de MAPK1 está regulada por la melatonina, y proporcionaron una conexión entre MAPK1 y los canales de calcio, que ayudarían a promover la investigación sobre el papel de MAPK1 y la modulación de la misma por la melatonina (MT2) en la sensación del dolor.

Estos hallazgos respaldan la idea de que la melatonina, a través de la activación de MT2 y la regulación de canales de calcio y MAPK1, tiene un potencial terapéutico interesante para el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, se necesita una investigación adicional para comprender completamente los mecanismos y las implicaciones clínicas de estos hallazgos.

Por otra parte, la activación del receptor ROR α (receptor nuclear que participa en la regulación transcripcional de genes implicados en el ritmo circadiano) por CGP53608 revirtió la *down-regulation* de MAPK1 provocada por 8MP y Melatonina (J. J. Lin et al., 2017). Por lo tanto, la activación del receptor ROR α podría revertir la disminución de MAPK1, inducida por MT2, lo que sugiere la presencia de una retroalimentación negativa entre los receptores de membrana y los receptores nucleares de melatonina en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (J. J. Lin et al., 2017). Proporcionando una visión más completa de los complejos mecanismos involucrados en la regulación del dolor neuropático por la melatonina, y planteando la existencia de una retroalimentación entre los receptores de membrana y los receptores nucleares de melatonina.

Al mismo tiempo, como se mencionó anteriormente, la inhibición de la NOS puede reducir significativamente la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica en ratas con constricción crónica del nervio ciático. En el estudio de J. J. Lin et al. (2017), se observó una reducción de la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) en las neuronas tratadas con melatonina, lo que sugiere un efecto protector contra el daño oxidativo. Sin embargo, los autores no encontraron cambios significativos en la expresión de NOS tras la administración de agonistas específicos para los receptores MT2 o ROR α . Este hallazgo sugiere que la melatonina podría modular la actividad de NOS en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal a través de una vía independiente de estos receptores específicos.

J. J. Lin et al., (2017) también midieron la expresión de c-fos, CGRP y citocinas inflamatorias. La expresión de c-fos y la activación de su proteína FOS, se ha correlacionado con un aumento de la actividad neuronal en el ganglio de la raíz dorsal, reflejando un aumento del dolor (Rigon et al., 2013). El CGRP (neuropéptido presente en el ganglio de la raíz dorsal que se encuentra elevado en condiciones de dolor), el

TNF- α y la IL- β son moléculas mediadas por la melatonina en condiciones de neuroinflamación (Amara et al., 1982; Kahya et al., 2015).

El c-fos, el CGRP y las citocinas inflamatorias (TNF- α y la IL- β) se encuentran aumentadas en modelos de dolor neuropático (que presentan alodinia mecánica e hiperalgesia térmica) (J. J. Lin et al., 2017). Por lo tanto, J. J. Lin et al., (2017) , en su estudio, mostraron que el aumento de las citocinas inflamatorias, se pudo suprimir con la administración exógena de melatonina (100mg/kg, ip) y con la administración de 8MP (agonista MT1 50 mg/kg, ip). Además, la administración de luzindole (antagonista del receptor MT2), revirtió el efecto del grupo tratado con 8MP, pero no lo hizo en el grupo tratado con Melatonina. Esto nos muestra que la melatonina disminuyó la neuroinflamación (expresión de c-fos, CGRP, TNF- α e IL- β) a través del receptor MT2 y por vías independientes de MT2 en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

En conjunto, estos hallazgos revelan un panorama integral de la acción de la melatonina en la modulación del dolor neuropático. La melatonina ejercería sus efectos neuroprotectores y analgésicos a través de múltiples mecanismos convergentes, incluyendo la disminución de la neuroinflamación y las citocinas inflamatorias, su rol antioxidante (NOS) y la modulación de la señalización MAPK1 y la actividad de los canales de calcio en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Estos mecanismos se pueden agrupar en dos vías principales: una dependiente del receptor MT2 (que involucra la señalización MAPK-canales de calcio), y otra independiente del MT2 (que abarca la modulación de la NOS y la neuroinflamación).

Un mecanismo adicional a través del cual la melatonina ejerce efectos es mediante la señalización MLT/MT2, la cual modifica la maquinaria epigenética (Hsieh et al., 2017; T. Bin Lin et al., 2016). Diversos estudios establecen una conexión entre esta señalización y la maquinaria epigenética (Sharma et al., 2008). Además, existe evidencia que relaciona la desmetilación de genes específicos con la hipersensibilidad al dolor (Pan et al., 2016). Un ejemplo relevante es la desmetilación del promotor mGluR5 (receptor metabotrópico de glutamato 5) dependiente de Tet1 (metilcitosina dioxigenasa 1) espinal, y la posterior expresión del primero en el asta posterior de la médula, que contribuye al desarrollo del dolor neuropático e inflamatorio (Hsieh et al., 2017). Cabe destacar que mGluR5 participa en la plasticidad espinal asociada con el dolor (De Novellis et al., 2004).

La inyección intratecal de melatonina (actuando a través del receptor MT2) impide la expresión de Tet1 y la unión de este al mGluR5, dando como resultado la atenuación de la expresión de mGluR5 en las neuronas del asta posterior de la médula espinal (Hsieh et al., 2017). Obteniendo como consecuencia, una disminución de la alodinia e hiperalgesia. Por lo tanto, la melatonina, a través del receptor MT2, impide la desmetilación del promotor mGluR5 dependiente de Tet1, provocan un alivio del dolor neuropático (Hsieh et al., 2017).

Asimismo, se ha observado que la administración intratecal de melatonina en modelos animales de dolor neuropático inducido por la lesión del nervio ciático (SNL), condujo a una reducción significativa de la alodinia (T. Bin Lin et al., 2016). El mecanismo por el cual la melatonina redujo la alodinia en este modelo de SNL involucra la enzima PP2AC (*protein phosphatase 2 catalytic A*) y la histona deacetilasa 4 (HDAC4). En este estudio, la lesión neuropática provocó una disminución en la actividad de PP2AC, lo que condujo a la fosforilación de HDAC4 y su acumulación en el citoplasma. Esto disminuye la supresión de HDAC4 sobre el gen hmgb1, permitiendo la transcripción del promotor hmgb1 y el aumento de la expresión de HMGB1 (*high-mobility group protein B1*) en el

asta posterior de la médula espinal homolateral a la lesión. El incremento de HMGB1 contribuye al desarrollo de alodinia.

La melatonina, a través de la señalización del receptor MT2, contrarrestó estos efectos negativos al aumentar la expresión de PP2AC. Esto favoreció el acoplamiento de PP2AC-HDAC4, la desfosforilación de HDAC4 y su importación al núcleo celular. En el núcleo, HDAC4 suprimió la transcripción del promotor hmgb1, disminuyendo la expresión de HMGB1 en el asta posterior de la médula espinal y, en consecuencia, la alodinia. La importancia del receptor MT2 en este proceso se evidencia por la inhibición de los efectos analgésicos de la melatonina tras la inyección espinal de 4P-PDOT, un antagonista específico del receptor MT2.

En resumen, la melatonina ejerce un efecto analgésico en la alodinia inducida por lesión del nervio ciático mediante la modulación de la señalización PP2AC/HDAC4 y la supresión de la expresión de HMGB1 en el asta posterior de la médula espinal. Estos efectos dependen de la activación del receptor MT2.

Por lo tanto, de acuerdo con diversos estudios que intentan explicar cómo actúan los receptores MT2 en la modulación del dolor, podemos destacar los siguientes puntos:

- **Modificaciones Epigenéticas:** Lin et al. (2016) demostraron que la lesión del nervio espinal en ratas disminuye la expresión de la enzima fosfatasa 2A (PP2Ac) y aumenta la fosforilación y acumulación citoplasmática de la enzima desacetilasa de histonas 4 (HDAC4). Esto incrementa la proteína HMGB1 en el asta posterior de la médula espinal, contribuyendo al dolor. La melatonina revierte este proceso (aumento PP2Ac, aumento desfosforilación HDAC4 y acumulación nuclear, restaurando la supresión de HMGB1 mediada por HDAC4), generando efectos analgésicos. Estos efectos fueron bloqueados por el antagonista MT2 4P-PDOT (Lin et al., 2016).
- **Agonistas parciales MT2:** se han evaluado los compuestos UCM765 y UCM924, agonistas parciales selectivos MT2, en modelos de dolor neuropático, agudo e inflamatorio (López-Canul et al., 2015). Ambos compuestos presentan analgesia comparable a medicamentos comunes como acetaminofeno y ketorolaco en pruebas de placa caliente y formalina. Estos efectos también fueron bloqueados por 4P-PDOT (López-Canul et al., 2015).
- **Mecanismo de acción analgésico de MT2:** Los receptores MT2 se ubican en neuronas glutamatérgicas de la SGPA ventrolateral (vIPAG), área clave en la modulación del dolor. La microinyección de UCM924 en vIPAG inhibió las neuronas pronociceptivas e incrementó la actividad de neuronas antinociceptivas. Estos efectos también fueron bloqueados por 4P-PDOT (López-Canul et al., 2015).
- La abundancia de receptores opioides μ y δ en vIPAG sugiere una posible interacción con los MT2 que amerita mayor investigación. El bloqueo de los efectos analgésicos de la melatonina por antagonistas MT2 y opioides respalda esta potencial interacción (Areola-Espino et al., 2007; Ambriz-Tuti et al., 2007).
- J. J. Lin et al., (2017), mostraron que la activación de MT2, suprimió canales de calcio, incluidos Cacna1b, Cacna1e, Grm1 y Grin2a. Los MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógeno que integran señales de receptores acoplados a proteína G), fueron inhibidas también por la activación de MT2, principalmente la isoforma MAPK1, que se relaciona con el procesamiento del dolor en el SNC y en el SNP (O'Brien et al., 2015).

Melatonina, dolor neuropático e insomnio, su relación con los receptores opioides y el sistema GABA:

La relación entre dolor neuropático e insomnio, está bien documentada, donde el dolor puede aumentar la actividad de vigilia y alterar el descanso, disminuyendo las ondas NREM (Y. Y. Liu et al., 2014). La piromelatonina (agonista de melatonina) disminuyó la hiperalgesia térmica, alodinia mecánica y aumento las ondas NREM (es decir, mejoró la regulación del sueño), en modelos de ratones con ligadura parcial del nervio ciático (Y. Y. Liu et al., 2014). Un hallazgo interesante en este estudio fue que el efecto analgésico de la melatonina, pero no su efecto hipnótico, fue bloqueado por antagonistas opioides como la naloxona. Además, la piromelatonina, también vio reducido su efecto analgésico cuando se administraron antagonistas de receptores 5HT1 (WAY-100635) y antagonista de MLT (luzindol). Estos resultados sugieren que el efecto analgésico de la melatonina está, al menos parcialmente, mediado por los receptores opioides y serotoninérgicos. Dicho estudio evalúa la hiperalgesia y alodinia tras la administración de piromelatonina solamente hasta las 6 horas pos-intervención, por lo que no fue incluido en la revisión, por no cumplir los criterios de inclusión de evaluación del dolor durante mínimo 1 semana.

Por otro lado, la melatonina, también puede modular la transmisión del sistema GABAérgico. Esto se sugirió al observar que el flumazenil (antagonista del receptor GABA A, de las benzodiazepinas) inhibe indirectamente la neurotransmisión GABAérgica provocada por melatonina. Es decir, se observó que los efectos antinociceptivos que producía la melatonina, en ratas expuestas a la prueba de la placa caliente, fueron revertidos por el flumazenil. El flumazenil logra esto, al bloquear los efectos alostéricos de las benzodiazepinas en sus propios subtipos de receptores, revirtiendo así los efectos analgésicos de la melatonina (Posa et al., 2018).

La melatonina, facilita la transmisión gabaérgica a través de diversos mecanismos. Aumenta la afinidad del GABA por sus receptores y la densidad de los receptores GABA. Incluso, se ha sugerido que la melatonina y sus análogos pueden unirse directamente a los receptores GABA (Posa et al., 2018). Estos mecanismos probablemente explican los efectos sinérgicos de la melatonina y los agonistas GABA-benzodiazepínicos, que son independientes de la interacción directa de la melatonina con sus receptores específicos (Posa et al., 2018).

En resumen, la melatonina puede influir en la relación entre el dolor y el sueño, regulando tanto la percepción del dolor como los patrones de sueño, y estos efectos pueden estar relacionados con la modulación de los sistemas opioides y serotoninérgicos en el cerebro, como también por su relación con el sistema GABA.

Conclusión melatonina y dolor neuropático en modelos animales:

En conclusión, la melatonina emerge como una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento del dolor neuropático debido a su capacidad para modular múltiples mecanismos relacionados con la sensación de dolor. Los estudios han revelado que la melatonina ejerce parte de sus efectos analgésicos al influir en la señalización p38 MAPK en las células de la microglía, lo que interrumpe la amplificación de señales de dolor y reduce la hiperalgesia mecánica característica del dolor neuropático. Esto sumado a su capacidad de modular los canales iónicos de calcio, sodio y potasio, muestran un potencial interesante como moduladora del dolor neuropático.

Además, la melatonina muestra la capacidad de reducir la expresión de citocinas proinflamatorias y proteínas relacionadas con la percepción del dolor (CGRP) en

modelos de dolor neuropático. Paralelamente, se ha demostrado que también inhibe la actividad de la enzima nNOS, reduciendo el daño oxidativo, eliminando radicales libres y protegiendo el ADN celular. Estos efectos antiinflamatorios y antioxidativos parecen ser mediados independientemente del receptor MT2.

Por otro lado, se ha observado, que la priomelatonina reduce la hiperalgesia, alodinia y aumenta las ondas NREM (profundizando el sueño) en modelos animales, mejorando la calidad del sueño, un factor importante en el manejo del dolor neuropático. Este efecto podría explicarse por la capacidad de la melatonina de intervenir en los sistemas opioides, serotoninérgicos y GABAérgicos.

A su vez, la melatonina también muestra la capacidad de influir en la maquinaria epigenética, específicamente mediante la señalización MLT/MT2, lo que puede tener un impacto en la desmetilación de genes relacionados con la hipersensibilidad al dolor. Esto se ejemplifica en la inhibición de la desmetilación del promotor mGluR5 dependiente de Tet1 a través del receptor MT2, lo que resulta en un alivio del dolor neuropático. Adicionalmente, en modelos de dolor neuropático inducido por lesión del nervio ciático, la melatonina logra reducir la alodinia mediante la regulación de la enzima PP2AC y la desfosforilación de HDAC4, procesos que están mediados por los receptores MT2.

Por lo tanto, podemos resumir que la melatonina actúa por vías dependiente MT2 (MAPK-calcio y modificando la maquinaria epigenética, disminuyendo la expresión de HDAC4 y mGluR5), como por vías independientes de MT2 (NOS y antiinflamatoria). Ambas vías disminuyen la neuroinflamación (CGRP, TNF- α , IL- β). Por último, sus efectos se relacionan con receptores opioides, serotoninérgicos y GABA; así como también por su capacidad de modular canales iónicos.

En conjunto, estos hallazgos respaldan la melatonina como una opción terapéutica multifacética para abordar el dolor neuropático, ya que puede influir en múltiples niveles, desde la disminución de la neuroinflamación y el daño oxidativo, hasta la modulación de canales iónicos, receptores (GABA, opioides y serotoninérgicos) y modificación epigenética.

A pesar de estos avances prometedores, es evidente que se requiere una mayor investigación para comprender completamente estos mecanismos y su aplicabilidad clínica en el tratamiento del dolor neuropático en seres humanos.

Melatonina y dolor nociceptivo

En relación a los dolores de tipo nociceptivo, la melatonina ha demostrado su eficacia como analgésica en modelos animales, incluyendo aquellos que involucran dolor en la articulación temporomandibular (TMJ) y dolor orofacial agudo. Recordando al dolor lumbar de características nociceptivas, estos estudios nos sirven como ejemplos para entender la capacidad de la melatonina de modular la inflamación periférica y los nociceptores.

En un estudio realizado por W. Liu et al (2022), se demostró que la melatonina redujo el dolor en ratas que presentaban osteoartritis de la articulación temporomandibular (ATM) inducida tras la administración intraarticular de MIA (yodoacetato monosódico) 14 días antes. En este estudio, evaluaron el comportamiento nociceptivo con la prueba de von Frey y RGS (Rat Grime Scale) a las 2 horas de la administración de melatonina. La melatonina, actuando a través del receptor MT2 (dado que se revirtieron sus efectos al administrar 4P-PDOT), ejerció un efecto analgésico para el dolor nociceptivo asociado a la osteoartritis de ATM, al disminuir la expresión de CGRP (péptido relacionado con el

gen de la calcitonina) e IB4 en las neuronas sensibilizadas del ganglio trigeminal (W. Liu et al., 2022).

Se cree que CGRP y IB4 son marcadores nociceptivos, de neuronas de pequeño diámetro (Zhang et al., 2018). Las neuronas de pequeño diámetro tales como las fibras tipo C y A δ , están involucradas en la nocicepción termoalgésica. Por lo tanto, la mejora de la sensibilización periférica mediada por el receptor MT2 podría ser uno de los mecanismos de disminución del dolor nociceptivo. (W. Liu et al., 2022). Es interesante mencionar que las principales mejoras en los umbrales de dolor, se observaron en las primeras 24 horas tras la administración de la melatonina, casi sin haber diferencias a las 72 horas. Esto nos sugiere un efecto a corto plazo de la melatonina.

Además, Scarabelot et al., (2016) también mostraron que la melatonina (50 mg/kg, ip) redujo la hiperalgesia mecánica y térmica inducida por un modelo de dolor orofacial agudo en ratas, que involucraba la inyección de CFA. Es interesante mencionar que, a diferencia del anterior estudio, los efectos antihiperalgésicos de la melatonina persistieron incluso después de 7 días desde su administración. Sin embargo, en este trabajo, los efectos de la melatonina sobre los neuroinmunomoduladores fueron menos claros y no lograron revertir completamente los cambios provocados por el dolor en los niveles de BDNF, NGF e interleucinas.

Como observamos, S.-S. XIE, (2020) también obtuvieron una reducción en la alodinia mecánica después de la administración de melatonina en comparación con el grupo de control. Así como Wang et al., (2012), ya mencionado anteriormente, reportaron que la administración de 6-cloromelatonina (análogo de la melatonina), revierte la hiperalgesia mecánica y el comportamiento depresivo en ratas con inflamación de ATM. Este efecto analgésico se atribuyó a la inhibición de la corriente de NMDA en las neuronas de la sustancia gelatinosa en el asta posterior de la médula espinal, sugiriendo un papel del sistema melatoninérgico en la regulación del dolor y los comportamientos depresivos.

Por otro lado, la melatonina disminuyó la respuesta inflamatoria y moduló la respuesta inmune en modelos de ratas con artritis reumatoidea (Q. Chen & Wei, 2002). En este estudio, grupos de ratas fueron inducidos por adyuvante de Freund, para generar un modelo de artritis. La melatonina se administró tanto de manera profiláctica como terapéutica durante 7 días, en diferentes dosis (1, 10 y 100 μ g/kg) por vía intragástrica durante 7 días. Los resultados mostraron que la melatonina inhibió la respuesta inflamatoria y promovió la proliferación de timocitos y la producción de IL-2 en comparación con el grupo de control. Estos hallazgos indicaron que la melatonina posee propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras, teniendo como mecanismos importantes la señalización transmembrana de proteína G-AC-cAMP y la liberación Met-enkefalina en los timocitos. Aunque este estudio no evaluó directamente el dolor, por lo que no fue incluido en la revisión, sus resultados son de interés debido a la capacidad de la melatonina para reducir la respuesta inflamatoria.

Para terminar, además del rol de la melatonina en la disminución de las citocinas proinflamatorias, función neuroinmunomoduladora, disminución de la corriente de NMDA, recordemos que actúa sobre canales iónicos (como se ha mencionado anteriormente). Modulando los canales de Ca⁺ y Na⁺, y activando los canales de K⁺, colaborando consecuentemente a su efecto antinociceptivo.

En conjunto, estos hallazgos apuntan a un interesante potencial de la melatonina como una opción terapéutica en la gestión del dolor nociceptivo agudo. Esto se ha observado en estudios de dolor orofacial y modelos inflamatorios (artritis), donde la melatonina

logró disminuir la hiperalgesia y las citocinas inflamatorias. Justificando la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor los mecanismos subyacentes de su acción y su aplicación clínica en pacientes con dolores de características nociceptivas agudas, para luego proyectarla en modelos de dolor lumbar con este fenotipo.

Melatonina y modelos de dolor crónico en animales

Para terminar con la discusión, se encontraron estudios que intentaron evaluar el rol de la melatonina en modelos de dolor crónico en ratas. Como sabemos, estos modelos no reproducen en su totalidad el procesamiento cerebral del dolor nociplástico del humano, pero sirven como referencia para ciertos aspectos del mismo. Por lo tanto, se discutirá el rol de la melatonina en relación a los mecanismos involucrados en el dolor crónico, como son la potenciación a largo término (LTP) y la sensibilización central.

Existen estudios que han informado que la melatonina puede inhibir los mecanismos sinápticos dependientes del receptor NMDA involucrados en la potenciación a largo plazo (LTP), tanto en el hipocampo e hipotálamo (Hogan et al., 2001), como también modulando la actividad de wind-up espinal (Laurido et al., 2002).

El wind-up espinal, como se ha mencionado precedentemente, es un fenómeno neurofisiológico que se refiere al aumento de la respuesta de las neuronas de la médula espinal a estímulos repetitivos de baja intensidad. Es una forma de plasticidad sináptica que ocurre en las vías de transmisión del dolor y que tiene un rol importante en el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico (Eide, 2000). Durante el wind-up espinal, las neuronas de la médula espinal se vuelven más sensibles y responden de manera exagerada a los estímulos dolorosos. Esto se debe a la acumulación de señales eléctricas repetitivas que activan los receptores NMDA (receptores de glutamato) en las sinapsis entre las neuronas (Eide, 2000).

Este fenómeno se considera relevante en el proceso de sensibilización central, en el que la percepción del dolor se amplifica y se prolonga. Se han asociado con condiciones de dolor crónico, pudiendo contribuir a la hiperalgesia y al desarrollo de la cronicidad del dolor (Staud et al., 2001). Si bien, este fenómeno ("wind up") se encuentra presente en la sensibilización central y puede estarlo en las condiciones de dolor crónico, es sabido que no es equivalente a dolor nociplástico, sino que es un mecanismo neurofisiológico que ocurre en la médula espinal en condiciones persistentes de dolor, y como se ha indicado anteriormente, el dolor es una experiencia multidimensional mucho más compleja (Hoegh, 2023).

Según Mondaca et al., (2004), el efecto inhibitorio de la melatonina sobre el wind-up espinal podría deberse a un efecto directo de esta sobre sus receptores (ubicados en la médula espinal), o por la inhibición de la expresión de enzimas involucradas en la traducción neuronal dependiente del receptor de NMDA, tales como la NOS y la proteína quinasa II dependiente de Ca^{2+} / calmodulina (Fukunaga et al., 2002). También sugirieron que otra alternativa por la que tenga sus efectos en este wind-up espinal, sea de manera indirecta, a través de productos de degradación de la melatonina. La melatonina podría metabolizarse a 5-metoxitriptamina (5-MeOT) y pinolina, donde ambos metabolitos podrían interactuar con la función neuronal a través de mecanismos genómicos y no genómicos (Mondaca et al., 2004). Además, se ha sugerido que el 5-MeOT es un ligando para los receptores NMDA in vitro (Worthen et al., 2001), pudiendo bloquear la respuesta de este receptor en las neuronas espinales.

Mondaca et al., (2004), investigaron los efectos a largo plazo de la melatonina sobre la actividad de sensibilización espinal ("wind up") en ratas. Para llevar a cabo este

experimento, se expuso a las ratas a pulsos eléctricos constantes durante un período de 7 días, y se les administró por vía sistémica: melatonina (10 mg/kg ip), melatonina (0,5 mg/kg ip) junto con eserina (inhibidor de la degradación de la melatonina) o una solución salina como grupo de control. Dentro de sus objetivos, pretendían dilucidar si el efecto de la melatonina en el wind-up espinal se encontraba relacionado con sus metabolitos de degradación o con el efecto directo de la melatonina.

Los resultados de este estudio revelaron que la administración de melatonina sola produjo una reducción en la actividad de sensibilización espinal (wind-up) en las ratas. Si bien la melatonina no redujo por completo la actividad espinal a los siete días de su administración, su efecto inhibitorio persistió, logrando una disminución del 54% en comparación con el grupo control que recibió solución salina. Según los autores, este efecto a largo plazo solo podría atribuirse a los efectos genómicos de la melatonina y/o de sus metabolitos.

Cabe destacar que la disminución del wind-up inducida por la melatonina no se observó en los animales que recibieron melatonina junto con eserina, ni en el grupo control que recibió solución salina. Por lo tanto, los autores especularon que estos efectos podrían estar mediados por los metabolitos de la melatonina (5-MeOT y pinolina). Sugirieron que, al administrar eserina, se inhibió la formación de metabolitos impidiendo la reducción del wind-up.

En cuanto a la dosis utilizada, se observó que la administración de 10 mg/kg de melatonina produjo la mayor reducción en la actividad de sensibilización espinal, mientras que la dosis de 0,5 mg/kg junto con eserina no tuvo el mismo efecto. Este punto lo considero una limitación, ya que los efectos podrían deberse a la diferencia en las dosis.

Este estudio se centró en la actividad de sensibilización espinal y no evaluó directamente la percepción del dolor en las ratas, por lo que no fue incluida en esta revisión. A pesar de esto, los resultados proporcionan información valiosa sobre los posibles mecanismos a través de los cuales la melatonina podría influir en la sensibilidad al dolor a nivel de la médula espinal y cómo sus efectos también podrían estar relacionados con la acción de sus metabolitos.

Por otro lado, se ha sugerido que los procesos de sensibilización periférica y central están involucrados en el dolor radicular causado por hernia de disco lumbar (Y. Huang et al., 2017). Sin embargo, el rol y los mecanismos de la sensibilización central en la generación y mantenimiento del dolor neuropático aún no han sido esclarecidos por completo (Tang et al., 2022). La sensibilización central, desencadenada por el aumento en la frecuencia de los estímulos aferentes dolorosos de las fibras tipo C, amplifica las señales de dolor y aumenta la eficacia sináptica (LTP) entre las fibras aferentes primarias y las neuronas que procesan el dolor en el asta posterior de la médula espinal; considerándose un mecanismo importante en el dolor neuropático persistente.

Y. Huang et al., (2017) investigaron el papel de la sensibilización central en el dolor neuropático inducido por la hernia de disco lumbar simulada. Los hallazgos de este estudio revelaron que las ratas con la implantación de núcleo pulposo (NP) presentaban una mayor amplitud de los potenciales evocados de la fibra tipo C, en comparación con las del grupo simulado. Es decir, mostraron que la sensibilización central se encontraba presente en el dolor radicular por hernia de disco lumbar.

Además, se observó que la respuesta inflamatoria mediada por las quinasas de la familia SRC/p38, puede ser parte de los mecanismos involucrados en la generación de

sensibilización central y el dolor crónico después de la hernia de disco lumbar. Se ha observado que las citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β), son importantes en la generación de dolor crónico y sensibilización central, al encontrarse aumentada en el ganglio de la raíz dorsal y en el asta posterior de la medula espinal en ratas con lesiones de nervios periféricos (Gui et al., 2016; J. T. Xu et al., 2006). Este aumento de las citocinas proinflamatorias provocadas por el modelo de hernia de disco lumbar, produjo una mayor activación de las fibras tipo C (sensibilización central).

Tang et al., (2022), evaluaron el rol de la melatonina como moduladora del dolor en un modelo de rata con implantación de núcleo pulposo (simulando una hernia de disco lumbar). Administraron melatonina (20 mg/kg ip, 4 veces al día por 3 días, comenzando un día después de la cirugía) en comparación con vehículo. Además, se realizaron administraciones intratecales de diferentes fármacos para identificar el tipo de receptor de melatonina involucrado en el proceso, incluyendo un agonista de MT2 (8 MP), antagonistas de melatonina (luzindol) y antagonista de MT2 (4 PP)

Evaluaron el umbral mecánico (filamentos de von Frey) y térmico (placa caliente), y los potenciales evocados de las fibras tipo C (estudio electrofisiológico). También, valoraron la expresión de CGRP e IB4 (responsables de la hipersensibilidad al dolor y la LTP), y la subunidad NRB2 (constituyente del receptor postsináptico de NMDA).

Como resultaron, obtuvieron que la melatonina aumentó los umbrales de dolor mecánico y térmico hasta el quinto día posterior a la cirugía. También disminuyó los potenciales evocados de las fibras tipo C, y la expresión de CGRP, IB4 y NRB2. Los autores, recalcaron el rol del receptor MT2, al demostrar que tras la administración intratecal de 8MP, obtuvieron los mismos efectos que la melatonina. Los mismos, fueron revertidos con los antagonistas luzindol y 4PP. Sugiriendo que estos efectos de la melatonina son producidos principalmente a través de su receptor MT2. Además, también observaron que los receptores MT2 se incrementaron después de la implantación de NP y estuvieron localizados junto a neuronas y microglía.

Estos hallazgos indican que la melatonina podría intervenir en la transmisión exagerada de la sensación de dolor en ratas con NP implantado y disminuir el dolor neuropático, inhibiendo la sensibilización central y disminuyendo la expresión espinal de CGRP, IB4 y NR2B. Es importante destacar que la disminución del dolor mecánico y térmico fue más pronunciada a al quinto día posterior a la cirugía, pero a los catorce días no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió la administración de melatonina y el grupo control. Además, la actividad de las fibras tipo C solo se evaluó en el quinto día, por lo que (en este estudio) el efecto analgésico de la melatonina parece no ser sostenible a largo plazo. También, cabe mencionar, que se administró melatonina intraperitoneal solo hasta el tercer día posterior a la cirugía, reafirmando que este efecto no se mantuvo en el tiempo.

Este estudio, se incluyó en este apartado debido a que, a pesar de emplear un modelo de dolor neuropático, aborda la actividad de las fibras tipo C y la sensibilización central asociada a esta condición. Asimismo, profundiza en la expresión de CGRP e IB4, moléculas clave en los mecanismos de LTP y amplificación de la señalización del dolor. Estos elementos permiten discutir el efecto de la melatonina en procesos de sensibilización central, proporcionando información valiosa para comprender su mecanismo de acción en condiciones de dolor crónico producido por hernias de disco lumbar.

Por otra parte, como ya sabemos, la melatonina podría tener un papel beneficioso en la compleja interrelación existente entre dolor y sueño. En el estudio de Kaur et al., (2022), evaluaron una lesión talámica (dolor central) provocada en ratas, donde la melatonina mejoró los comportamientos de actividad, las horas de inmovilidad (descanso) y el dolor (evaluados por la prueba de von Frey)(Kaur et al., 2022).

Estos efectos podrían explicarse porque la lesión central generó una disminución de la melatonina endógena liberada por el núcleo supraquiasmático, provocando comorbilidades como disturbios del sueño y mayor percepción al dolor. La administración exógena de melatonina compensó la disminución provocada por la lesión, lo que regularizó los ciclos circadianos y comportamientos diurnos y nocturnos. Además, mostró una disminución de la hiperalgesia, insinuando una relación de bidireccionalidad entre el sueño y el dolor.

Conclusión

La melatonina, una hormona producida por la glándula pineal, y sus receptores (principalmente MT₂), ha dado indicios de ser una prometidora aliada en el manejo del dolor en sus diversas manifestaciones, incluyendo el dolor nociceptivo, nociplástico y neuropático.

Esta exhaustiva revisión sistemática explora la compleja relación entre la melatonina y el dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico, evaluando su potencial aplicación al dolor lumbar por hernia discal. A pesar de la extensa búsqueda, cabe destacar que no se encontraron estudios específicos en seres humanos que investigaran directamente la relación entre la melatonina y el dolor lumbar. Sin embargo, se han identificado investigaciones en humanos en otros tipos de dolor, tales como migraña, cefalea tensional, dolor temporomandibular y fibromialgia. Además, se hallaron diversos estudios en animales que observaron los efectos analgésicos de la melatonina en modelos de dolor nociceptivo y neuropático. En conjunto, estos estudios proporcionan una valiosa referencia para comprender el potencial de la melatonina como analgésico para los mecanismos de dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico, valorando su posible aplicación como tratamiento para el dolor lumbar con estas características fenotípicas.

No obstante, estos estudios, en su mayoría presentan seguimiento a corto plazo y poblaciones pequeñas, lo que nos indica la necesidad de mayores investigaciones para comprender los efectos de la melatonina en humanos. Además, con respecto a las dosis y la vía de administración óptima de la melatonina para el dolor, aún no se han establecido claramente. En estudios en animales, las vías de administración intraperitoneal han demostrado ser superiores a las orales. Si bien se ha observado un efecto antinociceptivo dependiente de la dosis incluso con dosis bajas de melatonina, no podemos realizar comparaciones directas de las curvas dosis-respuesta entre los modelos animales y humanos debido a las diferencias en las dosis utilizadas (2,5 mg a 150 mg/kg en animales vs. 2 mg a 10 mg por vía oral en humanos), las vías de administración (intraperitoneal, intratecal, gástrica o intracerebroventricular en animales vs. oral o sublingual en humanos) y los parámetros farmacocinéticos específicos de cada especie.

Esta variabilidad en las dosis utilizadas de melatonina dificulta la determinación de una dosis óptima para el alivio del dolor en diferentes condiciones, asimismo de los posibles efectos adversos que pueda presentar, dado que el 23% de las pacientes que recibieron dosis de melatonina de 10mg en el estudio de Zanette et al., (2014), experimentaron

efectos secundarios, como náuseas y mareos. Por lo tanto, se requieren más investigaciones tanto en animales como en humanos para determinar las formas de administración y las dosis óptimas de melatonina que maximicen su eficacia y minimicen los efectos secundarios.

En relación con el dolor neuropático y nociceptivo, la melatonina emerge como una estrategia terapéutica prometedora, respaldada por investigaciones en modelos de dolor en animales. Después de describir extensamente los posibles mecanismos involucrados en la modulación de estos tipos de dolor, se puede destacar su rol como antioxidante, al inhibir la nNOS y la expresión de especies reactivas de oxígeno. Además, la melatonina puede interactuar con diversos canales iónicos, incluyendo canales de calcio, canales de sodio y canales de potasio; ejemplos de estas interacciones son la modulación de la señalización p38 MAPK-calcio y la desensibilización de los receptores TRPV1 y TRPM2. También modula la neuroinflamación al disminuir la expresión de TNF- α , IL-1 β , CGRP e IB4. En cuanto a la señalización glutamatérgica, se ha observado que la melatonina puede modular los receptores NMDA inhibiendo su corriente. Además, se ha demostrado que también puede interactuar con otros sistemas, como el GABAérgico, opioide (aumentando la liberación de β -endorfinas), dopaminérgico y serotoninérgico. Finalmente, ciertos estudios demostraron su capacidad para influir en la maquinaria epigenética mediante la señalización MLT/MT2, inhibiendo la expresión de mGluR5 y HMGB1 en el asta posterior de la médula espinal.

Tras esta revisión, podemos concluir que el receptor MT2 desempeña un papel importante en la capacidad de la melatonina para modular el dolor, participando en diversos mecanismos como la inhibición de la señalización Ca⁺-p38 MAPK, la supresión de canales de calcio (incluidos Cacna1b, Cacna1e, Grm1 y Grin2a), la regulación epigenética (disminuyendo la expresión de mGluR5 y HDAC4 en el asta posterior de la médula espinal). Asimismo, este receptor se ha visto expresado en áreas importantes de las vías del dolor, como el tálamo reticular y en las neuronas glutamatérgicas de la SGPA_{VI}.

Cabe destacar que, independientemente del receptor MT2, la melatonina también ha demostrado ser capaz de modular la nNOS y las citocinas inflamatorias, influir en la liberación de β -endorfinas, interactuar con diversos receptores (GABA A, NMDA, serotoninérgicos, etc.) y canales iónicos (Na⁺, K⁺, Ca²⁺), y ejercer efectos a través de otros mecanismos aún no completamente dilucidados en cuanto a la especificidad del receptor involucrado. Por lo tanto, podemos concluir que la melatonina, en su conjunto, juega un papel relevante en la modulación del dolor, a través de su receptor MT2 e independientemente de este. La Figura 11, resume los mecanismos por los que la melatonina ejerce sus efectos analgésicos

Es importante mencionar que los estudios sugieren que la melatonina presenta una mayor eficacia en las etapas agudas del dolor, mientras que su efectividad a largo plazo es menor. Esto indica que su potencial terapéutico, podría ser más relevante en condiciones caracterizadas por neuroinflamación y estados oxidativos, presentes en procesos agudos tanto nociceptivos como neuropáticos.

Por otro lado, en lo que respecta a las condiciones crónicas como el dolor nociplástico, la melatonina presenta un perfil terapéutico prometedor en ciertos aspectos del mismo. Se ha observado que la melatonina reduce la concentración sérica de neurotrofina BDNF, la cual se encuentra elevada en condiciones de dolor asociadas a una mayor excitabilidad del sistema nervioso. Por el contrario, también se observó que la

melatonina puede aumentar los niveles de BDNF en la médula espinal, donde se presume que participa en la modulación de sinapsis inhibitorias GABAérgicas.

Estos hallazgos, junto con estudios en animales que demuestran la capacidad de la melatonina para disminuir el wind-up espinal, sumado a su efecto modulador sobre los sistemas opioide, serotoninérgico, glutamatérgico (NMDA) y dopaminérgico; sugieren su potencial como una intervención biológicamente plausible para el manejo de condiciones caracterizadas por sensibilización central y potenciación a largo plazo (LTP), presentes en el dolor crónico.

Es importante destacar que la melatonina también ha demostrado efectos ansiolíticos y antidepresivos a través de su interacción con los receptores GABAérgicos y serotoninérgicos. Estas propiedades, sumadas a su capacidad para regular el sueño, la convierten en una intervención de gran interés para pacientes con dolor crónico que experimentan comorbilidades como la ansiedad, depresión y trastornos del sueño.

Para finalizar, el dolor lumbar puede expresar distintos fenotipos de dolor, donde en la mayoría de los casos, no es posible identificar una causa específica. Las hernias de disco son una gran fuente de nocicepción y discapacidad en esta región, aunque en muchas ocasiones se encuentran presentes en personas asintomáticas. En este contexto, la clasificación del dolor en función de sus mecanismos (nociceptivo, nociplástico y neuropático) se convierte en un paso fundamental para la aplicación de tratamientos efectivos y un abordaje integral del paciente.

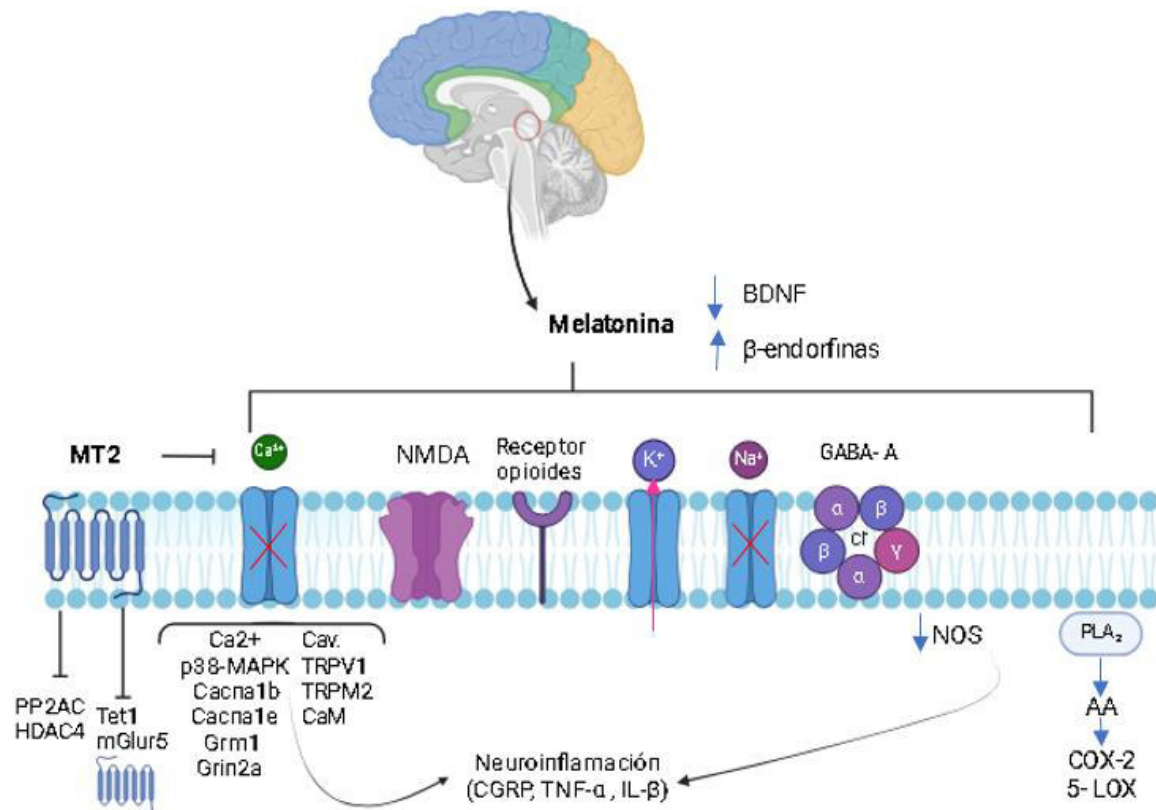
En este sentido, la melatonina y su receptor MT2 se perfilan como herramientas terapéuticas prometedoras para el manejo del dolor asociado a hernias discales lumbares, particularmente en aquellos casos agudos con características predominantemente nociceptivas y/o neuropáticas. Su potencial se extiende a las condiciones de dolor lumbar crónico, considerando su capacidad para regular el sueño y mejorar el sistema modulador descendente.

No obstante, para establecer una asociación definitiva entre la melatonina y la modulación del dolor, se requieren investigaciones más sólidas. En primer lugar, se necesitan estudios en animales a largo plazo para evaluar con mayor detalle los efectos de la melatonina sobre los mecanismos del dolor y su mantenimiento en el tiempo. Posteriormente, ensayos clínicos en humanos con metodologías sólidas, como estudios controlados aleatorios a doble ciego con grandes poblaciones y seguimiento a largo plazo, serán esenciales para avanzar en este campo y determinar la eficacia y seguridad de la melatonina como intervención terapéutica para el dolor lumbar.

Invito a futuros investigadores a profundizar en el papel de la melatonina como moduladora del dolor y explorar su potencial para el desarrollo de nuevas terapias que beneficien a la población que padece esta afección frecuente y discapacitante.

Figura 11

Mecanismos analgésicos de la melatonina



Nota: **Vía dependiente receptor MT2:** inhibición Ca⁺-p38MAPK (proteín quinasa activada por mitógenos y señalización de calcio); supresión de los canales de calcio Cacna1b, Cacna1e, Grm1 (receptor metabotrópico de glutamato) y Grin2a (receptor ionotrópico de glutamato, NMDA2A); regulación epigenética (Tet1 mGlu5), regulación de la enzima PP2AC y la desfosforilación de HDAC4. **MLT:** antioxidante (disminución de la expresión óxido nítrico sintasa NOS) y disminución de radicales libres; disminución BDNF y aumento β-endorfina; interacción con receptores (GABA A, NMDA y opioides), activación canal de K⁺ (Kir3, salida de K⁺), inhibición de canales de Na⁺ (Nav 1.3, Nav 1.8 y Nav 1.9), inhibición de canales de calcio (canales de calcio voltaje dependiente Cav., inhibición calmodulina CaM) y desensibilización de los receptores TRPV1 y TRPM2. Modulación respuesta inflamatoria y activación de la glía mediante la inhibición de la formación de ácido araquidónico (AA) a través de la inhibición de la fosfolipasa A2 (PLA₂), lo que inhibe la formación de la 5-lipoxigenasa (5-LOX) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la reducción de la prostaglandina E2 y leucotrieno. Created with BioRender.com

Limitaciones y sugerencias para investigaciones futuras

Esta revisión sistemática proporciona una visión integral acerca de si la melatonina podría ser una opción terapéutica en el tratamiento del dolor lumbar por hernia de disco, basándose en sus mecanismos de dolor (nociceptivo, nociplástico o neuropático). Los estudios en humanos que relacionan la melatonina con otros tipos de dolor (fibromialgia, ATM, migraña) son de baja calidad metodológica, con grupos reducidos y seguimiento a corto plazo, por lo que no se recomienda la utilización de la melatonina hasta que los estudios sean más abundantes y consistentes.

Por otro lado, aunque no se encontraron estudios en humanos específicos sobre la melatonina y el dolor lumbar, los hallazgos en modelos animales, principalmente en dolores de tipo nociceptivo y neuropático agudo, respaldan la idea de que la melatonina

y su receptor MT2 podrían desempeñar un papel interesante en la gestión efectiva del dolor lumbar en sus etapas agudas, mejorando así la calidad de vida de los pacientes que lo padecen.

Los estudios realizados en humanos han sido sobre pacientes con dolores nociplásticos, encontrando una leve mejoría con respecto al placebo. En los estudios en animales, es difícil representar el dolor nociplástico, ya que este implica procesamientos cerebrales superiores. Estos han sido representados con diversos modelos como la natación forzada (para evaluar los comportamientos depresivos), la evaluación del wind-up espinal, y los ciclos del sueño. Sin embargo, estos estudios tienen sus limitaciones, ya que no representan completamente el procesamiento central del dolor en humanos, incluyendo comportamientos de miedo-evitación, catastrofismo, expectativas de tratamiento, kinesiofobia, entre otros.

Aliento a futuros investigadores a estudiar el rol de la melatonina en condiciones de dolor neuropático, nociceptivo y nociplástico, con estudios de mayor calidad, mayor cantidad de individuos y un seguimiento más prolongado, para poder comprender si los hallazgos y buenos resultados encontrados en animales pueden ser extrapolados a humanos.

Referencias

- Adrian ED. (1947). Pain and its problems; the physiology of pain. . *Practitioner* , 158, 76–82.
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., & Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68(2), 363–368. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03226-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03226-5)
- Alcántara Montero, A., & Ibor Vidal, P. J. (2019). Current understanding of the concept of «nociceptive pain». *Semergen*, 45(6), 361–363. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.002>
- Almay, von Knorring, L., & Wetterberg, L. (1987). Melatonin in serum and urine in patients with idiopathic pain syndromes. . *Psychiatry Res.*, 22, 179–191.
- Alstadhaug, K. B., Odeh, F., Salvesen, R., & Bekkelund, S. I. (2010). Prophylaxis of migraine with melatonin: A randomized controlled trial. *Neurology*, 75(17), 1527–1532. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f9618c>
- Amara, S. G., Jonas, V., Rosenfeld, M. G., Ong, E. S., & Evans, R. M. (1982). Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982 298:5871, 298(5871), 240–244. <https://doi.org/10.1038/298240a0>
- Ambriz-Tututi, M., & Granados-Soto, V. (2007a). Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. . *Pain*, 132(3), 273–280.
- Ambriz-Tututi, M., & Granados-Soto, V. (2007b). Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain*, 132(3), 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.025>
- Ambriz-Tututi, M., Rocha-González, H. I., & Cruz, S. L. ; G.-S. V. (2009). Melatonin: a hormone that modulates pain. . *Life Sci.*, 84(15–16), 489–498.
- Arbaiza D. (2005). Neurofisiología del Dolor. *Boletín El Dolor*, 14, 14–40.
- Arreola-Espino, R., Urquiza-Marín, H., Ambriz-Tututi, M., & Araiza-Saldaña, C. I. ; C.-S. N. L. ; R.-G. H. I. ; M.-Z. T. ; G.-S. V. (2007). Melatonin reduces formalin-induced nociception and tactile allodynia in diabetic rats. . *Eur. J. Pharmacol.*, 577(1–3), 23–210.
- Becker-Andre M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, & Andre E, M. M. S. J. C. C. (1994). Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. . *Journal of Biological Chemistry* , 296(46), 28531–28534.
- Benarroch, E. E., al Benarroch, C., & reciente, D. (2015). Desarrollo reciente Canales iónicos en nociceptores IMPLICANCIAS CLÍNICAS DE LA INVESTIGACIÓN NEUROCIÉNTÍFICA Section Editor. *Neurology*, 84.
- Benbouzid, M., Pallage, V., Rajalu, M., Waltisperger, E., Doridot, S., Poisbeau, P., Freund-Mercier, M. J., & Barrot, M. (2008). Sciatic nerve cuffing in mice: A model of sustained neuropathic pain. *European Journal of Pain*, 12(5), 591–599. <https://doi.org/10.1016/J.EJPAIN.2007.10.002>

- Bidari, A., Ghavidel-Parsa, B., & Gharibpoor, F. (2022). Comparison of the serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) between fibromyalgia and nociceptive pain groups; and effect of duloxetine on the BDNF level. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12891-022-05369-8/TABLES/4>
- Bilici, Akpınar E, & Kiziltunç A. (2002). Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. . *Pharmacological Research* , 46(2), 139–133.
- Browning C, Beresford I, & Fraser N, G. H. (2000). Pharmacological characterization of human recombinant melatonin MT1 and MT2 receptors. . *British Journal of Pharmacology* , 129(5), 877–886.
- Caminero-Rodríguez, A. B., & Pareja, J. A. (2008). Bases anatómicas y neuroquímicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño: el paradigma de la cefalea hipócnica. *REV NEUROL*, 47(6), 314–320.
- Caumo, W., Deitos, A., Carvalho, S., Leite, J., Carvalho, F., Dussán-Sarria, J. A., Tarragó, M. da G. L., Souza, A., Torres, I. L. da S., & Fregni, F. (2016). Motor cortex excitability and BDNF levels in chronic musculoskeletal pain according to structural pathology. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 195447. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2016.00357/BIBTEX>
- Chaudhry, Stadlbauer A, Buchfelder M, & Kinfe TM. (2021). Melatonin Moderates the Triangle of Chronic Pain, Sleep Architecture and Immunometabolic Traffic. . *Biomedicines.*, 9(8), 984.
- Cheatle, M. D., Foster, S., Pinkett, A. ; & Lesneski, M. ; Q. D. ; D. L. (2016). Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain. *Anesthesiol. Clin.*, 34, 379–393.
- Chen, F., Jiang, G., Liu, H., Li, Z., Pei, Y., Wang, H., Pan, H., Cui, H., Long, J., Wang, J., & Zheng, Z. (2020). Melatonin alleviates intervertebral disc degeneration by disrupting the IL-1 β /NF- κ B-NLRP3 inflammasome positive feedback loop. *Bone Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0087-2>
- Chen, Q., & Wei, W. (2002). Effects and mechanisms of melatonin on inflammatory and immune responses of adjuvant arthritis rat. *International Immunopharmacology*, 2(10), 1443-1449. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(02\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00088-7)
- Chiang, R. P. Y., Huang, C. T., & Tsai, Y. J. (2013). Melatonin reduces median nerve injury-induced mechanical hypersensitivity via inhibition of microglial p38 mitogen-activated protein kinase activation in rat cuneate nucleus. *Journal of Pineal Research*, 54(2), 232–244. <https://doi.org/10.1111/jpi.12029>
- Chimenti, R. L., Frey-Law, L. A., Sluka, K. A., Chimenti, R. L., Frey-Law, L. A., & Sluka, K. A. (2018). Perspective A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. □ *Physical Therapy*, 98(5), 302–314. <https://academic.oup.com/ptj>
- Chojnacki, J., Ewa Walecka-Kapica, Monika Pawłowicz², Katarzyna Winczyk³, Jan Chojnacki², Grażyna Klupińska¹, Katarzyna Łokieć¹, Monika Pawłowicz², Katarzyna Winczyk³, Jan Chojnacki², & Grażyna Klupińska¹. (2013). Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. *Endokrynologia Polska*, 64(2), 114–120.

- Chu, Skinner, Raja, & Johns. (2005). Effect of genetic knockout or pharmacologic inhibition of neuronal nitric oxide synthase on complete Freund's adjuvant-induced persistent pain. *Pain*, 119, 113–123.
- Costantino, Cuzzocrea, & Mazzon E, C. AP. (1998). Protective effects of melatonin in zymosan-activated plasma-induced paw inflammation.. *European Journal of Pharmacology*, 363(1), 57–63.
- Cuzzocrea, Costantino, & Mazzon E, C. AP. (1999). Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin. . *Journal of Pineal Research* , 27(12), 9–14.
- Cuzzocrea, Zingarelli B, & Gilad E, H. P. S. A. S. C. (1997). Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. . *Journal of Pineal Research*, 23(2), 106–116.
- Danilov, A., & Kurganova, J. (2016a). Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain and Therapy*, 5(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/S40122-016-0049-Y/TABLES/2>
- Danilov, A., & Kurganova, J. (2016b). Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain and Therapy*, 5(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/S40122-016-0049-Y/TABLES/2>
- De Novellis, V., Siniscalco, D., Galderisi, U., Fuccio, C., Nolano, M., Santoro, L., Cascino, A., Roth, K. A., Rossi, F., & Maione, S. (2004). Blockade of glutamate mGlu5 receptors in a rat model of neuropathic pain prevents early over-expression of pro-apoptotic genes and morphological changes in dorsal horn lamina II. *Neuropharmacology*, 46(4), 468–479. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2003.10.014>
- de Zanette, S. A. zevedo, Vercelino, R., Laste, G., Rozisky, J. R. ipoll, Schwertner, A., Machado, C. B. uzzatti, Xavier, F., de Souza, I. C. ristina C., Deitos, A., Torres, I. L. S., & Caumo, W. (2014). Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 15, 40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>
- Duane E. Haines. (2014). Bases químicas de la comunicación neuronal. In Elsevier (Ed.), *Principios de neurociencias* (4ta ed., pp. 52–62).
- Dubocovich ML, & Markowska M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* , 27, 101–110.
- Eide, P. K. (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*, 4(1), 5–15. <https://doi.org/10.1053/EUJP.1999.0154>
- Elam, M., Malin Ramne, Line S. Löken, & Max Ortiz-Catalan. (n.d.). *Neurophysiology of pain for non-neurophysiologists: a systematic review*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2942949/v1>
- El-Shenawy, Abdel-Salam OM, & Baiuomy AR, E.-B. S. A. MS. (2002). Studies on the inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. . *Pharmacological Research* , 46(3), 235–243.

- Fang L, Wu J, Lin Q, & Willis WD. (2002). Calcium-calmodulin-dependent protein kinase II contributes to spinal cord central sensitization. *Journal of Neuroscience*, 22(10), 4196–4204.
- Favero, G., Bonomini, F., Franco, C., & Rezzani, R. (2019). Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of a fibromyalgia model: The potential benefits of melatonin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3).
<https://doi.org/10.3390/ijms20030765>
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8), 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
- Fukunaga, K., Horikawa, K., Shibata, S., Takeuchi, Y., & Miyamoto, E. (2002). Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II-dependent long-term potentiation in the rat suprachiasmatic nucleus and its inhibition by melatonin. *Journal of Neuroscience Research*, 70(6), 799–807. <https://doi.org/10.1002/JNR.10400>
- Galley, H. F., Onyeakazi, U., Columb, M. O., Adam, R., & Kanakarajan, S. (2023). Melatonin and sleep parameters in patients with chronic pain: first results from the double-blind randomised controlled trial of exogenous administration of melatonin in chronic pain (DREAM-CP) trial. *British Journal of Anaesthesia*, 130(2), e204. <https://doi.org/10.1016/J.BJA.2022.10.007>
- Gilron, I., Tu, D., Holden, R. R., Moulin, D. E., Duggan, S., & Milev, R. (2022). Melatonin for Neuropathic Pain: Protocol for a Double-blind, Randomized Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*, 11(9). <https://doi.org/10.2196/40025>
- Groth, R., & Aanonsen, L. (2002). Spinal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) produces hyperalgesia in normal mice while antisense directed against either BDNF or trkB, prevent inflammation-induced hyperalgesia. *Pain*, 100, 171–181. www.elsevier.com/locate/pain
- Gui, W. S., Wei, X., Mai, C. L., Murugan, M., Wu, L. J., Xin, W. J., Zhou, L. J., & Liu, X. G. (2016). Interleukin-1 β overproduction is a common cause for neuropathic pain, memory deficit, and depression following peripheral nerve injury in rodents. *Molecular Pain*, 12. https://doi.org/10.1177/1744806916646784/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1744806916646784-FIG7.JPEG
- Harpsoe, N. G., Andersen, L. P. H., Gögenur, I., & Rosenberg, J. (2015). Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(8), 901–909. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1873-4>
- Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G., Sieper, J., Smeets, R. J., Underwood, M., Buchbinder, R., Cherkin, D., Foster, N. E., Maher, C. G., van Tulder, M., Anema, J. R., Chou, R., ... Woolf, A. (2018a). What low back pain is and why we need to pay attention. In *The Lancet* (Vol. 391, Issue 10137, pp. 2356–2367). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G., Sieper, J., Smeets, R. J., Underwood, M.,

- Buchbinder, R., Cherkin, D., Foster, N. E., Maher, C. G., van Tulder, M., Anema, J. R., Chou, R., ... Woolf, A. (2018b). What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*, *391*(10137), 2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G., Sieper, J., Smeets, R. J., Underwood, M., Buchbinder, R., Cherkin, D., Foster, N. E., Maher, C. G., van Tulder, M., Anema, J. R., Chou, R., ... Woolf, A. (2018c). What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*, *391*(10137), 2356–2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- Hernández-Pacheco, Araiza-Saldaña CI, & Granados-Soto V, M.-Z. T. (2008a). Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K⁺ channels pathway 496 M. Ambriz-Tututi et al. / *Life Sciences* *84* (2009) 489–498 in the peripheral antinociception of melatonin. . *European Journal of Pharmacology* , *596*(1–3), 70–76.
- Hernández-Pacheco, Araiza-Saldaña CI, & Granados-Soto V, M.-Z. T. (2008b). Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K⁺ channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin. . . *European Journal of Pharmacology*, *596*(1–3), 70–76.
- Hirata F, Hayaishi O, Tokuyama T, & Seno S. (1974). In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin. *Journal of Biological Chemistry* , *249* .(4), 1311–1313.
- Hoegh, M. (2022). Pain Science in Practice (Part 3): Peripheral Sensitization. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, *52*(6), 303–306. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.11202>
- Hoegh, M. (2023). Pain Science in Practice (Part 4): Central Sensitization I. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, *53*(1), 1–4. <https://doi.org/10.2519/jospt.2023.11569>
- Hoegh, M., & Bannister, K. (2024a). Pain Science in Practice (Part 6): How Does Descending Modulation of Pain Work? *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, *54*(2), 1–4. <https://doi.org/10.2519/jospt.2024.12112>
- Hoegh, M., & Bannister, K. (2024b). Pain Science in Practice (Part 7): How Is Descending Modulation of Pain Measured? *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, *54*(3), 155–160. <https://doi.org/10.2519/jospt.2024.12113>
- Hoegh, M., & Rathleff, M. S. (2022). Pain Science in Practice: Linking Basic Pain Science to the Clinic and Quality Musculoskeletal Rehabilitation Care. In *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* (Vol. 52, Issue 3, pp. 125–126). Movement Science Media. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.10992>
- Hogan, M. V., El-Sherif, Y., & Wieraszko, A. (2001). The modulation of neuronal activity by melatonin: In vitro studies on mouse hippocampal slices. *Journal of Pineal Research*, *30*(2), 87–96. <https://doi.org/10.1034/J.1600-079X.2001.300204.X>
- Hsieh, M. C., Ho, Y. C., Lai, C. Y., Chou, D., Wang, H. H., Chen, G. Den, Lin, T. Bin, & Peng, H. Y. (2017). Melatonin impedes Tet1-dependent mGluR5 promoter

- demethylation to relieve pain. *Journal of Pineal Research*, 63(4).
<https://doi.org/10.1111/jpi.12436>
- Huang, Chiang, R. P., & Chen, C. L.; T. Y. J. (2014). Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep*, 37, 1513–1523.
- Huang, C. T., Chen, S. H., Chang, C. F., Lin, S. C., Lue, J. H., & Tsai, Y. J. (2020). Melatonin reduces neuropathic pain behavior and glial activation through MT2 melatonin receptor modulation in a rat model of lysophosphatidylcholine-induced demyelination neuropathy. *Neurochemistry International*, 140.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104827>
- Huang, Y., Li, Y., Zhong, X., Hu, Y., Liu, P., Zhao, Y., Deng, Z., Liu, X., Liu, S., & Zhong, Y. (2017). Src-family kinases activation in spinal microglia contributes to central sensitization and chronic pain after lumbar disc herniation. *Molecular Pain*, 13. <https://doi.org/10.1177/1744806917733637>
- IASP. (n.d.-a). *International Association for the Study of Pain*. Retrieved March 27, 2024, from Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociplasticpain>.
- IASP. (n.d.-b). *International Association for the Study of Pain*. Terminology. Retrieved March 11, 2023, from <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Centralsensitization>
- IASP (International Association for the Study of Pain). (2020). *Definition of pain*.
- Jennings, E. M., Okine, B. N., Roche, M., & Finn, D. P. (2014). Stress-induced hyperalgesia. *Progress in Neurobiology*, 121, 1–18.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.06.003>
- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 13(9), 924–935. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)
- Jesson, T. (2021). *Sciatica The Clinician's Guide. Book 1: What Is It?*
<https://tomjesson.com/thebook/>
- Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A., & Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences*, 26(12), 696–705. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.09.017>
- Ji, R. R., & Suter, M. R. (2007). p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Molecular Pain*, 3(33). <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-33>
- Kahya, M. C., Nazıroğlu, M., & Övey, İ. S. (2017). Modulation of Diabetes-Induced Oxidative Stress, Apoptosis, and Ca²⁺ Entry Through TRPM2 and TRPV1 Channels in Dorsal Root Ganglion and Hippocampus of Diabetic Rats by Melatonin and Selenium. *Molecular Neurobiology*, 54(3), 2345–2360.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-9727-3>
- Kahya, M. C., Nazıroğlu, M., & Çiğ, B. (2015). Melatonin and selenium reduce plasma cytokine and brain oxidative stress levels in diabetic rats.
[Http://Dx.Doi.Org/10.3109/02699052.2015.1053526](http://Dx.Doi.Org/10.3109/02699052.2015.1053526), 29(12), 1490–1496.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1053526>

- Kaur, T., Shih, H. C., Huang, A. C. W., & Shyu, B. C. (2022). Modulation of melatonin to the thalamic lesion-induced pain and comorbid sleep disturbance in the animal model of the central post-stroke hemorrhage. *Molecular Pain*, *18*.
<https://doi.org/10.1177/17448069221127180>
- Kerr, B. J., Bradbury, E. J., Bennett, D. L. H., Trivedi, P. M., Dassan, P., French, J., Shelton, D. B., McMahon, S. B., & Thompson, S. W. N. (1999). Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulates Nociceptive Sensory Inputs and NMDA-Evoked Responses in the Rat Spinal Cord. *J Neurosci*, *19*, 5138-5148.
- Khalil, Z., & Khodr, B. (2001). A role for free radicals and nitric oxide in delayed recovery in aged rats with chronic constriction nerve injury. *Free Radical Biology and Medicine*, *31*(4), 430–439. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(01\)00597-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(01)00597-4)
- Kosek, E., Clauw, D., Nijs, J., Baron, R., Gilron, I., Harris, R. E., Mico, J. A., Rice, A. S. C., & Sterling, M. (2021). Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*, *162*(11), 2629–2634.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002324>
- Kumamaru, E., Numakawa, T., Adachi, N., Yagasaki, Y., Izumi, A., Niyaz, M., Kudo, M., & Kunugi, H. (2008). Glucocorticoid Prevents Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Maturation of Synaptic Function in Developing Hippocampal Neurons through Reduction in the Activity of Mitogen-Activated Protein Kinase. *Molecular Endocrinology*, *22*(3), 546–558. <https://doi.org/10.1210/ME.2007-0264>
- Kumar, A., Meena, S., Kalonia, H., Gupta, A., & Kumar, P. (2011). Effect of nitric oxide in protective effect of melatonin against chronic constriction sciatic nerve injury induced neuropathic pain in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, *49*, 664–671.
- Kurganova, & Danilov. (2015). A role of melatonin in the treatment of low back pain. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. Russian*, *115*(4), 30–35.
- Lakin, Miller CH, & Stott ML, W. WD. (1981). Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia. *Life Sciences*, *29*(24), 2543–2551.
- Laste, G., Ripoll Rozisky, J., Caumo, W., & Lucena Da Silva Torres, I. (2015). Short-but Not Long-Term Melatonin Administration Reduces Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rats with Inflammatory Pain. *NeuroImmunoModulation*, *22*(6), 358–364. <https://doi.org/10.1159/000380912>
- Laste, G., Ripoll Rozisky, J., De MacEdo, I. C., Souza Dos Santos, V., Custódio De Souza, I. C., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2013). Spinal Cord Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Increase after Dexamethasone Treatment in Male Rats with Chronic Inflammation. *Neuroimmunomodulation*, *20*(2), 119–125.
<https://doi.org/10.1159/000345995>
- Laurido, Pelissier, & Soto-Moyano, R. V. L. F. F. H. Alejandro. (2002). Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *Neuroreport*, *13*(1), 89–91.
- Laurido, Pelissier T, & Soto-Moyano R, V. L. F. F. H. A. (2002). Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. . *NeuroReport*, *13*(1), 89–81.
- Lerma, J. (1997). RECEPTORES POSTSINAPTICOS DE NEUROTRANSMISORES (receptores/NMDA/GABA/AMPA/kainato/acetiledina/glicina/glutamato/canal

- iónico/ionotrópico/metabotrópico). *Rev.RAcad.Cienc.Exact.Fis.Nat. (Esp)*, 91(4), 271–277.
- Levine JD, Gordon NC, & Fields HL. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *The Lancet*. 1978;312:654-657. , 312, 654–657.
- Lin, T. Bin, Hsieh, M. C., Lai, C. Y., Cheng, J. K., Wang, H. H., Chau, Y. P., Chen, G. Den, & Peng, H. Y. (2016). Melatonin relieves neuropathic allodynia through spinal MT2-enhanced PP2Ac and downstream HDAC4 shuttling-dependent epigenetic modification of hmgb1 transcription. *Journal of Pineal Research*, 60(3), 263–276. <https://doi.org/10.1111/jpi.12307>
- Lin, J. J., Lin, Y., Zhao, T. Z., Zhang, C. K., Zhang, T., Chen, X. L., Ding, J. Q., Chang, T., Zhang, Z., Sun, C., Zhao, D. Di, Zhu, J. L., Li, Z. Y., & Li, J. L. (2017). Melatonin suppresses neuropathic pain via MT2-dependent and -independent pathways in dorsal root ganglia neurons of mice. *Theranostics*, 7(7), 2015–2032. <https://doi.org/10.7150/thno.19500>
- Lin, T. B., Hsieh, M. C., Lai, C. Y., & Cheng, J. K. ; W. H. H. ; C. Y. P. ; C. G. D. ; P. H. Y. (2016). Melatonin re- lieves neuropathic allodynia through spinal MT2-enhanced PP2Ac and downstream HDAC4 shuttling-dependent epi- genetic modification of hmgb1 transcription. . *J. Pineal Res*, 60(3), 263–276.
- Liu, W., Jiang, H., Liu, X., Hu, S., Li, H., Feng, Y., Ke, J., & Long, X. (2022). Melatonin Abates TMJOA Chronic Pain by MT2R in Trigeminal Ganglion Neurons. *Journal of Dental Research*, 101(1), 111–119. <https://doi.org/10.1177/00220345211026551>
- Liu, Y. Y., Yin, D., Chen, L., Qu, W. M., Chen, C. R., Laudon, M., Cheng, N. N., Urade, Y., & Huang, Z. L. (2014). Piromelatine exerts antinociceptive effect via melatonin, opioid, and 5HT1A receptors and hypnotic effect via melatonin receptors in a mouse model of neuropathic pain. *Psychopharmacology*, 231(20), 3973–3985. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3530-5>
- Li, Wang T, & Wang R, D. X. C. QL. (2005). Melatonin enhances antinociceptive effects of delta but no mu-opioid agonist in mice. . *Brain Research* , 1043(1–2), 132–138.
- Lohr, C., & Deitmer, J. W. (2006). Calcium signaling in invertebrate glial cells. *Glia*, 54(7), 642–649. <https://doi.org/10.1002/GLIA.20368>
- López-Canul, M., Comai, S., & Domínguez-López, S. ; G.-S. V. ; G. G. (2015). Antinociceptive properties of se- lective MT(2) melatonin receptor partial agonists. . *Eur. J. Pharmacol.*, 764, 424–432.
- Lutsch, & Morris. (1971). Light reversal of a morphine-induced analgesia susceptibility rhythm in mice. . *Experientia* , 27(6), 420–420.
- Lu, W. Z., Gwee, K. A., Moochhalla, S., & Ho, K. Y. (2005). Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: A double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22(10), 927–934. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02673.x>
- Mailliet F, Ferry G, Vella F, Berger S, Cogé F, Chomarar P, Mallet C, ., Guénin SP, Guillaumet G, Viaud-Massuard MC, Yous S, Delagrangre P, & Boutin JA. (2005). Characterization of the melatonergic MT3 binding site on the NRH: quinone oxidoreductase 2 enzyme. *Biochemical Pharmacology* , 71(1–2), 74–88.

- Mantovani, Kaster, Pertile, & Calixto JB, R. A. et al. (2006). Mechanisms involved in the antinociception caused by melatonin in mice. . *J Pineal Res*, *41*, 382–389.
- Mantovani, M., Pértile, R., Calixto, J. B., Santos, A. R. S., & Rodrigues, A. L. S. (2003). Melatonin exerts an antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for involvement of N-methyl-d-aspartate receptors and the l-arginine-nitric oxide pathway. *Neuroscience Letters*, *343*(1), 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00306-9)
- Masruha, de Souza Viera DS, Minett TS, ., & Cipolla-Neto J, Z. E. V. L. P. M. (2008). Low urinary 6-sulphatoxy-melatonin concentrations in acute migraine. . *J Headache Pain.*, *9*, 221–234.
- Menendez-Pelaez, A., Poeggeler, B., Reiter, R. J., Barlow-Walden, L., Pablos, M. I., & Tan, D. -x. (1993). Nuclear localization of melatonin in different mammalian tissues: Immunocytochemical and radioimmunoassay evidence. *Journal of Cellular Biochemistry*, *53*(4), 373–382. <https://doi.org/10.1002/JCB.240530415>
- Miano, S., Parisi, P., Pelliccia, A., Luchetti, A., Paolino, M. C., & Villa, M. P. (2008). Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurological Sciences*, *29*(4), 285–287. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0983-5>
- Mokhtari, T., Yue, L. P., & Hu, L. (2023). Exogenous melatonin alleviates neuropathic pain-induced affective disorders by suppressing NF-κB/ NLRP3 pathway and apoptosis. *Scientific Reports*, *13*(1), 2111. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28418-1>
- Mondaca, M., Hernández, A., Valladares, L., Sierralta, W., Nosedá, R., & Soto-Moyano, R. (2004). Involvement of melatonin metabolites in the long-term inhibitory effect of the hormone on rat spinal nociceptive transmission. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *77*(2), 275–279. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2003.11.007>
- Morris, & Lutsch. (1969). Daily susceptibility rhythm to morphine analgesia. . *Journal of Pharmaceutical Sciences* , *58*(3), 374–376.
- Mozaffari S., Rahimi R, & Abdollahi M. (2010). Implications of melatonin therapy in irritable bowel syndrome: a systematic review. . *Curr Pharm Des.* , *16*(33), 3646–3655.
- Muñoz-Gomez, J. (2003). Epidemiología del dolor lumbar crónico. ABORDAJES TERAPÉUTICOS EN EL DOLOR LUMBAR CRÓNICO. Ed. *Fundación Grunenthal*, 23–28. https://gruposdetrabajo.sefh.es/dolor/images/documentos/Abordaje_Dolor_Agudo.pdf#page=23
- Naguib, Hammond DL, Schmid III PG, & Baker MT, C. J. Q. L. S. T. (2003). Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. . *British Journal of Anaesthesia* , *90*(4), 504–507.
- Naik, A. K., Tandan, S. K., Dudhgaonkar, S. P., Jadhav, S. H., Kataria, M., Prakash, V. R., & Kumar, D. (2006). Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-l-cysteine in rats. *European Journal of Pain*, *10*(7), 573–579. <https://doi.org/10.1016/J.EJPAIN.2005.08.006>

- Naziroğlu, M., Çelik, Ö., Özgül, C., Çiğ, B., Doğan, S., Bal, R., Gümral, N., Rodríguez, A. B., & Pariente, J. A. (2012). Melatonin modulates wireless (2.45 GHz)-induced oxidative injury through TRPM2 and voltage gated Ca²⁺ channels in brain and dorsal root ganglion in rat. *Physiology & Behavior*, *105*(3), 683–692. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2011.10.005>
- Neu, D., Cagnie, B., Nijs, J., Mairesse, O., Neu, D., Leysen, L., Danneels, L., Cagnie, B., Meeus, M., Moens, M., Ickmans, K., & Goubert, D. (2018). Perspective Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Physical Therapy* □ *325 J. Nijs*, *98*(5). <https://academic.oup.com/ptj>
- Neyra, H. T., Miguel, J., Quesada, D., Tabares Sáez, H., Tabares, L., & li, S. (2015). Hernia discal lumbar, una visión terapéutica Lumbar Disc Herniation, a Therapeutic Vision Une vision thérapeutique. In *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología* (Vol. 29, Issue 1). <http://scielo.sld.cu><http://scielo.sld.cu28>
- Nijs, J., Apeldoorn, A., Hallegraeff, H., Clark, J., Smeets, R., Malfliet, A., Girbés, E. L., De Kooning, M., & Ickmans, K. (2015). Comprehensive Review Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of Predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain. *Pain Physician* , *18*, 333–346. www.painphysicianjournal.com
- Nijs, J., De Baets, L., & Hodges, P. (2023). Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, & why? *Brazilian Journal of Physical Therapy*, *27*(4). <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2023.100537>
- Nijs, J., Lahousse, A., Kapreli, E., Bilika, P., Saraçoğlu, İ., Malfliet, A., Coppieters, I., De Baets, L., Leysen, L., Roose, E., Clark, J., Voogt, L., & Huysmans, E. (2021). Nociplastic pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 15). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10153203>
- Nijs, J., Malfliet, A., & Nishigami, T. (2023). Nociplastic pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, *27*(3). <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2023.100518>
- Nosedá, Hernández A, Valladares L, & Mondaca M, L. C. S.-M. R. (2004). Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT₂ receptor-dependent. . *Neuroscience Letters*, *360*(1–2), 41–44.
- Nosedá R, Hernández A, Valladares L, & Mondaca M, L. C. S.-M. R. (2004). Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT₂ receptor-dependent. . *Neuroscience Letters* , *360*(1–2), 41–44.
- O'Brien, D. E., Alter, B. J., Satomoto, M., Morgan, C. D., Davidson, S., Vogt, S. K., Norman, M. E., Gereau, G. B., Demaro, J. A., Landreth, G. E., Golden, J. P., & Gereau, R. W. (2015). ERK2 Alone Drives Inflammatory Pain But Cooperates with ERK1 in Sensory Neuron Survival. *Journal of Neuroscience*, *35*(25), 9491–9507. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4404-14.2015>
- Pang, Tsang SF, & Yang JC. (2001). Effects of melatonin, morphine and diazepam on formalin- induced nociception in mice. . *Life Sciences* , *68*(8), 943–951.

- Pan, Z., Zhang, M., Ma, T., Xue, Z. Y., Li, G. F., Hao, L. Y., Zhu, L. J., Li, Y. Q., Ding, H. L., & Cao, J. L. (2016). Hydroxymethylation of microRNA-365-3p Regulates Nociceptive Behaviors via Kcnh2. *Journal of Neuroscience*, 36(9), 2769–2781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3474-15.2016>
- Park HT, Kim YJ, & Yoon S, K. J. K. JJ. (1997). Distributional characteristics of the mRNA for retinoid Z receptor beta (RZR beta), a putative nuclear melatonin receptor, in the rat brain and spinal cord. . *Brain Research* , 747(2), 332–337.
- Peres, M. F. P., Zukerman, E., Da Cunha Tanuri, F., Moreira, F. R., & Cipolla-Neto, J. (2004). Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*, 63(4), 757. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000134653.35587.24>
- Posa, L., De Gregorio, D., Gobbi, G., & Comai, S. (2018). Targeting Melatonin MT2 Receptors: A Novel Pharmacological Avenue for Inflammatory and Neuropathic Pain. *Current Medicinal Chemistry*, 25(32), 3866–3882. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170209104926>
- Qiu, X., Liang, T., Wu, Z., Zhu, Y., Gao, W., Gao, B., Qiu, J., Wang, X., Chen, T., Deng, Z., Li, P., Chen, Y., Zhou, H., Peng, Y., Xu, C., Su, P., Liang, A., & Huang, D. (2022). Melatonin reverses tumor necrosis factor-alpha– induced metabolic disturbance of human nucleus pulposus cells via MTNR1B/Gai2/YAP signaling. *International Journal of Biological Sciences*, 18(5), 2202–2219. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65973>
- Raghavendra, Agrewala JN, & Kulkarni SK. (2000). Melatonin reversal of lipopolysaccharides- induced thermal and behavioral hyperalgesia in mice. *European Journal of Pharmacology* , 395(1), 15–21.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001939>
- Reppert SM, Perlow MJ, Tamarkin L, & Klein DC. (1979). A diurnal melatonin rhythm in primate cerebrospinal fluid. . *Endocrinol*, 104(2), 295–301.
- Rey D. (2019). *Introducción* (Fundación Medifé, Ed.).
- Rey, D. R. (2019). Cuadro clínico . In D. R. Rey (Ed.), *Dolor neuropático ¿Dolor de la mente o del cuerpo?* (pp. 32–34). Fundación Medifé.
- Rigon, F., Rossato, D., Auler, V. B., Dal Bosco, L., Faccioni-Heuser, M. C., & Partata, W. A. (2013). Effects of sciatic nerve transection on ultrastructure, NADPH-diaphorase reaction and serotonin-, tyrosine hydroxylase-, c-Fos-, glucose transporter 1- and 3-like immunoreactivities in frog dorsal root ganglion. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 46(6), 513–520. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20132853>
- Saha, L., Malhotra, S., Rana, S., Bhasin, D., & Pandhi, P. (2006). A Preliminary Study of Melatonin in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 41(1), 2932.

- Scarabelot, V. L., Medeiros, L. F., de Oliveira, C., Adachi, L. N. S., de Macedo, I. C., Cioato, S. G., de Freitas, J. S., de Souza, A., Quevedo, A., Caumo, W., & Torres, I. L. da S. (2016). Melatonin Alters the Mechanical and Thermal Hyperalgesia Induced by Orofacial Pain Model in Rats. *Inflammation*, *39*(5), 1649–1659. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0399-y>
- Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, Pleger B, V. B., Hosbach I, Dertwinkel R, Maier C, & Tegenthoff M. (2003). Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology*, *61*, 515–519.
- Schwertner, A., Conceição Dos Santos, C. C., Costa, G. D., Deitos, A., De Souza, A., De Souza, I. C. C., Torres, I. L. S., Da Cunha Filho, J. S. L., & Caumo, W. (2013). Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, *154*(6), 874–881. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.025>
- Sharma, R., Ottenhof, T., Rzeczowska, P. A., & Niles, L. P. (2008). Epigenetic targets for melatonin: induction of histone H3 hyperacetylation and gene expression in C17.2 neural stem cells. *Journal of Pineal Research*, *45*(3), 277–284. <https://doi.org/10.1111/J.1600-079X.2008.00587.X>
- Shavali, S., Ho, B., Govitrapong, P., Sawlom, S., Ajjimaporn, A., Klongpanichapak, S., & Ebadi, M. (2005). Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of β -endorphin an endogenous opioid. *Brain Research Bulletin*, *64*(6), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.09.008>
- Singh, M., & Jadhav, H. R. (2014). Melatonin: Functions and ligands. *Drug Discovery Today*, *19*(9), 1410–1418. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.04.014>
- Smirnov AN. (2001). Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry (Mosc)*, *66*(1), 19–26.
- Song, G. H., Leng, P. H., Gwee, K. A., Moochhala, S. M., & Ho, K. Y. (2005). Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*, *54*(10), 1402–1407. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.062034>
- Soto-Vega E, Meza I, & Ramírez-Rodríguez G, B.-K. G. (2004). Melatonin stimulates calmodulin phosphorylation by protein kinase C. *Journal of Pineal Research*, *37*(2), 98–106.
- S.-S. XIE, W.-G. F. Q. L. J.-Z. L. M.-M. Z. H.-W. H. F. H. (2020). Involvement of nNOS in the antinociceptive activity of melatonin in inflammatory pain at the level of sensory neurons. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *24*(13), 7399-7411. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/7399-7411.pdf>
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, *91*(1–2), 165–175. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00432-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00432-2)
- Stefani, L. C., Muller, S., Torres, I. L. S., Razzolini, B., Rozisky, J. R., Fregni, F., Markus, R., & Caumo, W. (2013). A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo

- Controlled, Dose-Response Trial of the Melatonin Effect on the Pain Threshold of Healthy Subjects. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074107>
- Steinhilber D, Brungs M, W. O., & Wiesenberg I, D. C. K. J. N. S. S. M. C. C. (1995). The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *The Journal of Biological Chemistry* , 270(3), 7037–7040.
- Sugden. (1983). Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. . *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* , 227(3), 587–591.
- Sugden D. (1989). Melatonin biosynthesis in the mammalian pineal gland. *Experientia* , 45(10), 922–932.
- Sugden D, Davidson K, Hough KA, & Teh MT. (2004). Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story. *Pigment Cell Research* , 17(5), 454–460.
- Szikszy, T. M., Adamczyk, W. M., Panskus, J., Heimes, L., David, C., Gouverneur, P., & Luedtke, K. (2023). Psychological mechanisms of offset analgesia: The effect of expectancy manipulation. *PLoS ONE*, 18(1 January). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280579>
- Tabeeva, G. R., Sergeev, A. V., & Gromova, S. A. (2011). [Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT_{2c} receptor antagonist agomelatin (valdoxan)]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, 111(9), 32–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22027667/>
- Tang, Q., Huang, Y., Zhu, L., Zhang, W., Zhao, Y., & Zhong, Y. (2022). The Effect of Melatonin on Radicular Pain in a Rat Model of Lumbar Disc Herniation. *Spine*, 47(10), 754–763. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004329>
- Tsuda, M., Mizokoshi, A., Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., & Inoue, K. (2004). Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in Spinal Hyperactive Microglia Contributes to Pain Hypersensitivity Following Peripheral Nerve Injury. *GLIA*, 45(1), 89–95. <https://doi.org/10.1002/glia.10308>
- Turgut, M., Öktem, G., Uslu, S., Yurtseven, M. E., Aktuğ, H., & Uysal, A. (2006). The effect of exogenous melatonin administration on trabecular width, ligament thickness and TGF-β1 expression in degenerated intervertebral disk tissue in the rat. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(3), 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.03.037>
- Tu, Y., Sun, R.-Q., & Willis, W. D. (2004). Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats. . *Pain*, 109(3), 340–350.
- Ulugol, A., Dokmeci, D., Guray, G., Sapolyo, N., Ozyigit, F., & Tamer, M. (2006). Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sciences*, 78(14), 1592–1597. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.07.002>
- Vanecek J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews* , 78(3), 687–721.
- Vanecek, J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Reviews*, 78(3), 687–721.

<https://doi.org/10.1152/PHYSREV.1998.78.3.687/ASSET/IMAGES/LARGE/JNP.JY01F10.JPEG>

- Vidor, L. P., Torres, I. L. S., De Souza, I. C. C., Fregni, F., & Caumo, W. (2013). Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(3), 422–432. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.08.019>
- Wang, S., Tian, Y., Song, L., Lim, G., Tan, Y., You, Z., Chen, L., & Mao, J. (2012). Exacerbated mechanical hyperalgesia in rats with genetically predisposed depressive behavior: Role of melatonin and NMDA receptors. *Pain*, 153(12), 2448–2457. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.016>
- Wan Q, & Pang SF. (1994). Segmental, coronal and subcellular distribution of 2 [125I]iodomelatonin binding sites in the chicken spinal cord. . *Neuroscience Letters* , 180(2), 253–256.
- Weaver DR, Rivkees SA, & Reppert SM. (1989). Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. . *Journal of Neurosciences* , 9(7), 2581–2590.
- Wilhelmsen, M., Amirian, I., Reiter, R. J., & ; Rosenberg, J. ; G. I. (2011). Analgesic effects of melatonin: A review of current evidence from experimental and clinical studies. . *J. Pineal Res.* , 51, 270–277.
- WODARSKI R, CLARK AK, GRIST J, & et al. (2009). Gabapentin reverses microglial activation in the spinal cord of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pain* , 13, 807–811.
- Worthen, D. R., Gibson, D. A., Rogers, D. T., Bence, A. K., Fu, M., Littleton, J. M., & Crooks, P. A. (2001). Endogenous indoles as novel polyamine site ligands at the N-methyl-d-aspartate receptor complex. *Brain Research*, 890(2), 343–346. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03201-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03201-7)
- Xiong, H. Y., Hendrix, J., Schabrun, S., Wyns, A., Campenhout, J. Van, Nijs, J., & Polli, A. (2024). The Role of the Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Pain: Links to Central Sensitization and Neuroinflammation. *Biomolecules*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/biom14010071>
- Xu, J. T., Xin, W. J., Zang, Y., Wu, C. Y., & Liu, X. G. (2006). The role of tumor necrosis factor-alpha in the neuropathic pain induced by Lumbar 5 ventral root transection in rat. *Pain*, 123(3), 306–321. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2006.03.011>
- Xu, L., Huang, Y., Yu, X., Yue, J., Yang, N., & Zuo, P. (2007). The influence of p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor on synthesis of inflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha in spinal cord of rats with chronic constriction injury. *Anesthesia and Analgesia*, 105(6), 1838–1844. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000287660.29297.7b>
- Xu, Wei W, & Shen Y, H. J. D. C. (1996). Studies on the antiinflammatory, immunoregulatory, and analgesic actions of melatonin. . *Drug Development Research* , 39(2), 167–173.

- Yang, Yip, H., & Chen, H. (2019). Long-term Therapeutic Effects of Extracorporeal Shock Wave-Assisted Melatonin Therapy on Mononeuropathic Pain in Rats. . *Neurochem Res* , 44, 769–810.
- Yu, C.-X., Zhu, C.-B., & Xu, S.-F. ; C. X.-D. ; W. G.-C. (2000). Selective MT(2) melatonin receptor antagonist blocks melatonin-induced antinociception in rats. *Neurosci. Lett.*, 282(3), 161–164.
- Zahn PK, Lansmann T, & Berger E, S. E. M. U. (2003). Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. . *Journal of Pineal Research* , 35(1), 24–31.
- Zhang, & Ko. (2009). Seizure activity involved in the up-regulation of BDNF mRNA expression by activation of central mu opioid receptors. *Neuroscience* 2009, 161, 301–310.