



Viviendo con dolor crónico: un problema de neuroplasticidad

Living with chronic pain; A neuroplasticity problema

DULCE DENISSE CASILLAS-JARDON

Autoría:

Dulce Denisse Casillas-Jardon
Red Internacional America Latina, Africa,
Europa y Caribe (ALEC), México
denjardon@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6010-1864>

Fecha de recepción: 10/05/2023
Fecha de aceptación: 20/07/2023

Financiación: este trabajo no ha recibido
financiación.

Conflicto de intereses: la autora declara
que no hay conflicto de intereses.



Licencia: este trabajo se comparte bajo
la licencia de Atribución-NoComercial-
CompartirIgual 4.0 Internacional de Creative
Commons (CC BY-NC-SA 4.0): [https://
creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

© 2024 Dulce Denisse Casillas-Jardon

Citación: Casillas-Jardon D.D. Viviendo con
dolor crónico: un problema de neuroplasticidad.
RevDisCliNeuro. 2024; 11(1), 1-12. [https://doi.
org/10.14198/DCN.25156](https://doi.org/10.14198/DCN.25156)



Resumen

Todo ser humano conocerá el dolor en algún momento de su existencia, este se presenta como una señal de protección ante estímulos nocivos. En algunas ocasiones, continua de una manera crónica, más allá de los 3 meses. En un sistema errático cualquier estímulo puede provocar dolor (alodinia) o la sensibilidad a estímulos dolorosos puede ser exagerada (hiperalgesia). Las investigaciones nos han brindado conocimiento de cambios adaptativos y desadaptativos como potenciales activados a largo plazo, aumentos de señalización, apoptosis celulares, cambios en la expresión génica, aumento de sensibilidad en los nociceptores, cicatrización glial, cambios de homeostasis en la microglía y astrocitos. Así como los sitios anatómicos involucrados y modificados por el dolor crónico y comorbilidades, como son el núcleo accumbens, núcleo dorso medial, hipotálamo, núcleo parabraquial, corteza cingulada anterior, corteza somatosensorial primaria, tabique medial, hipocampo y núcleo de la estría terminal. Esta revisión puntualizó en la información más reciente respecto a neuroplasticidad y dolor crónico, con el objetivo de facilitar el enfoque multi y transdisciplinario.

Palabras clave: Dolor crónico; neuroplasticidad; ansiedad; memoria.

Abstract

Every human being will know pain at some point in their existence, this is presented as a sign of protection against harmful stimuli. On some occasions, it continues in a chronic way, beyond 3 months. In an erratic system, any stimulus can cause pain (allodynia) or sensitivity to painful stimuli can be exaggerated (hyperalgesia). Research has given us knowledge of adaptive and maladaptive changes such as long-term activated potentials, signaling increases, cell apoptosis, changes in gene expression, increased sensitivity in nociceptors, glial scarring, homeostasis changes in microglia and astrocytes. As well as the anatomical sites involved and modified by chronic pain and comorbidities, such as the nucleus accumbens, dorsum medial nucleus, hypothalamus, parabrachial nucleus, anterior cingulate cortex, primary somatosensory cortex, medial septum, hippocampus, and nucleus of the stria terminalis. This review pointed out the most recent information regarding neuroplasticity and chronic pain, with the aim of facilitating a multi and transdisciplinary approach.

Keywords: Chronic pain; neuroplasticity; anxiety; memory.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor, es probablemente el primer contacto con un malestar universal, que ha acompañado a la humanidad desde el inicio, está tan relacionado con la existencia y realidad, que incluso existe el dicho popular, “si duele, es porque estás vivo”, aun pese a esta estrecha relación, ha sido poco comprendido. Se sabe que, como todo, en la maravillosa funcionalidad del ser humano, existe por una razón, y este se presenta como una señal de protección ante estímulos nocivos. Sin embargo, en algunas ocasiones, continua de una manera crónica, acompañado además de ansiedad y disminución del aprendizaje, entre otras.

No son pocas, las personas que viven con dolor crónico, se estima que hasta el 50 % de la población de Reino Unido [1], el 20 % de la población de

Estados Unidos [2] y el 41.5 % de los mayores de 50 años en México [3] lo padecen. Esta prevalencia y la necesidad del estudio del dolor crónico, así como su adecuada detección, diagnóstico y atención; lleva a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a clasificar en 2019 al dolor crónico como una enfermedad, y no como un síntoma, dentro de la decimoprimer Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE -11) [4].

Esta nueva clasificación divide al dolor crónico, en siete grupos, con sus respectivas subdivisiones: Dolor crónico primario, dolor crónico relacionado con cáncer, dolor crónico postquirúrgico o postraumático, dolor neuropático crónico, dolor de cabeza crónico o dolor orofacial secundario, dolor visceral crónico secundario y dolor músculo esquelético crónico secundario (Tabla 1). Todos ellos con la característica de tener una persistencia mayor a tres meses.

Tabla 1. Clasificación del dolor crónico de acuerdo con CIE -11.

1. DOLOR CRONICO PRIMARIO
Importante carga emocional y/o discapacidad funcional y no es mejor justificado por otro diagnóstico.
Dolor crónico generalizado:
Fibromialgia.
Síndrome de dolor regional complejo:
Tipo 1.
Tipo 2.
Cefalea primaria crónica o dolor orofacial:
Migraña crónica.
Cefalea tensional crónica.
Cefaleas autonómicas del trigémino.
Trastorno temporomandibular crónico.

Dolor de boca ardiente crónico.
Dolor orofacial primario crónico.
Dolor visceral primario crónico:
Síndrome de dolor torácico primario crónico.
Síndrome de dolor epigástrico primario crónico.
Síndrome de intestino irritable.
Síndrome de dolor abdominal primario crónico.
Síndrome de dolor vesical primario crónico.
Síndrome de dolor pélvico primario crónico.
Dolor musculo esquelético primario crónico (no orofacial):
Dolor crónico primario cervical.
Dolor crónico primario torácico.
Dolor crónico primario de espalda baja.
Dolor crónico primario de extremidades.
2. DOLOR CRÓNICO RELACIONADO CON CANCER
Causado por el propio cáncer primario, las metástasis o su tratamiento.
Dolor crónico por cáncer:
Dolor crónico por cáncer visceral.
Dolor crónico por cáncer de hueso.
Dolor crónico por cáncer neuropático.
Otro dolor crónico por cáncer.
Dolor crónico posterior al tratamiento del cáncer:
Dolor crónico por medicamentos post cancerosos.
Polineuropatía dolorosa crónica inducida por quimioterapia.
Dolor crónico posterior a la radioterapia.
Neuropatía inducida por radiación dolorosa crónica.
Dolor crónico posterior a la cirugía del cáncer.
Otro dolor crónico posterior al tratamiento del cáncer.
3. DOLOR CRÓNICO POST QUIRURGICO O POST TRAUMÁTICO
Se presenta o aumenta posterior a un procedimiento quirúrgico o trauma.
Dolor crónico post quirúrgico.
Dolor crónico después de una amputación.
Dolor crónico después de una cirugía de columna.
Dolor crónico después de la toracotomía.
Dolor crónico después de una cirugía de seno.
Dolor crónico después de la hernioplastia.
Dolor crónico después de la histerectomía.
Dolor crónico después de la artroplastia.
Otro dolor postquirúrgico crónico.
Dolor post traumático crónico.
Dolor crónico después de una lesión por quemadura.
Dolor crónico después de una lesión del nervio periférico o sistema nervioso central.
Dolor asociado a lesiones por latigazo cervical.
Dolor crónico después de una lesión musculo esquelética.
Otro dolor post traumático crónico.
4. DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO
Es causado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial.
Dolor neuropático periférico crónico.

Neuralgia trigeminal.
Dolor neuropático crónico tras lesión del nervio periférico.
Polineuropatía dolorosa.
Neuralgia post herpética.
Radiculopatía dolorosa.
Otro dolor neuropático periférico crónico especificado y no especificado.
Dolor neuropático central crónico.
Dolor neuropático central crónico asociado a lesión de medula espinal.
Dolor neuropático central crónico asociado a lesión cerebral.
Dolor central crónico posterior a ICTUS.
Dolor neuropático central crónico causado por esclerosis múltiple.
Otro dolor neuropático central crónico especificado y no especificado.
5. DOLOR DE CABEZA CRONICO O DOLOR OROFACIAL SECUNDARIO
Dolor de cabeza crónico o dolor orofacial secundario.
Cefalea crónica o dolor orofacial atribuido al traumatismo o lesión en la cabeza y/o cuello.
Cefalea crónica o dolor orofacial atribuido a un trastorno vascular craneal o cervical.
Cefalea crónica o dolor orofacial atribuido a trastorno intracraneal no vascular.
Cefalea crónica atribuida a una sustancia o a su abstinencia.
Cefalea crónica o dolor orofacial atribuido a infección.
Cefalea crónica o dolor orofacial atribuido a trastornos de homeostasis o a su tratamiento no farmacológico.
Cefalea crónica o dolor orofacial atribuido a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca, u otras estructuras faciales o cervicales.
Dolor dental crónico.
Dolor orofacial neuropático crónico.
Dolor secundario crónico del trastorno temporomandibular.
Otras cefaleas o dolores orofaciales crónicos secundarios especificados y no especificados.
6. DOLOR VISCERAL CRONICO SECUNDARIO
Puede ser causado por afecciones, vasculares, mecánicas o inflamación persistente. Puede persistir aun tras solucionar la causa.
Dolor visceral crónico secundario por inflamación persistente.
Dolor visceral crónico por inflamación persistente en la región de la cabeza o el cuello.
Dolor visceral crónico por inflamación persistente en la región torácica.
Dolor visceral crónico por inflamación persistente en la región abdominal.
Dolor visceral crónico por inflamación persistente en la región pélvica.
Dolor visceral crónico secundario por mecanismos vasculares.
Dolor visceral crónico por mecanismos vasculares en la región de la cabeza o el cuello.
Dolor visceral crónico por mecanismos vasculares en la región torácica.
Dolor visceral crónico por mecanismos vasculares en la región abdominal.
Dolor visceral crónico por mecanismos vasculares en la región pélvica.
Dolor visceral crónico secundario por mecanismos vasculares.
Dolor visceral crónico por factores mecánicos en la región de la cabeza o el cuello.
Dolor visceral crónico por factores mecánicos en la región torácica.
Dolor visceral crónico por factores mecánicos en la región abdominal.
Dolor visceral crónico por factores mecánicos en la región pélvica.
7. DOLOR MUSCULO ESQUELETICO CRONICO SECUNDARIO
Dolor musculo esquelético secundario crónico por inflamación persistente.
Dolor musculo esquelético secundario crónico por inflamación persistente debido a infección.
Dolor musculo esquelético secundario crónico por inflamación persistente debido a deposición de cristales.
Dolor musculo esquelético secundario crónico por inflamación persistente debido a trastornos autoinmunes y auto inflamatorios.
Dolor musculo esquelético secundario crónico asociado a cambios estructurales.

Dolor musculoesquelético secundario crónico asociado a osteoartritis.
Dolor musculoesquelético secundario crónico asociado a espondilosis.
Dolor crónico después de una lesión musculoesquelética.
Dolor musculoesquelético secundario crónico debido a enfermedades del sistema nervioso.
Dolor musculoesquelético secundario crónico asociado a la enfermedad de Parkinson.
Dolor musculoesquelético secundario crónico asociado a esclerosis múltiple.
Dolor musculoesquelético secundario crónico asociado con enfermedad neurológica periférica.
Otro dolor musculoesquelético secundario crónico.

Nota. Elaboración propia.

En 2020 el Subcomité Internacional de la Asociación para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o parecida a daño tisular real o potencial.” La novedad respecto a esta nueva definición de dolor, son las notas que la IASP hace al respecto, ya que estas permiten dimensionar de manera más adecuada al dolor, entre estas se menciona al dolor como influenciado por factores sociales, biológicos y psicológicos, así como personal y dependiente de las experiencias de cada individuo, asociado con angustia emocional o discapacidad funcional y menciona además se debe respetar cualquier señal, aunque no sea verbal, de dolor [5].

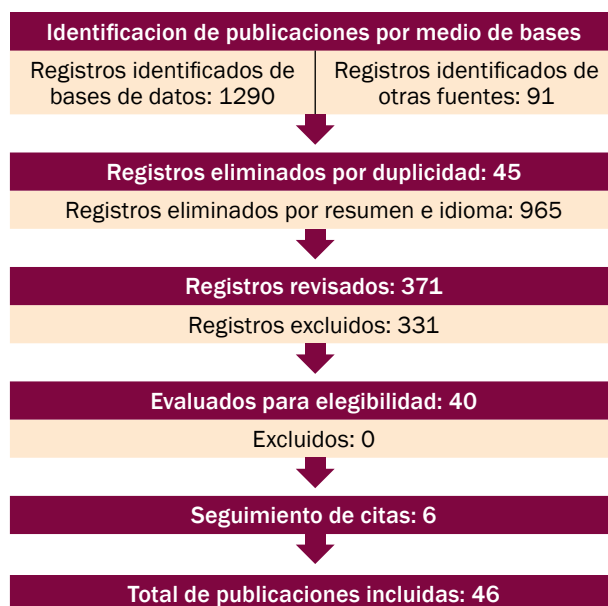
Ambos eventos son relevantes para los investigadores y tratantes del dolor crónico, ya que, el derecho humano universal a la salud podría, dar por sobreentendido el tratamiento y atención a los pacientes con dolor crónico, sin embargo, este al ser considerado un síntoma y no una enfermedad, era infravalorado, incluso ignorado. Ahora se sabe que aún nos falta mucho por conocer respecto al dolor crónico, el cómo y por qué impacta sobremanera la vida de quien lo padece. Originando una creciente necesidad de un abordaje multi y transdisciplinario que atienda las variadas afecciones, en distintos núcleos que convergen en esta enfermedad.

2. OBJETIVO

Mediante una revisión narrativa, que permita abordar de manera amplia, los avances en la investigación del dolor crónico y la neuroplasticidad desadaptativa, y sea enriquecida por la heterogeneidad de las publicaciones al respecto. Resumir la información más reciente, relacionada con la neuroplasticidad, en el dolor crónico. Con el objetivo de facilitar el enfoque multi y transdisciplinario, respecto al dolor crónico y la neuroplasticidad desadaptativa.

3. MÉTODO

Se realizó una búsqueda de artículos, tanto en inglés, como español, con las palabras “dolor crónico, neuroplasticidad y neural”, mediante los buscadores de bases de datos. La búsqueda inicial en las bases de datos identifico: 11 en la base científica Scielo, 55 en la base Pub Med, 11 en la base Elsevier, 1213 en la base Science Direct y 91 en Google Scholar. Se utilizaron publicaciones entre los años 2018-2023, en inglés y español. Excluyendo de esta revisión narrativa, libros, capítulos de libros, resúmenes de congresos, informes de casos, conferencias, y editoriales. Fueron eliminadas por duplicidad 45, fueron excluidos en la selección por resumen e idioma 965. Se revisaron 371, descartando 331 que no contaban con texto completo para su consulta, o no abordaban puntualmente cambios relacionados con la neuroplasticidad y dolor crónico. Incluyendo 40 publicaciones, realizando seguimiento de 6 referencias de estas. Incluyéndose en esta revisión un total de 46 publicaciones.



4. PARTICULARIDADES DEL DOLOR CRÓNICO

Se sabe que cuando se experimenta una lesión física se activa una reacción en el sistema nervioso simpático, la estimulación de los tejidos inmunes y la señalización endocrina mediante los principales mecanismos de respuesta del sistema noradrenérgico – locus coeruleus, y los ejes simpáticos adreno medular e hipotálamo pituitario adrenocortical [6].

La señal de dolor llega al cerebro, por las neuronas medulares, que reciben la información de

las raíces raquídeas posteriores, y de las fibras aferentes primarias. [7] La “orden” de dolor desaparece, cuando las mismas vías transmiten información de que el daño ha sido reparado. No obstante, cualquier deficiencia en este sistema de respuesta puede conducir a una perseverancia del dolor, si este supera los 3 meses de presentación será entonces calificado como dolor crónico. En un sistema errático cualquier estímulo puede ocasionar dolor (alodinia) o la sensibilidad a estímulos dolorosos puede ser excesiva (hiperalgesia) (Ver Figura 1).

Figura 1. Procesos de generación del dolor agudo.



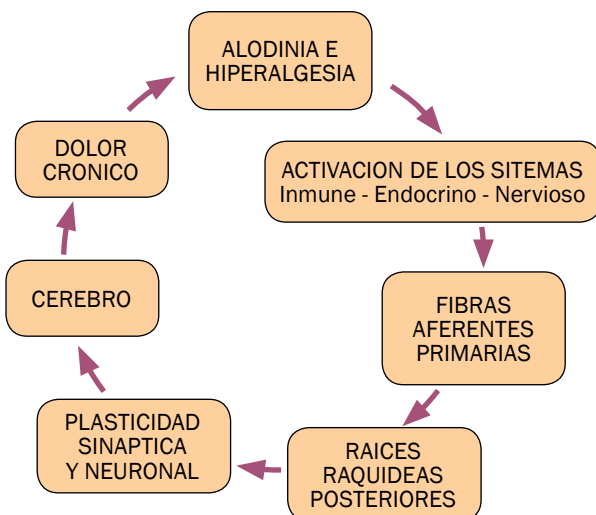
Nota. Elaboración propia.

Es importante señalar que, por lo general, el daño inicial se ha superado, como es el caso de los pacientes con dolor postquirúrgico, en los que la herida quirúrgica, ha sanado, más, sin embargo, el paciente informa dolor persistente algunas veces incluso mayor al que sufría antes de la cirugía.

En un proceso normal, tras la sanación de una lesión, el proceso inflamatorio y doloroso se detendrá, y se activará solo en caso de presentar una nueva lesión. En comparación, en el dolor crónico, el proceso doloroso persiste en un bucle de reactivación constante (Ver figura 2).

Los mediadores inflamatorios producen alteraciones en las neuronas, lo que provoca la liberación de neuropéptidos, que facilitan cambios vasculares, extravasación del plasma y dolor. La estimulación repetitiva del dolor impulsa la apoptosis de las interneuronas inhibitorias, lo cual genera una excitación desinhibida del receptor y un umbral al dolor más bajo [8]. Se debe tener en cuenta que una neurona puede establecer una conexión con numerosas neuronas aferentes, las cuales pueden transmitir la señal de dolor lejos de la lesión inicial, a través de fibras neuronales que, en general no transmiten señales dolorosas, provocando un dolor referido [6,7]. Una situación de dolor referido puede ser, la de un infarto agudo al miocardio, en el que no se siente dolor en el pecho, sino el brazo o la mandíbula.

Figura 2. Procesos de generación del dolor crónico.



Nota. Elaboración propia.

4.1. Sensibilización periférica y central

Se ha establecido que la neuroplasticidad desadaptativa tanto estructural como funcional, de la sensibilización periférica y la sensibilización central, están involucradas con los estados de dolor crónico [9,10].

La sensibilización periférica se traduce en un incremento en la respuesta a causa de una disminución en el umbral de los nociceptores periféricos a los estímulos dolorosos.

La sensibilización central es una forma de plasticidad sináptica que implica una respuesta incrementada de las neuronas nociceptivas, a causa de la pérdida mediación sináptica inhibitoria en la médula espinal y el cerebro [7,11,13]. En este proceso influyen los cambios en la actividad cerebral, la eficiencia sináptica, la neuroplasticidad, la reducción del umbral del estímulo del dolor y la expansión del campo receptor [8]. Y su capacidad de respuesta no está condicionada por actividad periférica. Se caracteriza por una activación de fibras C amielínicas que desencadenan cambios moleculares y celulares que contribuyen a la sensibilidad de dolor generalizado [14].

Debido a su mecanismo neurofisiológico el dolor se divide en dolor nociceptivo y dolor neuropático; el primero se produce por de la estimulación de los nociceptores periféricos, mientras que el dolor neuropático se produce por una lesión del sistema nervioso [15]. Se considera que el dolor neuropático es un resultado de una neuroplasticidad desadaptativa, que implica tanto la sensibilización periférica como la sensibilización central [11].

4.2. Nociceptores

Los nociceptores ubicados en la periferia de las neuronas nociceptivas son receptores sensoriales que se encuentran en todo el cuerpo. Responden directamente a citocinas y otros mediadores inflamatorios. Son los encargados de reaccionar ante estímulos potencialmente dañinos para los tejidos, provocando la liberación de péptidos tales como la sustancia P, neurocina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina [6,12]. En particular, la sustancia P modula la transmisión sináptica relacionada con la sensibilización, provocada por la transferencia sináptica amplificada de los impulsos nociceptivos [6,7].

Al referirnos a la plasticidad de los nociceptores, se hace referencia a alteraciones en el equilibrio de canales, receptores, neurotransmisores o transportadores, que aumentan la excitabilidad de la neurona. Estos son provocados por cambios en la expresión génica, producidos por metilación o acetilación del ADN y los micro ARN [16,17].

La sensibilidad aumentada en el dolor crónico se debe a la plasticidad de estos nociceptores, provocada por mediadores inmunitarios, lo que a su vez produce una disminución del umbral y un aumento en la magnitud de la respuesta [7,12,18].

4.3. Astrocitos, microglia y sistema glinfático

Las causas etiológicas del dolor crónico pueden ser diversas, no obstante, coinciden en presentar cambios en el aumento de la transmisión sináptica excitatoria y una pérdida de la transmisión sináptica inhibitoria en los circuitos del dolor. Después de una lesión, los astrocitos y la microglía (células que eliminan restos celulares), son activados, liberando neuromoduladores que inducen plasticidad sináptica y neuronal en la médula espinal, lo que conduce a una sensibilización central. [19] Durante este proceso, se llevan a cabo diversos cambios adaptativos y desadaptativos, tales como umbrales de estímulos anormales, impulsos ectópicos, bloqueos de conducción, conectividad inapropiada, pérdida neuronal y cicatrización glial [13].

En la actualidad, se cree que la neuro inflamación es mediada por astrocitos lo que constituye un componente fundamental en el proceso de dolor crónico. Debido a que regulan el equilibrio químico e iónico intersticial durante la transmisión sináptica, también influyen en la formación de nuevos recuerdos al influir en la potenciación a largo plazo y la plasticidad sináptica [20].

Una astrogliopatía, que impide la capacidad usual de los astrocitos para mantener la homeostasis, provoca niveles extracelulares anormales de glutamato, potasio, agua y citocinas proinflamatorias [11].

Los hallazgos recientes sugieren que la estimulación de la corteza motora reduce el dolor neuropático, al modular las actividades de los astrocitos en la corteza motora primaria y la zona incerta [20].

El sistema glinfático de reciente descubrimiento, se encuentra sujeto al funcionamiento del espacio perivascular que se compone de los extremos vasculares de los astrocitos, y se sugiere que se encarga de eliminar proteínas y neurotoxinas. Dado que una de las características fundamentales de los astrocitos es su conexión con los vasos sanguíneos cerebrales, lo cual les permite modular el flujo sanguíneo durante la función neuronal. Estos mantienen las condiciones de dolor mediante las interacciones neurona – glial, glial – glial. Esto sugiere algunas teorías acerca del dolor crónico, tales como la astropatía, la cual puede ocasionar una falla en la eliminación de desechos neurotóxicos y provocar dolor crónico, o el dolor crónico por acción de la noradrenalina, limitando la circulación glinfática [21].

Además de las teorías anteriores, resulta imperativo examinar con mayor profundidad la relación entre el sueño, el dolor crónico y el sistema glinfático.

tico. Es importante tener en cuenta que el sueño es el regulador del sistema glinfático y los trastornos del sueño aumentan el dolor [11,22].

4.4. Disfunción de la señalización

Las proteínas de membrana regulan procesos como el paso de información y sustancias entre las células, lo cual puede contribuir al bucle de señalización del dolor crónico, mediante cambios en la homeostasis y neuroplasticidad desadaptativa. Según por diversos estudios, en el dolor crónico se pueden encontrar más de 100 proteínas de membrana alteradas [23,24].

La vía glutamatérgica es el sistema excitador prevalente en el sistema nervioso central; sus cambios están relacionados con la plasticidad desadaptativa, lo que provoca una reducción de los transportadores de glutamato, niveles excesivos de glutamato y cambios en la neurotransmisión; estos mismos podrían estar relacionados con la reducción de los efectos de los medicamentos opioides en el dolor [25,29].

Se ha propuesto que un desequilibrio en el circuito GABAérgico, sea parte importante en la persistencia de dolor, ya que GABA o ácido gamma-aminobutírico es el neurotransmisor inhibitorio principal en la sensibilización central, además de fomentar el crecimiento neuronal y formación de sinapsis de neuronas en desarrollo [30,31].

4.5. Potenciación a largo plazo

La reorganización cerebral, a causa de las alteraciones moleculares y celulares que conducen al dolor crónico, dan paso a una potenciación a largo plazo. Esta forma de plasticidad sináptica se traduce en un aumento persistente de la eficacia en la transmisión sináptica, cuando las neuronas están activas simultáneamente y se sensibilizan entre sí. Esto se debe a la transcripción de genes, la traducción y síntesis de proteínas, que consolidan los cambios en la sinapsis [32].

Se ha identificado la señalización neuro inmune como un componente del dolor crónico y la presencia de citocinas inflamatorias, específicamente el factor de necrosis tumoral α , altera la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica glutamérgica en las neuronas GABA y dopaminérgicas [26].

5. DOLOR CRÓNICO Y ANSIEDAD

Es habitual encontrar el binomio de dolor crónico y ansiedad, de hecho, se han identificado cinco características comunes en los pacientes con dolor crónico: dolor crónico difuso, alteración funcional en diferentes sistemas, más frecuente en mujeres, abuso o adversidad infantiles y superposición con ansiedad o depresión [9,33].

Publicaciones han descrito, cambios por neuroplasticidad de larga duración, en núcleo accumbens, núcleo dorso medial, hipotálamo, núcleo parabrachial, corteza cingulada anterior, corteza somatosensorial primaria, tabique medial, hipocampo y núcleo de la estría terminal. Estos cambios sugieren que el dolor crónico y la ansiedad pudieran compartir mecanismos y ser representaciones distintas de los mismos cambios en la red neuronal [23,25,31, 34, 36,38]. En caso de que sea así, sería posible que se explicara, el motivo por el cual situaciones de estrés se presentan como detonantes de dolor.

Los estudios sugieren que la ansiedad, así como el dolor crónico, se originan de la estimulación a largo plazo, en lugar de que la ansiedad previa sea un factor determinante para presentar este binomio [39]. Se han identificado dos formas de potenciación a largo plazo en la corteza cingulada anterior, tales como la potenciación de largo plazo post sináptica (dependiente del receptor NMDA) asociada al dolor crónico y la potenciación de largo plazo presináptica (independiente del receptor NMDA) asociada con la ansiedad; las proteínas desreguladas en el núcleo central de la amígdala pueden desempeñar funciones recíprocas entre ansiedad y dolor. [23]. De hecho, el estrés y el dolor comparten reacciones del receptor de proteínas PAC 1 como mediador de respuestas [24]. Señalando un paralelismo entre los dos fenómenos.

La principal limitación tanto de los tratamientos para el dolor crónico, como para la ansiedad es que no bloquean ni la pre-potencialización a largo plazo, ni la potencialización a largo plazo, ambas fases señaladas en investigaciones con compromiso importante en la cronificación del dolor [31, 34].

6. DOLOR CRÓNICO Y LA MEMORIA

La presencia de similares mecanismos de plasticidad neuronal tanto en la memoria como en el dolor crónico hace suponer una relación entre aprendiza-

je y dolor; donde el dolor no puede “desaprenderse” u olvidarse debido a una asociación emocional [40,41], incluso no necesita un estímulo para presentar dolor, ya que los recuerdos siempre están activos, secundario a la plasticidad desadaptativa [42].

La misma plasticidad desadaptativa, es una causa de disminución de la memoria y el aprendizaje debido a cambios en el hipocampo, y se ha relacionado con la transición de dolor agudo a crónico [31,43]; es importante señalar que los tratamientos con intervención psicoeducativa, terapia cognitivo-conductual, rehabilitación física y readaptación al esfuerzo han mostrado considerables mejoras respecto a la calidad de vida [6].

7. TRATAMIENTOS

A causa de la dependencia de voltaje de los transductores, se propone que los medicamentos dependientes de voltaje, tales como los anestésicos locales, puedan bloquear los nociceptores, reduciendo su excitabilidad y, por lo ende, aliviando el dolor [12].

Se ha recomendado el uso de medicamentos antiepilépticos, tales como pregabalina y gabapentina, los cuales pueden inducir, efectos como sedación, ataxia o edema. La utilización de gabapentina a largo plazo se ha relacionado con cambios tono inhibitorios y cambios centrales, tales como la depresión. Sin embargo, se ha evidenciado su utilidad en neuralgia posherpética y neuropatía diabética [44].

Carbamazepina o lamotrigina, que son anticonvulsivantes, han mostrado buenos resultados en la neuralgia trigeminal, neuropatía diabética y fibromialgia [7], así como antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN). Estos antidepresivos inhiben la recaptación de 5-HT o noradrenalina en las terminales neuronales, lo que conduce a la acumulación de neurotransmisores y mejora la supresión del dolor. Aunque los ATC tienen mayor eficacia para disminuir el dolor [9], deben usarse con cautela en pacientes de edad avanzada y con riesgo cardiovascular. Los IRSN pueden provocar náuseas, estreñimiento, sofocos y palpitaciones.

Por otro lado, el ejercicio aeróbico, durante 30 minutos, demostró liberación de serotonina y modulación de la plasticidad sináptica de la corteza cingulada anterior, lo que disminuyó el dolor y los comportamientos de ansiedad [39,45].

No obstante, en caso de que el tratamiento farmacológico y coadyuvantes fallen, se puede recurrir

a medidas ablación, bloqueos nerviosos y aplicación de drogas intratecal. La neuroablación tiene como propósito interrumpir la señal de dolor, mediante la muerte de las neuronas dañadas que transmiten esta señal errática [7].

El uso de opioides debe limitarse a aquellos pacientes que no han experimentado mejoría con ninguna otra terapia, ya que además del riesgo de adicción, no bloquean la potenciación a largo plazo ni la plasticidad neuronal [43]; de estos solo el tapentadol tiene indicación específica para neuropatía diabética dolorosa [6].

Un ensayo con palmitoiletanolamina utilizada en ratones disminuyó el dolor y mejoró el estado cognitivo, más aún son necesarios más estudios al respecto [27]. Así mismos tratamientos novedosos como la corriente continua transcraneal en la corteza motora [20], la corteza prefrontal [44], y el hipocampo [46], podrían ser una opción prometedora a futuro, ya que actúa con cambios en la plasticidad sináptica, similares a la potenciación de largo plazo [44].

8. DISCUSIÓN

La reacción normal del cuerpo ante un daño real o potencial, implica activaciones en diferentes niveles, como una perfecta danza sincronizada; estas acciones van desde nivel molecular hasta niveles externos de interacción social; por lo tanto es importante estudiar el dolor crónico de manera multi y transdisciplinar, no en busca de la intrusión profesional, sino con el propósito de la colaboración informada y actualizada, lo cual ha otorgado avances, como la aceptación del dolor crónico como una enfermedad.

Aun no se ha establecido la causa exacta, que propicia que un evento normal y necesario para nuestra supervivencia, como lo es el dolor, produzca una situación crónica; sin embargo, con base en la información encontrada en esta revisión, se deduce que se trata de un bucle que involucra potenciales activados a largo plazo, aumentos de señalización, apoptosis celulares, cambios en la expresión génica, aumento de sensibilidad en los nociceptores, cicatrización glial, cambios de homeostasis en la microglía y astrocitos.

Las alteraciones adaptativas y desadaptativas provocan cambios generalizados, que pueden verse clínicamente no solo como alodinia e hiperalgesia, sino también como ansiedad o disminución de la memoria y aprendizaje.

Las investigaciones han proporcionado conocimiento acerca de los sitios anatómicos afectados por el dolor crónico y sus comorbilidades, tales como el núcleo accumbens, núcleo dorso medial, hipotálamo, núcleo parabraquial, corteza cingulada anterior, corteza somatosensorial primaria, tabique medial, hipocampo y núcleo de la estría terminal. Presentando un paralelismo entre la activación del dolor, la ansiedad y la disminución de la memoria.

Dado a que se trata de un padecimiento crónico, en el que se deben tener en cuenta los efectos secundarios de las terapias farmacológicas a largo plazo, los tratamientos deben enfocarse no solo en el tratamiento del síntoma, sino también en la prevención de la neuroplasticidad desadaptativa tanto a nivel central como periférico, lo que supone un gran reto en el abordaje del dolor crónico. Aunque el ejercicio aeróbico, la terapia cognitivo conductual, la intervención psico educativa, la rehabilitación física y otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, han demostrado una mejoría en la reducción del dolor, aún no se dispone de un tratamiento curativo, y tratamientos como la corriente continua transcraneal aún se encuentran en fases tempranas para su recomendación clínica.

Se concluye que la investigación sobre la neuroplasticidad desadaptativa ha permitido comprender mejor las posibles causas de la perseverancia del dolor. Además, ha otorgado la base para que la investigación y abordaje multi o transdisciplinarios puedan generar hipótesis acerca de la aparición y tratamiento de la alodinia, hiperalgesia, y las comorbilidades del dolor crónico.

9. REFERENCIAS

1. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016 Jun 20;6(6):e010364. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010364>
2. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain*. 2022 Feb 1;163(2):e328-e332. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002291>
3. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012", 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes.php#.VEaHccnzg6k>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019/2021. Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), <https://icd.who.int/browse11>.
5. Raja, Srinivasa N.a,*; Carr, Daniel B.b; Cohen, Miltonc; Finnerup, Nanna B.d,e; Flor, Hertaf; Gibson, Stepheng; Keefe, Francis J.h; Mogil, Jeffrey S.i; Ringkamp, Matthiasj; Sluka, Kathleen A.k; Song, Xue-Junl; Stevens, Bonniem; Sullivan, Mark D.n; Tutelman, Perri R.o; Ushida, Takahiro; Vader, Kyleq. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN* 161(9):p 1976-1982, September 2020. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
6. Blanco Naranjo, E. G., Chavarría Campos, G. F., & Garita Fallas, Y. M. (2021). Manejo multimodal del dolor crónico. *Revista Médica Sinergia*, 6(4), e625. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i4.625>
7. Adriana Paola Lara Álvarez, María Alejandra Ardila Carreño, Israel Guerrero Fajardo, Sandra Pamela Ortiz Colmenares, Mayra Lisette Caicedo Angulo, & Héctor Adán Pezo López. (2021) Manejo del dolor crónico desde la perspectiva del anestesiólogo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5558743>
8. Gulur P, Nelli A. Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019 Oct;32(5):668-673. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000770>.
9. Tao ZY, Wang PX, Wei SQ, Traub RJ, Li JF, Cao DY. The Role of Descending Pain Modulation in Chronic Primary Pain: Potential Application of Drugs Targeting Serotonergic System. *Neural Plast*. 2019 Dec 17;2019:1389296. <https://doi.org/10.1155/2019/1389296>. PMID: 31933624; PMCID: PMC6942873.
10. Kourosch Arami M, Komaki A. Reciprocal interaction of pain and brain: Plasticity-induced pain, pain-induced plasticity, and therapeutic targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022 Nov 2. <https://doi.org/10.2174/1871527322666221102141002>
11. Ji RR, Donnelly CR, Nedergaard M. Astrocytes in chronic pain and itch. *Nat Rev Neurosci*. 2019 Nov;20(11):667-685. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0218-1>.
12. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1248-57. <https://doi.org/10.1038/nm.2235>.
13. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>

14. Jessri M, Sultan AS, Tavares T, Schug S. Central mechanisms of pain in orofacial pain patients: Implications for management. *J Oral Pathol Med.* 2020 Jul;49(6):476-483. <https://doi.org/10.1111/jop.13062>
15. Pedrajas Navas, José M^a., & Molino González, Ángel M.. (2008). Bases neuromédicas del dolor. *Clínica y Salud*, 19(3), 277-293. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742008000300002&Ing=es&tIng=es
16. Penas C, Navarro X. Epigenetic Modifications Associated to Neuroinflammation and Neuropathic Pain After Neural Trauma. *Front Cell Neurosci.* 2018 Jun 7;12:158. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00158>
17. Ghosh K, Pan HL. Epigenetic Mechanisms of Neural Plasticity in Chronic Neuropathic Pain. *ACS Chem Neurosci.* 2022 Feb 16;13(4):432-441. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00841>
18. Morgalla MH, Zhang Y, de Barros Filho MF, Lepski G, Chander BS. Laser-evoked potentials recover gradually when using dorsal root ganglion stimulation, and this influences nociceptive pathways in neuropathic pain patients. *Pain Pract.* 2022 Mar;22(3):372-380. <https://doi.org/10.1111/papr.13094>
19. Warwick CA, Keyes AL, Woodruff TM, Usachev YM. The complement cascade in the regulation of neuroinflammation, nociceptive sensitization, and pain. *J Biol Chem.* 2021 Sep;297(3):101085. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101085>
20. Cha M, Lee KH, Lee BH. Astroglial changes in the zona incerta in response to motor cortex stimulation in a rat model of chronic neuropathy. *Sci Rep.* 2020 Jan 22;10(1):943. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57797-y>
21. Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci.* 2007 Nov;10(11):1369-76. <https://doi.org/10.1038/nn2003>
22. Alexandre C, Latremoliere A, Ferreira A, Miracca G, Yamamoto M, Scammell TE, Woolf CJ. Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice. *Nat Med.* 2017 Jun;23(6):768-774. <https://doi.org/10.1038/nm.4329>
23. Karu K, Swanwick RS, Novejarque-Gadea A, Antunes-Martins A, Thomas B, Yoshimi E, Foster W, Fang M, McMahon SB, Bennett DLH, Rice ASC, Okuse K. Quantitative Proteomic Analysis of the Central Amygdala in Neuropathic Pain Model Rats. *J Proteome Res.* 2020 Apr 3;19(4):1592-1619. <https://doi.org/10.1021/acscjproteome.9b00805>
24. Li J, Remington JM, Liao C, Parsons RL, Schneebeli S, Braas KM, May V, Brewer M. GPCR Intracellular Loop Regulation of Beta-Arrestin-Mediated Endosomal Signaling Dynamics. *J Mol Neurosci.* 2022 Jun;72(6):1358-1373. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02016-8>
25. Bak MS, Park H, Kim SK. Neural Plasticity in the Brain during Neuropathic Pain. *Biomedicines.* 2021 May 31;9(6):624. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060624>
26. Pati D, Kash TL. Tumor necrosis factor- α modulates GABAergic and dopaminergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray of female mice. *J Neurophysiol.* 2021 Dec 1;126(6):2119-2129. <https://doi.org/10.1152/jn.00251.2021>
27. Boccella S, Cristiano C, Romano R, Iannotta M, Belardo C, Farina A, Guida F, Piscitelli F, Palazzo E, Mazzitelli M, Imperatore R, Tunisi L, de Novellis V, Cristino L, Di Marzo V, Calignano A, Maione S, Luongo L. Ultra-micronized palmitoylethanolamide rescues the cognitive decline-associated loss of neural plasticity in the neuropathic mouse entorhinal cortex-dentate gyrus pathway. *Neurobiol Dis.* 2019 Jan;121:106-119. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.023>
28. Chen T, Wang J, Wang YQ, Chu YX. Current Understanding of the Neural Circuitry in the Comorbidity of Chronic Pain and Anxiety. *Neural Plast.* 2022 Feb 15;2022:4217593. <https://doi.org/10.1155/2022/4217593>
29. Cho C, Michailidis V, Martin LJ. Revealing brain mechanisms of mTOR-mediated translational regulation: Implications for chronic pain. *Neurobiol Pain.* 2018 Mar 21;4:27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2018.03.002>
30. Hazra S, Handa G, Nayak P, Sahu S, Sarkar K, Venkataraman S. A Dysfunctional Descending Pain Modulation System in Chronic Nonspecific Low Back Pain: A Systematic Review and ALE Meta-Analysis. *Neurol India.* 2022 Jul-Aug;70(4):1344-1360. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.355137>
31. Li C, Lei Y, Tian Y, Xu S, Shen X, Wu H, Bao S, Wang F. The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain. *Mol Pain.* 2019 Jan-Dec;15:1744806919847366. <https://doi.org/10.1177/1744806919847366>
32. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Med.* 2019 Dec 1;20(12):2421-2437. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz017>
33. Paras ML, Murad MH, Chen LP, Goranson EN, Sattler AL, Colbenson KM, Elamin MB, Seime RJ, Prokop LJ, Zirakzadeh A. Sexual abuse and life-

- time diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009 Aug 5;302(5):550-61.
<https://doi.org/10.1001/jama.2009.1091>
34. Li XH, Matsuura T, Xue M, Chen QY, Liu RH, Lu JS, Shi W, Fan K, Zhou Z, Miao Z, Yang J, Wei S, Wei F, Chen T, Zhuo M. Oxytocin in the anterior cingulate cortex attenuates neuropathic pain and emotional anxiety by inhibiting presynaptic long-term potentiation. *Cell Rep*. 2021 Jul 20;36(3):109411.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109411>
 35. Zhuo M. Cortical plasticity as synaptic mechanism for chronic pain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020 Apr;127(4):567-573.
<https://doi.org/10.1007/s00702-019-02071-3>
 36. Wang B, Chen MX, Chen SC, Feng XJ, Liao YH, Zhao YX, Tie JS, Liu Y, Ao LJ. Low-Intensity Focused Ultrasound Alleviates Chronic Neuropathic Pain-Induced Allodynia by Inhibiting Neuroplasticity in the Anterior Cingulate Cortex. *Neural Plast*. 2022 Jul 23;2022:6472475.
<https://doi.org/10.1155/2022/6472475>
 37. Iwabuchi SJ, Xing Y, Cottam WJ, Drabek MM, Tadjibaev A, Fernandes GS, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Valdes AM, Zhang W, Doherty M, Walsh D, Auer DP. Brain perfusion patterns are altered in chronic knee pain: a spatial covariance analysis of arterial spin labelling MRI. *Pain*. 2020 Jun;161(6):1255-1263. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001829>
 38. Rahal L, Thibaut M, Rivals I, Claron J, Lenkei Z, Sitt JD, Tanter M, Pezet S. Ultrafast ultrasound imaging pattern analysis reveals distinctive dynamic brain states and potent sub-network alterations in arthritic animals. *Sci Rep*. 2020 Jun 26;10(1):10485.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-66967-x>
 39. Calvo M, Davies AJ, Hébert HL, Weir GA, Chesler EJ, Finnerup NB, Levitt RC, Smith BH, Neely GG, Costigan M, Bennett DL. The Genetics of Neuropathic Pain from Model Organisms to Clinical Application. *Neuron*. 2019 Nov 20;104(4):637-653. doi: 10.1016/j.neuron.2019.09.018
 40. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Med*. 2019 Dec 1;20(12):2421-2437.
<https://doi.org/10.1093/pm/pnz017>. PMID: 30865778.
 41. Liu TH, Wang Z, Xie F, Liu YQ, Lin Q. Contributions of aversive environmental stress to migraine chronification: Research update of migraine pathophysiology. *World J Clin Cases*. 2021 Mar 26;9(9):2136-2145.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i9.2136>
 42. Karafin MS, Chen G, Wandersee NJ, Brandow AM, Hurley RW, Simpson P, Ward D, Li SJ, Field JJ. Chronic pain in adults with sickle cell disease is associated with alterations in functional connectivity of the brain. *PLoS One*. 2019 May 20;14(5):e0216994.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216994>
 43. Zhou YS, Meng FC, Cui Y, Xiong YL, Li XY, Meng FB, Niu ZX, Zheng JX, Quan YQ, Wu SX, Han Y, Xu H. Regular Aerobic Exercise Attenuates Pain and Anxiety in Mice by Restoring Serotonin-Modulated Synaptic Plasticity in the Anterior Cingulate Cortex. *Med Sci Sports Exerc*. 2022 Apr 1;54(4):566-581. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002841>
 44. Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Thibaut A, Costa B, Ferreira I, Caumo W, Fregni F. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Sep;17(9):879-898.
<https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1816168>
 45. Hall FS, Li A, Li B. Neural Plasticity in Mood Disorders. *Neural Plast*. 2018 May 9;2018:3745251.
<https://doi.org/10.1155/2018/3745251>
 46. Ma L, Yue L, Zhang Y, Wang Y, Han B, Cui S, Liu FY, Wan Y, Yi M. Spontaneous Pain Disrupts Ventral Hippocampal CA1-Infralimbic Cortex Connectivity and Modulates Pain Progression in Rats with Peripheral Inflammation. *Cell Rep*. 2019 Nov 5;29(6):1579-1593.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.002>