

SEROTONINA Y DOLOR

Por JUAN ALTAMIRANO* y SILVIA MONTANO**

RESUMEN

Revisamos la participación de la serotina en relación al dolor, poniendo énfasis en los mecanismos de control central. Se discute la vía descendente serotoninérgica de los núcleos del rafe y mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores y la fisiopatología en el dolor agudo y crónico. Finalmente, los posibles mecanismos de producción de la migraña, la fisiopatología vascular y las drogas usadas para su control son analizados.

SUMMARY

The participation of serotonin in relation to pain, with an emphasis in central mechanisms for its control is revised. Serotonergic descending control from raphe nuclei and peripheric sensibilization of nociceptors is analized, as the physiopatology of acute and chronic pain. Finally, the possible mechanisms for the production of migraine, its vascular physiopathology and drugs for its control are analized.

PALABRAS-CLAVES: Serotonina, dolor, migraña, modulación central, mecanismos periféricos.

KEY-WORDS: Serotonin, pain, migraine, central modulation, peripheral mechanisms.

* Médico Neurólogo, Director del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima - Perú.

** Neuróloga Asistente, Dpto. de Investigaciones, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima-Perú.

A pesar del considerable progreso en la identificación del sistema neurotransmisor relacionado con la modulación de la nocicepción, el conocimiento sobre la anatomía y la fisiología de los circuitos específicos del dolor, una forma de percepción altamente compleja, es aún fragmentario (JESELL, 1991).

En los últimos años, una serie de estudios clínicos y experimentales han adjudicado a la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) un papel relevante dentro del sistema neurotransmisor (CHAOUCH, 1986). La 5-HT se encuentra en concentraciones importantes en las células enterocromafines de la mucosa gastro-intestinal, el cerebro y las plaquetas; su acción en los tejidos se realiza a través de receptores específicos y está ligada a diversas funciones, entre las que destaca su vinculación al dolor. A la 5-HT se le reconocen, al menos, dos acciones importantes: un efecto modulador a nivel del SNC y uno algogénico en los nervios periféricos (FRAZER, 1994).

RELACION ENTRE SEROTONINA Y DOLOR A NIVEL CENTRAL

El sistema nervioso central (SNC) controla el paso de la información nociceptiva en sus diferentes modalidades a través de axones descendentes que actuando como "compuertas", modulan, facilitando o atenuando la señal nociceptiva de acuerdo a la importancia biológica requerida del momento (MELZACK & WALL, 1965).

La modulación central de la aferencia nociceptiva se realiza a tra-

vés de un tracto de fibras descendentes serotoninérgicas que estimulan a interneuronas con capacidad inhibitoria de la transmisión del dolor en su primer relevo. Se ha observado que al realizar estimulación eléctrica en la sustancia gris periacueductal, se produce una analgesia profunda, así como cuando se destruye el núcleo magno del rafe o se administran inhibidores enzimáticos de la serotonina, se bloquea la acción analgésica de los narcóticos. La participación de la serotonina en la neuromodulación explicaría la acción analgésica de los antidepresivos tricíclicos ya sea por acción directa o por potenciar la acción de los opiáceos (CHAOUCH, 1986; DEZA, 1988; JESELL, 1991; CAMPBELL, 1992).

El mecanismo íntimo de la modulación del dolor por el fascículo rostroventral de la región bulbar aún no ha sido dilucidado del todo. Uno de los modelos propuestos plantea la presencia de dos tipos celulares: el primero incrementaría su nivel de actividad cuando se aplican estímulos nociceptivos al cuerpo (células ON), mientras el segundo sería inhibido por el mismo estímulo (células OFF), ambos grupos tendrían actividad espontánea de tipo alternante, de esta forma la sensibilidad a los estímulos nociceptivos dependería de la fase de la actividad en que se encuentran estas células ON-OFF. Se ha propuesto que las células OFF deprimen la transmisión nociceptiva (analgesia) en la médula espinal en parte mediante la liberación de 5HT, mientras que las células ON la facilitarían (hiperalgesia). Este modelo resulta útil para explicar algunos tipos de dolor episódico (ROBERTS, 1992).

RELACION ENTRE SEROTONINA Y DOLOR A NIVEL PERIFERICO.

La sensibilización de los nociceptores después de una lesión o inflamación es producida por el daño tisular local y la liberación de numerosos mediadores químicos, que aunque tienen origen celular diferente, actúan disminuyendo el umbral y ocasionalmente activando los nociceptores (CAMBEL, 1992).

Existen evidencias clínicas y experimentales que apoyan la acción algogénica de la serotonina a través de los receptores cutáneos 5HT₃. Al producirse daño local se libera serotonina desde mastocitos y plaquetas produciendo dolor transitorio y ligero por activación de las neuronas aferentes, vía receptores 5HT (SIMONE, 1992), de igual forma se sensibilizan nociceptores vía 5HT₁, 5HT₂ y a nivel visceral los 5HT₄ (EGLEN, 1995; RACHEL, 1996).

Se postula que la 5HT produce sensibilización mediante reducción del potencial post-inhibitorio que sigue al potencial de acción en algunas neuronas sensoriales. La inhibición es debida a la generación de AMPc, con la consiguiente reducción de la corriente inhibitoria de potasio. El efecto breve y ligero del dolor provocado por administración directa de 5HT sugiere que ella actúa, fundamentalmente, como potenciador de otros neurotransmisores como la bradicinina (SIMONE, 1992).

RELACION ENTRE SEROTONINA Y DOLOR CRONICO

Una diversidad de alteraciones en el procesamiento de las señales

nociceptivas a nivel central y periférico ocurren durante el dolor crónico, en el que, a diferencia del agudo, hay una aparente pérdida de su utilidad biológica como medida de alerta y protección para salvaguardar la integridad del organismo.

En el dolor crónico hay una superimposición de muchos otros procesos dentro de los eventos de nocicepción que alteran la relación entre estímulo y respuesta. El efecto de la serotonina en general es el de incrementar la capacidad de la neurona para responder a estímulos relativamente débiles con un tren de potenciales de acción, más que con una espiga (DRAY, 1994).

Diversas investigaciones señalan que el dolor crónico está asociado a bajos niveles plasmáticos crónicos de serotonina, mientras que la migraña está asociada a depleción serotoninérgica reversible y que en la cefalea acuminada no existe alteración de 5HT en plaquetas (LANCE, 1992; HARTMUT, 1992).

SEROTONINA Y MIGRAÑA

Ya desde los años 60, estudios clínicos y experimentales mostraban incremento en orina del ácido 5-Hydroxiindolacético (5HIAA), principal catabolito de la serotonina, durante el ataque de migraña, y el descenso de los niveles plasmáticos en el inicio de la crisis (Moskowitz, 1991). En la fisiopatología de la migraña se plantea que depende de la interacción entre el cerebro y los vasos craneales y que los receptores 5HT juegan un rol importante central y periféricamente.

Existen tres vías centrales de

neuronas serotoninérgicas relevantes en migraña: a) su proyección hacia la corteza cerebral, b) su conexión refleja con vías vasodilatadoras, y c) su participación en el control endógeno del dolor (VERBEUREN, 1992).

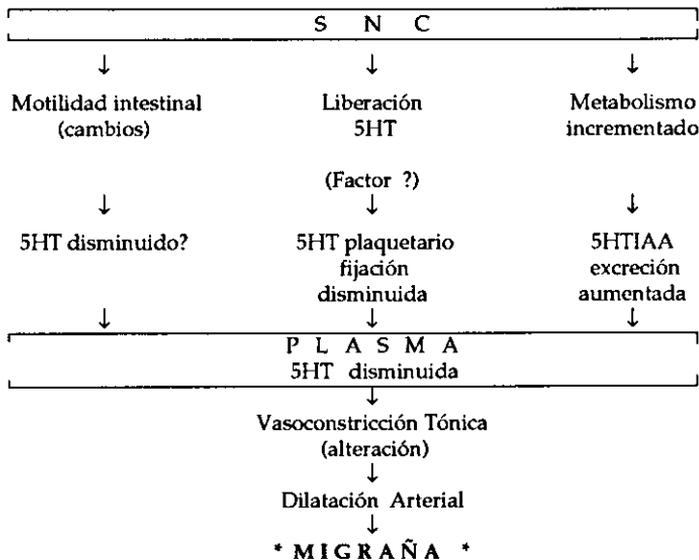
Algunos estudios revelan la existencia de un factor de liberación de serotonina que desencadena una reacción sistémica con afectación de metabolismo y la caída de la 5HT plaquetaria, ocasionando un descenso de la serotonina plasmática y produciendo una disminución del tono vascular, dando lugar a la dilatación de los vasos cerebrales según figura 1 (SCRUTTON, 1992).

La liberación de serotonina de los lugares de almacenamiento por reserpina o fenfluramina y el uso de alguno de los antidepresivos que bloquean la recaptación de 5HT pueden causar cefalea. Paradójicamente, la amitriptilina, la cual bloquea la recaptación de norepinefrina así como

de 5HT, disminuye tanto la cefalea tensional como la migraña (FOZARD, 1992). La administración de 5HT o ergotamina o sumatriptan actúan sobre receptores análogos 5HT₁; otros medicamentos como metisergida y pizotifeno bloquean los receptores 5HT₂ (LANCE, 1992; EDVINSSON, 1992).

La 5HT produce vasoconstricción en las arterias y venas largas, y dilata arteriolas y capilares. Los agonistas de receptores 5HT₁ producen vasoconstricción de la arteria cerebral media, la cual está dilatada. Durante el ataque de migraña, la dilatación de las arterias extracraneales contribuye a la migraña en aproximadamente un tercio de pacientes y en otro tercio, la circulación carotídea (arterias cerebral media y meníngea). Las arterias cerebrales contienen principalmente receptores 5HT₁, mientras que en la arteria temporal son 5HT₂. La arteria meníngea media tiene los dos tipos de receptores (ROBERTS, 1992).

FIGURA 1: Aspectos fisiopatológicos de la migraña



CONCLUSIONES

La serotonina, neurotransmisor importante del sistema nervioso está unida a diversas funciones entre ellas a la del dolor, jugando roles diferentes a nivel central y a nivel periférico. En el primero cumple un papel inhibitorio modulando la aferencia dolorosa mediante el tracto descendente serotoninérgico que actúa a nivel del primer relevo; a nivel periférico es algogénica pues sensibiliza a los nociceptores, potenciando así la acción de otros mediadores excitatorios.

El descenso plasmático de la serotonina desencadenado por la ac-

tivación de un factor liberador a nivel central produciendo finalmente la vasodilatación de las arterias dependientes tanto de la carótida interna como de la externa, donde participan las neuronas centrales de serotonina proyectadas a la corteza cerebral, conexiones reflejas con las vías vasodilatadoras y el sistema de control endógeno del dolor.

El conocimiento de los mecanismos de participación del sistema serotoninérgico y su gran especificidad en el dolor nos permitirán orientar de forma racional el uso de esquemas terapéuticos en esta importante manifestación.

RESUME

La participation de la sérotonine en rapport avec la douleur, et en particulier ses mécanismes centraux sont révisées. Le contrôle sérotoninergique descendant des noyaux du raphé et la sensibilisation périphérique des nocicepteurs est analysée, avec la physiopathologie de la douleur aiguë et chronique. Finalement, les mécanismes possibles de production de la migraine, sa physiopathologie vasculaire et les drogues utilisées sont analysés.

BIBLIOGRAFIA

1. CHAOUCH, A., BESSON, JM. (1986): "Mécanismes périphériques et médullaires de la nociception", *Rev Neurol*; 142:173-200.-
2. DEZA, L. (1988): "Avances en la comprensión del dolor y posibilidades analgésicas", Libros de Investigación y Ciencia, *El Cerebro*, 2da Edic. Ed. Labor S.R. Calabria S.A. Barcelona. 230-244.-
3. DRAY, A., URBAN, L., DICKINSON, A. (1994): "Pharmacology of Chronic Pain", *TIPS* 15: 151-197.-
4. EDVINSON, L., JANSEN, I., OLESEN, J. (1992): "Characterization of Human Craniovascular 5-Hydroxytryptamin Receptors". En: *5-Hydroxytryptamine Mechanisms in Primary Headaches*. J. Olesen and P.M. Saxena (eds.). Raven Press. Ltd. New York 129-136.-
5. EGLEN, RM. *et al.* (1995): "Central 5-HT₄ receptors", *TIPS* 16: 391-397.-
6. FOZARD, JR. (1992): "5115 Receptor Agonism as an Initiating Event in Migraine", En: *5-Hydroxytryptamine mechanism in Primary Headaches*. J. Olesen and P.M. Saxena (eds.) Raven Press. Ltd. New York, 200-212.-
7. FRAZER, A. & HENSLER, JG (1994): *Serotonin, Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and medical aspects*, 5th Ed.; Siegel *et al.* Raven Press. New York, 283-307.-
8. HARTMUT, G. (1992): Acetylsalicylic Acid Affects 5-HT Mechanisms in the Central Nervous System, En: *5-Hydroxytryptamine Mechanisms in Primary Headaches*. J. Olesen and P.M. Saxena. (eds.) Raven Press. Ltd. New York, 339-342.-
9. JESELL, T., KELLY, KK. (1991): *Pain and Analgesia, Principles of Neural Science*, Third

- edition. Prentice-Hall International Inc. México, 386-399.- 10. LANCE, JW.(1992): "History of involvement of 5HT in primary headaches". En: *5-Hydroxytryptamine Mechanisms in primary headaches*. J. Olesen and P.M. Saxena. (eds.) Raven Press. Ltd. New York, 19-28.- 11.- MELZACK, R., & WALL, PD.(1965): "Pain Mechanisms a New Theory". *Science* 150:971-979.- 12. MOSKOWITZ, MA. (1991): "Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine", *Neurology* 43 (suppl 3): 16-20.- 13. RACHEL, MC., BENTLEY, K. & BARNES, N.(1996): "Allosteric Modulation of 5HT₁ Receptors: focus on alcohols and anaesthetic agents", *TIPS* 17: 95-99.- 14. ROBERTS, MH. (1992): 5 "Hydroxytryptamine in nociception and antinociception". En: *5-Hydroxytryptamine mechanism in Primary Headaches*. J. Olesen and P.M. Saxena (eds.). Raven Press. Ltd. New York, 69-75.- 15. VERBEUREN, Tj.(1992): 5-Hydroxytryptamine: "Distribution Synthesis, Metabolism, Release, Uptake, and Passage Across Body Membranes in Cardiovascular Tissues Including Blood-Brain Barrier". En: *5-Hydroxytryptamine mechanism in Primary Headaches*. Ed. J. Olesen and P.M. Saxena. Raven Press. Ltd. New York, 29-35.- 16. SCRUTTON, M.C. & BAWA, S.(1992): "5-HT, Platelets, and Migraine: Is There a Relationship?". En: *5-Hydroxytryptamine mechanism in Primary Headaches*. Ed. J. Olesen and P.M. Saxena (eds.) Raven Press. Ltd. New York, 61-68. 17. VISSER, WHL, *et al.*(1996): "311C990, a new central and peripheral acting 5HT₁ receptor agonist in the acute oral treatment of migraine". *Neurology* 46: 522-526.- 18. SIMONE, DA.(1992): Neural mechanisms of hyperalgesia, *Cur Opin Neurobiol* 2: 479-483.