

Neuronas sensoriales de fibras pequeñas

Small-fiber sensory neurons

Jorge Daza Barriga

RESUMEN

Los avances en los estudios genético moleculares en los ganglios de las raíces dorsales (GRD) y del ganglio de Gasser, han permitido una mayor comprensión del dolor, al observarse cómo se organizan las neuronas sensoriales, especialmente en el direccionamiento periférico, por una señalización marcada por la necesidad de preservar los tejidos y así preservar la homeostasis.

Se puede, comprender a la neurona sensorial de pequeñas fibras desde el punto de vista de la estructura, composición y función en sus diferentes elementos y su influencia en la génesis de un síntoma tan enigmático como el de los pies quemantes y otros componentes como la ataxia y el vegetativo que en muchas ocasiones obligarán a trabajar a fondo para establecer la etiopatogénesis y de paso el manejo sintomático y definitivo de las neuropatías de fibras cortas.

PALABRAS CLAVES. Dolor, neurología (DeCS).

(Jorge Daza Barriga. Neuronas sensoriales de fibras pequeñas. Acta Neurol Colomb 2011;27:S10-S27).

SUMMARY

Advances in molecular genetic studies in dorsal root ganglia (DRG) and trigeminal ganglion, have allowed further insight into the mechanisms of pain, when observing how they organize sensory neurons, a peripheral organization, marked by the need to preserve tissue integrity and preserve homeostasis.

This paper described small fiber sensory neurons from the point of view of its structure, composition function and their influence on the genesis of a mysterious symptom as that of burning feet and other components such as ataxia and growing component that often engaged us in efforts to establish its pathogenesis and symptom management.

KEY WORDS. Pain, neurology (MeHS).

(Jorge Daza Barriga. Small-fiber sensory neurons. Acta Neurol Colomb 2011;27:S10-S27).

ESTRUCTURA ANATÓMICA Y MOLECULAR DE LA NEURONA SENSORIAL

Introducción

La neurona sensorial de fibras pequeñas, es pseudobipolar, su dendrita en la periferia es realmente un axón que se especializa en la captación de diferentes tipos de estímulos que, transduce y transmite eléctricamente (Figura 1), generando luego en el soma

señalizaciones químicas que se dirigen hacia la periferia nuevamente para atenuar o amplificar la respuesta a dicho estímulo o, por el contrario, los conduce a su segunda neurona a través de su real axón no sin antes establecer cambios genéticos dependiendo de la duración, y naturaleza del estímulo, o cambios conformacionales y estructurales del receptor o de las vías de conducción, para generar respuestas que se conocen como sensibilización periférica o central.

Recibido: 13/05/11. **Revisado:** 17/05/11. **Aceptado:** 20/05/11.

Jorge Daza Barriga. Médico internista, neurólogo, experto en dolor, profesor de pre y post-grado de medicina interna de la Universidad Libre Seccional Barranquilla. Ex Presidente de la asociación Colombiana de Neurología. Past Presidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Jefe Unidad de Neurología Hospital Universitario ESE-CARI, miembro del Grupo de Neurociencias del Caribe de la Universidad Simón Bolívar. Barranquilla.

Correspondencia: jorge_daza@hotmail.com

Revisión

La neurona sensorial de fibras cortas, posee un cuerpo celular de 20 a 50 micras de diámetro, sólo el 0,2% es el soma que fabrica péptidos y proteínas y posee una gran cantidad de mitocondrias, mientras que el 98% de su composición restante se encuentra en los axones (prolongación del citoplasma), el cual transporta mediante el flujo axoplásmico, diferentes sustancias a grandes distancias cuya longitud puede alcanzar hasta 1,5 mts, esto la hace vulnerable (Figura 2) (1).

Las neuronas sensoriales de fibras cortas (NSFC) se originan en el ganglio de la raíz dorsal (GRD); estructura localizada en un lugar privilegiado que se interpone entre la médula espinal y la raíz nerviosa dorsal, libre de barreras, como acontece con el área postrema (centro del vómito) y a diferencia de los nervios periféricos que poseen una barrera hemato-neural, al GRD no la posee (Figura 3), haciéndolo vulnerable tanto a la compresión o atrapamiento en

los procesos degenerativos facetarios como a la protrusión o herniación del disco intervertebral, causas muy frecuentes de radiculopatías, también puede ser impregnado por diferentes sustancias circulantes lo cual explicaría las mialgias y artralgias que acompañan la acción de mediadores inflamatorios circulantes (2). Esta vulnerabilidad también se observa en las neuropatías por sustancias tóxicas que se depositan en el ganglio, como el cisplatino, la capecitabina o el paclitaxel, entre otros, y la acción de los agentes anti-retrovirales, los cuales tienen un tropismo selectivo por las células ganglionares espinales dorsales (GRD) originando neuropatías tóxicas o, por el contrario, el beneficio que se puede obtener al inyectar esteroides en el espacio epidural para tratar las radiculopatías por hernia discal (3).

En el ganglio de la raíz dorsal espinal (GRD) y el ganglio de Gasser, se encuentran alrededor de 15.000 neuronas sensoriales y en ellas las de fibras pequeñas,

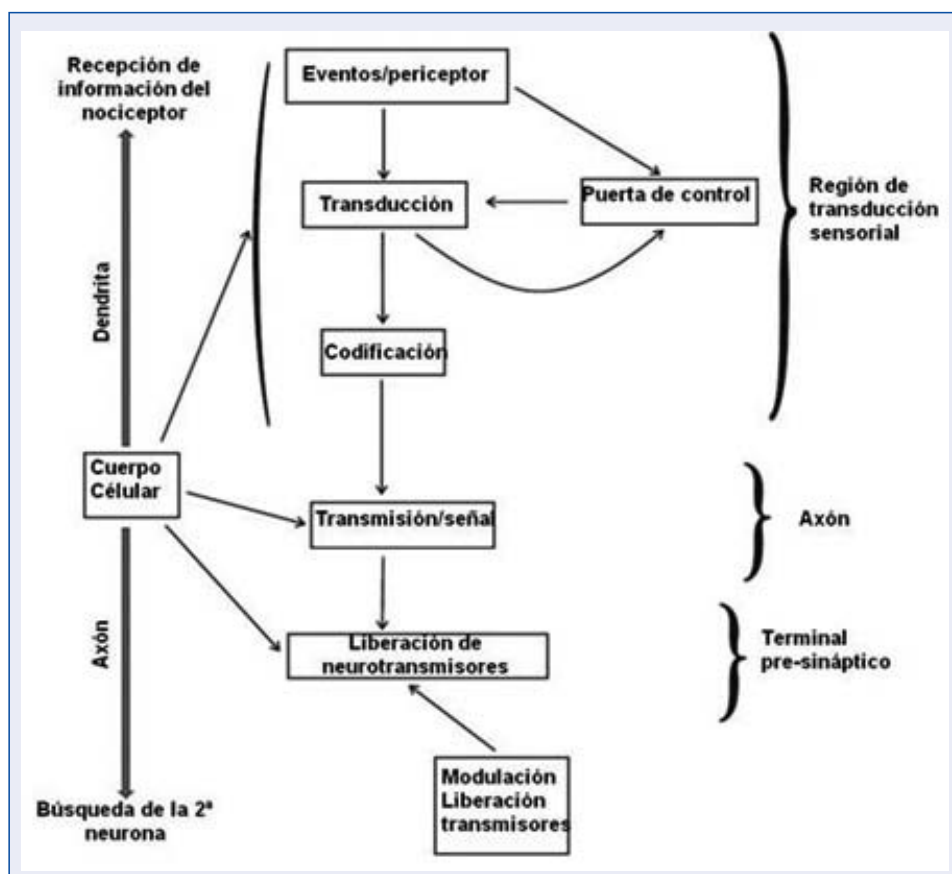


FIGURA 1.

FUNCIÓN ESQUEMÁTICA DE LA OPERACIÓN DEL NOCICEPTOR.

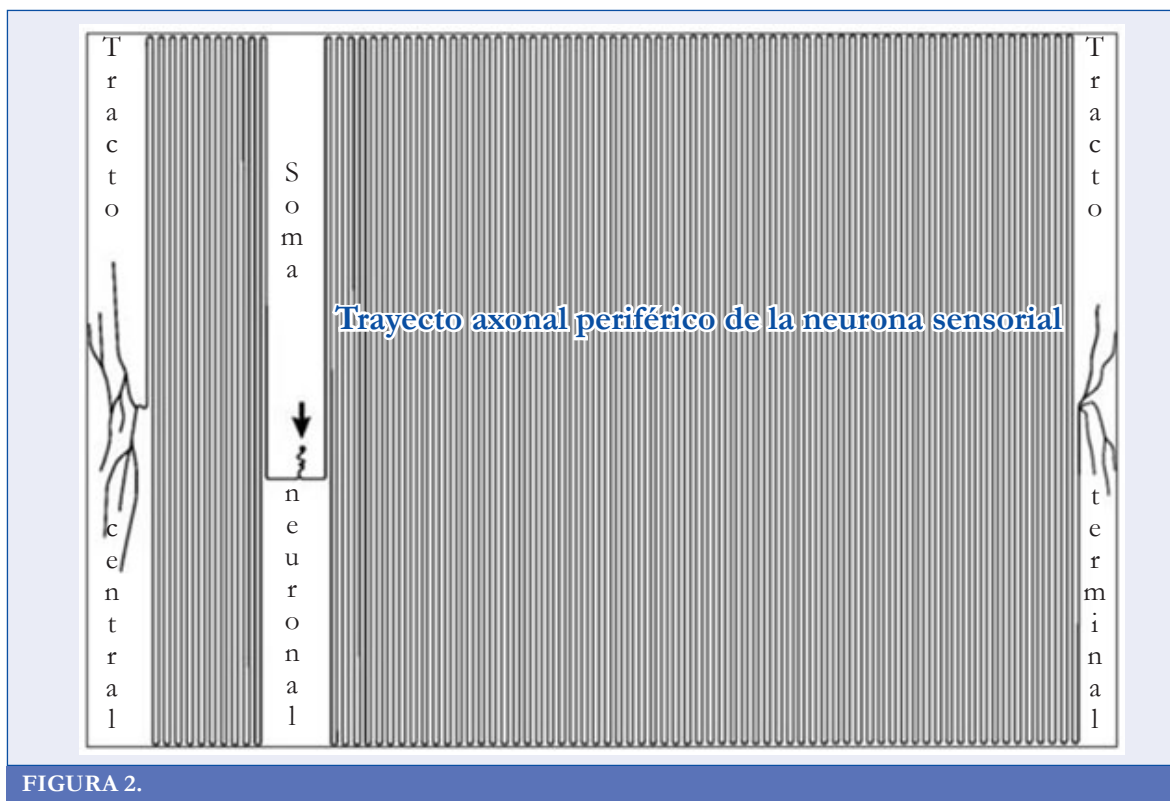


FIGURA 2.

REPRESENTACIÓN PROPORCIONAL DEL TAMAÑO DE LA NEURONA SENSORIAL QUE INERVA EL PIE DE UN ADULTO, EN LA QUE SE OBSERVA EL SOMA, SEÑALIZADO POR LA FLECHA Y LOS AXONES A LA DERECHA E IZQUIERDA. EN ESCALA EL SOMA ES HASTA 50 μ M Y EL AXONAL TIENE DE DIÁMETRO 5 μ M Y DE LONGITUD ENTRE 30 Y 120 CM. MODIFICADO DE QUINN H Labat Lecture: The Primary Sensory Neuron: Where It Is, What It Does, and Why It Matters. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2010. 35:306-311 (4).

que se interconectan funcional y estructuralmente formando redes de comunicación para transmitir señales a zonas definidas.

Las neuronas sensoriales del GRD, se originan de las células madres de la cresta neural, las cuales se diferencian molecularmente para organizar la especialización de las distintas estructuras de la sensorialidad. La cresta neural se desprende de las células germinales antes de la conformación del tubo neural; la neurogénesis organiza a las neuronas nociceptoras, propioceptoras de bajo umbral y a las neuronas mecanoreceptoras (5). La diferenciación génica origina dos naturalezas de nociceptores, las peptidérgica y no peptidérgica, que expresan los diferentes tipos de receptores y canales iónicos, así los factores neurotróficos o neurotrofinas (NGF, BDNF, NT3 y NT4), presentarán una gama de funciones biológicas, entre ellas la de la supervivencia, diferenciación, sinapsis, plasticidad estructural y muerte neuronal (Figura 4) (6).

El factor de crecimiento neural (NGF) diferencia al de la familia de los receptores Trks (tirosina cinasa) y a los de los receptores llamados p75 (7). En este segundo receptor, cuando las neurotrofinas se unen al p75, tienen efectos negativos como la muerte neuronal e inhibición de la regeneración celular. En cambio, cumplen su función, cuando las neurotrofinas que se unen a los receptores tirosin cinasa (Trks) activan de génesis de neuronas de pequeño calibre, de crecimiento, de supervivencia y de mantenimiento de neuronas sensoriales y simpáticas (Figura 5) (8-10).

Un hecho curioso es que el complejo NGF / TrkA puede reincorporarse al cuerpo celular de la neurona desde la punta del axón al soma y de esta manera, participa en la elongación del axón y señalización de la neurona. Este proceso constituye la formación de las neuronas de fibras cortas.

La neurotrofina llamadas factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se une a su receptor,

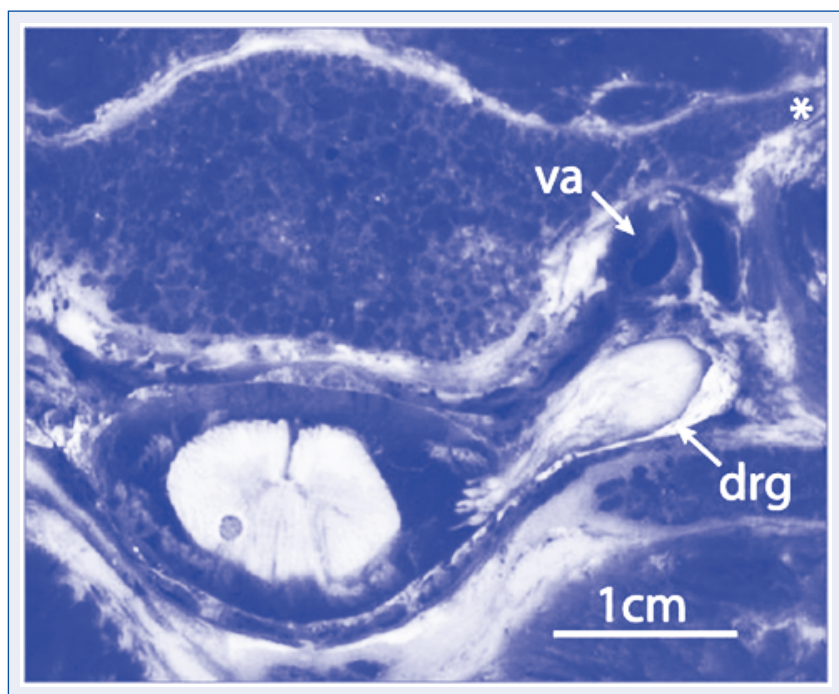


FIGURA 3.

SE OBSERVA AL GANGLIO DE LA RAÍZ DORSAL (DRG) A TRAVÉS DEL AGUJERO INTERVERTEBRAL C5/C6, AL QUE SE LE INYECTÓ UNA SUSTANCIA EN EL ESPACIO EPIDURAL. EL DRG SE ENCUENTRA FUERA DEL AGUJERO INTERVERTEBRAL, POR DETRÁS DE LA ARTERIA VERTEBRAL (VA); LA APARENTE DISCONTINUIDAD DE LAS RAÍCES CON LA MÉDULA ESPINAL SE DEBE A SU CURSO PENDIENTE QUE LOS LLEVA FUERA DEL PLANO DE LA IMAGEN. LA INYECCIÓN EN EL GANGLIO SE TRANSMITE FÁCILMENTE, INCLUSO UNA PEQUEÑA CANTIDAD DE SOLUCIÓN INYECTADA EN LA MÉDULA; FINALMENTE SE APRECIA LA APÓFISIS TRANSVERSA. MODIFICADO DE QUINN H Labat Lecture: The Primary Sensory Neuron: Where It Is, What It Does, and Why It Matters. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2010. 35:306-311 (4).

ejerciendo actividades en ciertas neuronas de los sistemas nervioso central y nervioso periférico y ayuda a la supervivencia de las neuronas existentes, y a potenciar el crecimiento y la diferenciación de nuevas neuronas y la sinapsis a través de axones y dendritas en germinación; el BDNF es una de las sustancias más activas para estimular la neurogénesis; su función principal es organizar neuronas cuyas terminaciones son las responsables de captar información a través de los mecanoreceptores distribuidos en piel y mucosas, responsables de información de tipo vibratorio, de presión y de textura en los tejidos, en los que son capaces de captar información de hasta menos de una micra y tienen campos receptivos de tipo I y II. Los de tipo I se concentran en la punta de los dedos generando un proceso de discriminación táctil de alta resolución y mucha habilidad de sentir patrones superficiales detallados finos como los de la escritura Braille; son los llamados discos de

Merkel, cuya fibra nerviosa puede inervar hasta 90 terminaciones parecidas.

Otro de los factores tróficos es la neurotrofina-3 o NT-3 que activa a la tirosina cinasa TrkC y TrkB; que como factor neurotrófico ayuda al crecimiento y diferenciación de nuevas neuronas y sinapsis que se encargan de la propiocepción y otras actividades mecanoreceptoras. La neurotrofina-4 (NT-4) que se une al receptor de la tirosina cinasa TrkB, también conocida como NT4, NT5, NTF4, y NT-4 / 5, que al adherirse al receptor TrkB, distingue a las neuronas que se encargan de la diferenciación, mantenimiento y supervivencia de los folículos pilosos.

Anatomía del axón

Los axones de las neuronas sensoriales varían desde una micra en su diámetro y pueden alcanzar

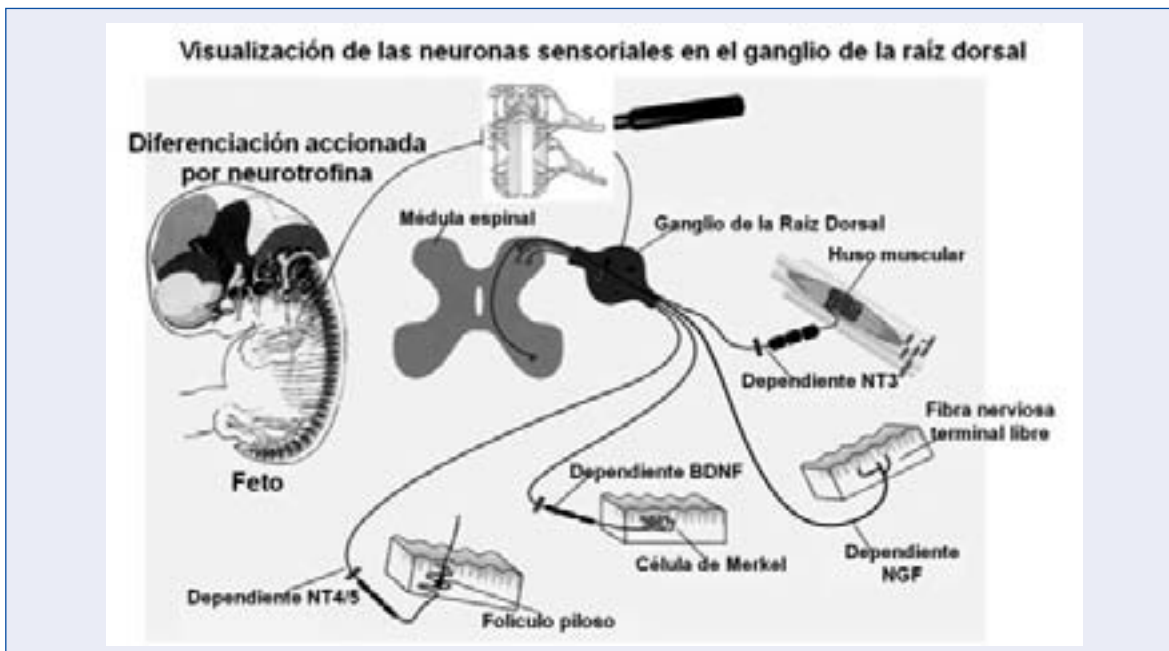


FIGURA 4.

SUBPOBLACIONES DE NEURONAS SENSORIALES ESPECÍFICAS DEL GRD, CONTROLADAS POR LAS NEUROTROFINAS. EL GANGLIO DE LA RAÍZ ESPINAL DORSAL (GRD), MUESTRA SUS NEURONAS, CON SUS DIFERENTES MODALIDADES Y CON SUS RESPECTIVOS FACTORES TRÓFICOS, EN DONDE CADA UNA DE LAS NEURONAS, EMITE PROYECCIONES SENSORIALES HACIA LA PERIFERIA Y A LA MÉDULA ESPINAL. EL FACTOR DE CRECIMIENTO NEURAL (NGF) ES NECESARIO PARA LA SUPERVIVENCIA DE TODAS LAS NEURONAS DE PEQUEÑO CALIBRE (NEGRO), CON AXONES AMIELÍNICOS O MIELINIZADOS. EL FACTOR NEURÓTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) AFECTA EL DESARROLLO DE LOS TERMINALES DE LOS MECANORECEPTORES EN LAS TERMINALES DE LAS CÉLULAS DE MERKEL (ROJAS), MIENTRAS QUE EL NT4/5 ES NECESARIO PARA EL DESARROLLO DE LAS AFERENCIAS DE CÉLULAS PROFUNDAS DEL CAPILAR DEL CUERO CABELLUDO (VERDE). EL NT3 APOYA LA SUPERVIVENCIA DE LAS NEURONAS DEL GRD EN LA FASE TEMPRANA DEL DESARROLLO (AZUL). ESTAS INCLUYEN A LAS NEURONAS LARGAS CON AXONES MIELINIZADOS QUE INERVAN A LOS HUSOS MUSCULARES Y A LOS ÓRGANOS DE GOLGI EN LOS TENDONES Y MÚSCULOS. MODIFICADO DE BIBEL M, BARDE Y, A. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes & Dev.* 2000; 14: 2919-2937.

varios metros de longitud; el axón más largo es el del nervio ciático (1). El axón parte del cono de crecimiento como filopodia, la cual es como la lameliopodia, que contiene filopodios, mediante los cuales se adhiere a las superficies y explora el entorno. Esto proporciona una superficie pegajosa a los axones que crecen a lo largo, entre esas familias protéicas se encuentran los N-CAM, CAM o las neurogliales NgCAM, TAG-1, MAG y DCC, todas ellas constituyen una superfamilia de inmunoglobulinas. Los receptores del cono de crecimiento detectan la presencia de moléculas que guían al axón, tales como netrin, slit, ephrins y semaforinas; señales como Wnt y Shh actúan como guías de orientación, que pueden convertirse en atrayente o repelente dependiendo del contexto; el netrin-1 señala la atracción a través del receptor DCC y la repulsión a través del receptor

UNC-5; también se ha demostrado que estas moléculas están comprometidas en la guía de los vasos sanguíneos, orientación de los axones que dirige el cableado inicial del sistema nervioso y es también importante en la regeneración axonal después de una lesión (11).

Conformación molecular de la mielina y de los nodos de Ranvier en la neurona sensorial

El axón está recubierto por mielina, la que se produce sin interrupción a lo largo de la célula de Schwann, que se enrolla en espiral, mediante un plegamiento, con una doble membrana de caras superficiales opuestas lo cual da el grosor en la extensión de la mielina que es un aislante eléctrico

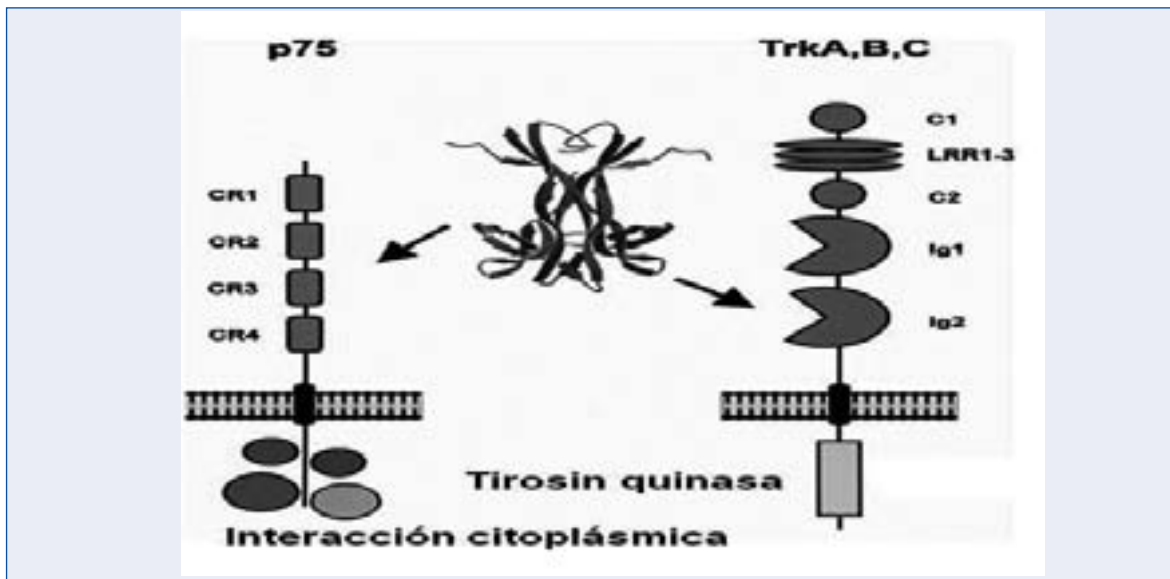


FIGURA 5.

TIPOS DE RECEPTORES DE LAS NEUROTROFINAS, QUE DIFERENCIAN A LOS DIFERENTES TIPOS DE RECEPTORES CELULARES SENSORIALES. EL RECEPTOR P75, ES UN RECEPTOR DE GLICOPROTEÍNA TRANSMEMBRANA, QUE TIENE UNA DOMINANCIA EXTRACELULAR CR1-CR4. EL RECEPTOR TRK ES UNA GLICOPROTEÍNA TRANSMEMBRANA QUE SE UNE A UN LIGANDO EXTRACELULAR CON DOMINANCIA A DIFERENTES SUBCLASES, LRR1-3, C1, C2, Ig1, Ig2 Y DOMINANCIA TRANSMEMBRANAS. EL FACTOR DE CRECIMIENTO NEURAL NGF, QUE INTERACTÚA CON TRKA. DOS EPÍTOPES SE HAN IDENTIFICADO EN LA SUPERFICIE DE NGF, DE ALLÍ QUE LAS NEUROTROFINAS SE PUEDAN UNIR AL P75 Y A TRK SIMULTÁNEAMENTE, LO CUAL PUEDE COEXPRESAR CON TODOS LOS TIPOS DE RECEPTORES TRK. MODIFICADO DE ARÉVALO JC, WU SH .Neurotrophin signaling: many exciting surprises. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006;63: 1523–1537.

(dieléctrico), formado hacia la decimocuarta semana de desarrollo fetal (Figura 6). La mielina fue descubierta en 1854 por Rudolf Virchow (12). La mielina tiene una composición de 40% de agua y el peso seco es de 70 a 85% lípidos y del 15-30% de proteínas.

Entre ellas se encuentran la proteína básica de la mielina (MBP), la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG) y la proteína proteolípida (PLP). El entrelazamiento de las cadenas de hidrocarburos esfingomielina fortalece la vaina de mielina. En las fibras amielínicas la conducción es en forma de onda, pero en las mielinizadas es saltatoria, y se aumenta 5.000 veces la resistencia eléctrica y disminuye la capacidad 50 veces, lo cual ayuda a prevenir la salida de la corriente eléctrica fuera del axón (13).

Nódulo de Ranvier

El primer evento que ocurre para la formación del nodo de Ranvier es la acumulación de moléculas de adhesión celular, tales como NF186 o NrCAM.

Las regiones intra-celulares de estas moléculas de adhesión celular interactúan con ankyrin G, que sirve como un ancla para los canales de sodio. Al mismo tiempo, la extensión periaxonal de las células gliales se envuelve alrededor del axón, dando lugar a las regiones paranodales. Este movimiento a lo largo del axón contribuye significativamente a la formación integral de los nodos de Ranvier al permitir heminodos que se forman en los bordes vecinos de las células gliales y luego se funden en nodos completos.

Inmediatamente después de la diferenciación temprana de la región paranodal y las regiones ganglionares, los canales de potasio, Caspr2 TAG1 se acumulan en yuxtaposición en las primeras. Esta acumulación coincide directamente con la formación compacta de mielina. En las regiones ganglionares maduras, las interacciones con las proteínas intracelulares parecen vitales para la estabilidad de todas las regiones nodales (14).

En el SNC, los oligodendrocitos no poseen microvellosidades, pero parecen ser capaces de iniciar

la agrupación de algunas proteínas axonales a través de factores secretados. Los efectos combinados de estos componentes, con los movimientos posteriores generados por la envoltura de oligodendrocitos, y la extensión periaxonal podrían ser responsables de la organización de los nodos de Ranvier en el SNC.

En la región paranodal las mitocondrias y otros orgánulos membranosos están aumentados en la región distal de los axones mielinizados periféricos, especialmente en los axones de grueso calibre (15). El papel fisiológico real de esta acumulación y los factores que la regulan no se conocen. Sin embargo, se sabe que las mitocondrias están generalmente presentes en las zonas de la célula que expresan una alta demanda de energía. Esta misma región, contiene los conos de crecimiento, las terminales sinápticas, y los sitios de iniciación del potencial de acción y la regeneración, como los nodos de Ranvier. En las terminales sinápticas, las mitocondrias producen el ATP necesario para movilizar las vesículas de la neurotransmisión. En los nodos de Ranvier, las mitocondrias cumplen un papel importante en la conducción del impulso por producir el ATP que es esencial para mantener la actividad de los demandantes de energía y las bombas iónicas. Como apoyo a este hecho, alrededor de cinco veces más mitocondrias están presentes en el axoplasma PNP de grandes axones periféricos que en las internodales regiones correspondientes de estas fibras (15).

Regulación nodal a través de la α II-espectrina

La conducción saltatoria en los axones mielinizados requiere una organización de los nodos de Ranvier; los estudios demuestran que la alfa II espectrina es un componente del citoesqueleto que enriquece y madura a los nodos y paranodos en estados tempranos y después de maduros la expresión de esta molécula desaparece (16) También se ha demostrado que la α II-espectrina en el citoesqueletoaxonal es absolutamente vital para la estabilización y acumulación de los canales de sodio y la organización y maduración de los nodos de Ranvier.

Funciones del nodo de Ranvier

Potencial de acción

Un potencial de acción es un pico de descarga iónica positiva y negativa que se desplaza a lo largo de la membrana celular (17) Los potenciales de acción representan voltaje rápido y reversible a través de la membrana plasmática del axón. Esta vertiginosa reversibilidad de los voltajes es mediada por canales iónicos que se encuentran en la membrana plasmática. El potencial de acción viaja de una localización a otra en la célula, pero el flujo de iones sólo ocurre a través de la membrana de los nodos de Ranvier, la conducción saltatoria es como una carga pasiva que se extiende hacia el siguiente nodo de Ranvier para despolarizar y entrar a un umbral y a continuación disparar un siguiente potencial de acción que se expande pasivamente al siguiente nodo y así sucesivamente, para ahorrar energía y aumentar la velocidad que ofrece este modo de conducción que asegura una interacción más rápida entre las neuronas (18).

Receptores sensoriales en las terminales axónicas de las neuronas sensoriales periféricas

Fue Charles Scott Sherrington, quien en 1906, utilizó varios experimentos para demostrar que los diferentes campos receptivos poseen respuestas desiguales. Con estímulos intensos se produce el reflejo de retirada de la extremidad, al igual que los cambios autonómicos al dolor (19).

Las neuronas sensoriales pseudobipolares responden a estímulos sensoriales del receptor que inicia el potencial de acción a través de la transducción del estímulo sensorial dado, en la celda sensorial respectiva, denominados nociceptores sensoriales que se encuentran en los tejidos como la piel (nociceptores cutáneos), la córnea y la mucosa (20). Los ganglios del trigémino se especializan en los nervios de la cara, mientras que los ganglios de la raíz dorsal del resto del cuerpo. Los axones se extienden en el sistema nervioso periférico y terminan en las ramas para formar campos afines en los receptores específicos (Figuras 6 y 7).

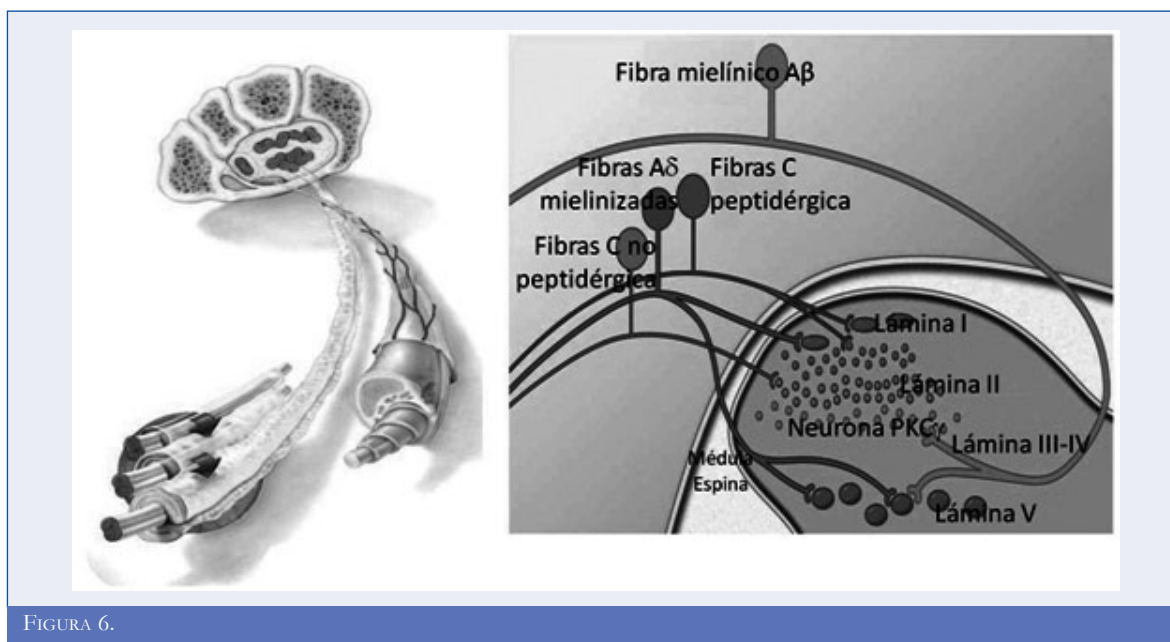


FIGURA 6.

EL GANGLIO DE LA RAÍZ DORSAL ESPINAL: CON SUS COMPONENTES NEURONALES, TIPOS DE FIBRAS PERIFÉRICAS, CON SUS COMPONENTES MOLECULARES Y SUS INGRESOS A LAS DIFERENTES CAPAS DE LOS CUERNOS DORSALES DE LA MEDULA ESPINAL. MODIFICADO DE BURNS TM, MAUERMANN ML. The Evaluation of Polyneuropathic. *Neurology* 2011; 76:S6-S13.

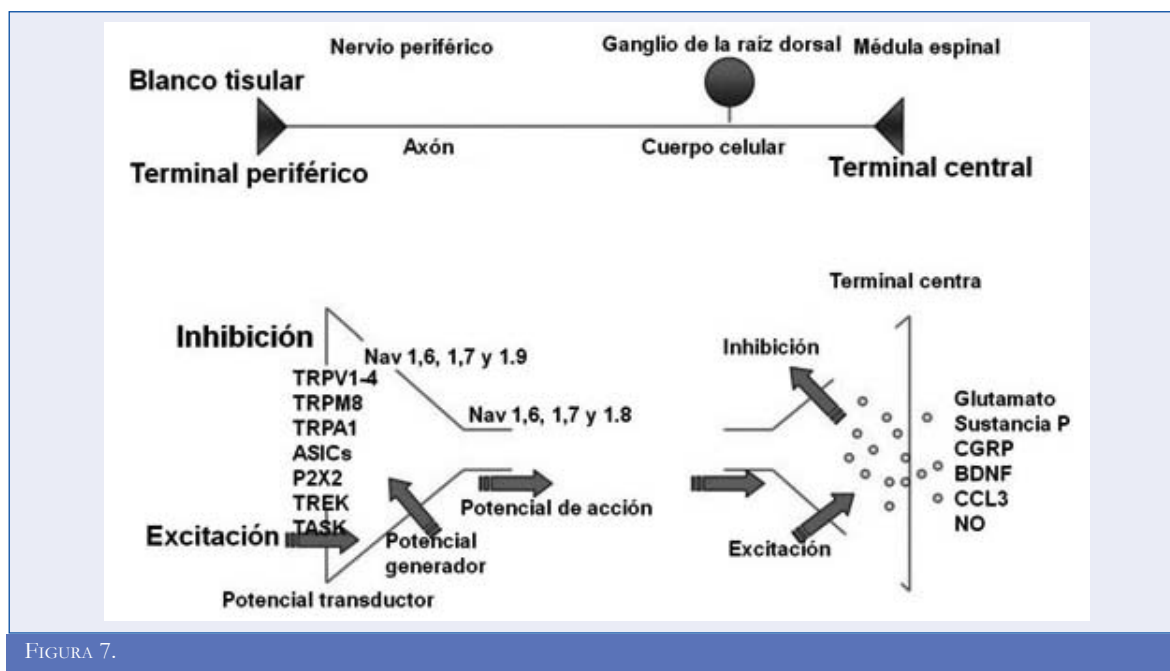


FIGURA 7.

COMPONENTES OPERATIVOS DEL NOCICEPTOR: UN TERMINAL PERIFÉRICO QUE INERVA AL TEJIDO DIANO Y TRANSDUCE LOS ESTÍMULOS NOCIVOS, AXÓN QUE CONDUCE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN DESDE LA PERIFERIA HACIA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, CUERPO CELULAR EN EL GANGLIO DE LA RAÍZ DORSAL, Y TERMINAL CENTRAL, QUE TRANSFIERE LA INFORMACIÓN A LAS NEURONAS DE SEGUNDO ORDEN HACIENDO SINAPSIS CENTRAL. LA TRANSDUCCIÓN ES MEDIADA POR UN TRANSDUCTOR DE ALTO UMBRAL QUE DESPOLARIZA LA TERMINAL PERIFÉRICA Y ACTIVA LOS CANALES DE SODIO VOLTAJE DEPENDIENTE. EN LA TRANSMISIÓN, LA ENTRADA DE CALCIO EN LA TERMINAL CENTRAL LIBERA GLUTAMATO, Y MÚLTIPLES MODULADORES SINÁPTICOS Y MOLÉCULAS DE SEÑALIZACIÓN SUJETAS A INFLUENCIAS EXCITATORIAS O INHIBITORIAS. MODIFICADO DE CLIFFORD J. WOOLF C, MA Q. Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*. 2007; 55:353-364.

Un receptor es una molécula en la superficie o dentro de una célula que reconoce y se une a una molécula específica, produciendo un efecto determinado en la célula; de acuerdo con la descripción biofísica del receptor capaz de generar un potencial de acción definido. Se entiende por transducción a la conversión de estímulo (mecánico, físico o químico) en otra, o a eventos sinápticos que se convierten en un potencial de acción a través de su membrana que se transmite a lo largo de los axones hacia el sistema nervioso central en donde se integra (21). Los receptores sensoriales se pueden clasificar en: ampollas de Lorenzini, que responden a los campos eléctricos, de tipo salinidad y temperatura y funcionan principalmente como electro receptores; baroreceptores, que responden a la presión en los vasos sanguíneos; quimiorreceptores, que responden a estímulos químicos; hidrorreceptores: responden a los cambios en la humedad; mecanorreceptores: que responden a la tensión o presión mecánica; nociceptores: responden al daño en los tejidos corporales que conducen la

percepción del dolor; osmorreceptores, responden a la osmolaridad de los fluidos (como en el hipotálamo); fotoreceptores, responden a la luz; propio receptores, proporcionan el sentido de posición; termorreceptores, responden a la temperatura, al calor o al frío o ambos; los receptores electromagnéticos, responden a las ondas electromagnéticas.

Especialización de los nociceptores en las neuronas de fibras pequeñas y sus componentes moleculares

Receptores cutáneos

La piel es un tejido derivado del ectodermo y como tal es un entramado de fibras nerviosas dispuestas a llevar toda la información sensorial desde la piel, inervada por diferentes tipos de fibras y de receptores que se solapan entre ellos, para captar la información mecánica, de presión o vibración, de calor, frío y dolor (Tabla 1).

TABLA 1. SOBRE LAS FUNCIONES DE LOS MECANORECEPTORES CUTÁNEOS HUMANOS.

Receptores Cutáneos		
Modalidad	Tipo	Tipo de fibra
Palpación	Mecanorreceptores cutáneos de rápida adaptación (Corpúsculos de Meissner de final órganos. Corpúsculo de Paccini final de órganos receptores del folículo del pelo algunas terminaciones nerviosas libres).	Fibras Aβ fibras
Palpación y Presión	Mecanorreceptores cutáneos de poca adaptación (Terminaciones nerviosas libres con extremos de corpúsculos de Merkel y Ruffini)	Fibras Aβ (de Merkel y Ruffini). Terminaciones libres Aδ
Temperatura	Termorreceptores	Fibras Aδ (Receptoras del frío. Fibras C (receptores de calor)
Vibraciones	Corpúsculos de Meissner y Paccini	Fibras Aβ Fibras Aβ
Dolor	Terminaciones nerviosas libres: nociceptores	Fibras Aδ: Vías Nociceptoras neoespinotalámicas. Fibras C: Vías nociceptoras paleoespinotalámicas.

Generación del dolor en los nociceptores periféricos

Los nociceptores de la neurona sensorial son modulados por una gran variedad de mediadores en el espacio extracelular (22). La sensibilidad periférica representa una forma de plasticidad funcional de los nociceptores. Por nociceptor se entiende un receptor sensorial que responde a estímulos potencialmente dañinos mediante el envío de estas señales a la médula espinal y al cerebro. Cuando la energía eléctrica alcanza el valor del umbral, se induce un potencial de acción que permite la percepción consciente del dolor. Algunos nociceptores responden a más de una de estas modalidades y, en consecuencia, son llamados polimodales y los receptores dormidos o silenciosos los que no responden a estímulos.

El nociceptor tiene cuatro componentes funcionales mayores: el terminal periférico que traduce el estímulo externo e inicia los potenciales de acción; el axón que conduce el potencial de acción; el cuerpo celular que controla la identidad y la integridad de la neurona, y el terminal central, el cual forma el elemento pre sináptico de la primera sinapsis en la vía sensitiva del sistema nervioso central.

Los nociceptores térmicos son activados por estímulos nocivos por el calor o el frío a diferentes grados de temperatura. Hay transductores nociceptores especializados responsables de captar estímulos térmicos de manera específica. El primero en ser descubierto fue TRPV1, que pertenece a la familia de canales catiónicos transitorios (TRPV1), también conocido como receptor vaniloide 1 y como receptor de la capsaicina. Es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen TRPV1 (23-25).

Los receptores TRPV1 son cationes selectivos que pueden ser activados por una gran variedad de estímulos físicos, químicos endógenos y exógenos. Los más conocidos son la temperatura superior a 43°C y la capsaicina, producto del ají picante; su activación conduce una sensación de dolor tipo ardor; son activadores endógenos el pH bajo (acidez), por el endocanabioide anandamida, y la N-araquidonoil-dopamina.

Los estímulos fríos son detectados por los canales TRPM8, conocidos también como el receptor al frío y al mentol (CMR1), es una proteína que está codificada por el gen TRPM8 (25). La TRPM8 se

expresa en las neuronas sensoriales y es activada además por agentes de enfriamiento, tales como los agonistas selectivos de TRPM8, como los WS-12 y CPS 369, el mentol y el icilin, que es una sustancia sintética superagonista del canal del receptor potencial transitorio M8 (TRPM8), la cual produce una sensación extrema de frío (26,27). Es aproximadamente 200 veces más potente que el mentol y 2,5 veces más eficaz (26), siendo una sustancia modelo de investigación para los canales TRP. Los TRPM8 se expresan en la próstata, pulmones y vejiga y su función no se entiende bien.

Los parches fríos se han utilizado como inductores analgésicos, muy especialmente en lesiones traumáticas, su efecto se alcanza al estimular los canales de los receptores TRPM8. Estos receptores también se activan cuando la temperatura ambiente está alrededor de 26°C, información que es captada por el sistema sensorial primario (28). Se está en la búsqueda de sustancias que puedan actuar como ligandos en estos receptores para el alivio del dolor neuropático. Es posible que el mentol o el icilin puedan ocasionar hiperalgesia mecánica en voluntarios sanos (29). El TRPM8 se incrementa en los tejidos de la vejiga en pacientes con vejiga dolorosa (30). El TRPM8 se hiperexpresa en el cáncer de próstata y en numerosas líneas celulares, en los que posiblemente los agonistas de estos receptores puedan inducir a la apoptosis y muerte celular del cáncer de próstata (31-33).

Nociceptores en el pie terminal de los axones de fibras cortas

Los nociceptores tienen dos tipos diferentes de axones. Los primeros son los axones de fibra Aδ; son mielinizadas y pueden permitir a un potencial de acción viajar a una velocidad de unos 20 metros por segundo hacia el SNC. El otro tipo es de velocidad más lenta y son conducidas por axones de las fibras C. Estas conducciones sólo alcanzan velocidades de alrededor de 2 metros/segundo, lo cual obedece a la no mielinización de los axones. Como resultado, el dolor se presenta en dos fases. La primera fase está mediada por la Aδ fibras de conducción rápida y la segunda parte debido a fibras de tipo C (Polimodal). El dolor asociado con las fibras Aδ puede estar asociado a una fuerte sensación. La segunda fase es prolongada y con sensación de mayor intensidad

de dolor como consecuencia de la conducción de los daños, por fibras amielínicas. Si hay una entrada prolongada y masiva por una fibra C no se acumulan de manera progresiva en el cuerno dorsal de la médula espinal. Este fenómeno es similar al tétanos en los músculos, pero se llama “wind-up”; en la que incluso el aire es capaz de desencadenar el dolor, por un aumento de la sensibilidad (Figura 8) (34).

Sustancia P en las neuronas sensoriales

La sustancia P fue el primer neuropéptido descubierto por Ulf von Euler y John Gaddum en 1931 por su acción procinética en el intestino delgado (35.). Se propuso como neurotransmisor, con propiedades hipotensoras en 1970; en 1983 se aisló de la médula espinal y se encontraron seis sustancias esenciales para su actividad biológica. Se sintetiza en el cuerpo neuronal como propéptido (precursores o preproteínas), que se desplaza al retículo endoplásmico como pre proteína y posteriormente a péptidos más pequeños que se depositan en gránulos

secretorios; no es recaptada ni reciclada en las terminales nerviosas (36). Contrae a los músculos lisos vasculares y extravasculares, también se encuentra en altas concentraciones en el cerebro, células ganglionares del sistema nervioso periférico (iris, piel, vía nigroestriatal y glándulas salivales). Se encuentra en grandes cantidades en el hipotálamo, asta dorsal y se concentra muy especialmente en la sustancia nigra. Intensifica el refuerzo de la salivación. El estímulo que hace liberar a la sustancia P, esta dado por el calcio, muy especialmente en el sistema sensorial y ganglios simpáticos. Las endorfinas y la morfina inhiben la liberación de sustancia P en cortes del núcleo trigeminal.

Los receptores endógenos de la sustancia P, son los receptores de neuricina (NK1, NK1R) (37), son subtipos de receptores de taquininas, de la familia GPCRs; los antagonistas están presentes en regiones extracelulares y regiones transmembrana de NK1. La unión de SP a NK1 resulta en la internalización de la clatrina dependiente de la acidificación de las endosomas. La sustancia P posteriormente es degradada y

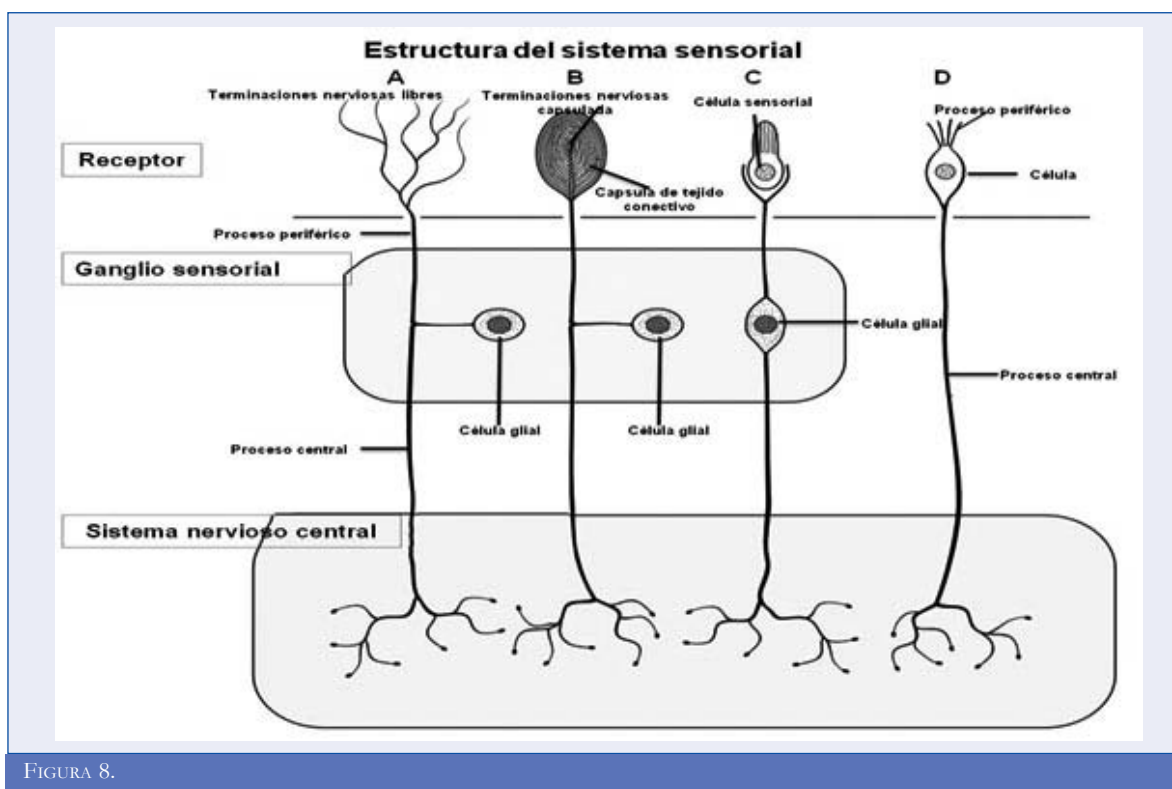


FIGURA 8.

ESTRUCTURA DE LA NEURONAS SENSORIAL PRIMARIA, SE APRECIA CADA UNO DE SUS RECEPTORES (MODIFICADO DE [HTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/SENSORY_RECEPTOR](http://en.wikipedia.org/wiki/Sensory_Receptor)).

la NK-1 se vuelve a expresar en la superficie celular (38). Los receptores NK1 están en el hipotálamo, la amígdala y la sustancia gris periacueductal (39). También se encuentra en estrecha correlación con la serotonina (5HT) y con las neuronas que contienen noradrenalina que son blancos terapéuticos como antidepresivos (40). El promotor de sustancia P contiene regiones sensibles a AMPc, AP-1, AP-4, CEBPB y el elemento de crecimiento epidérmico relacionado con el factor de transducción de señales mediadas por las citocinas (41). La sustancia P, tiene una acción despolarizante intensa en las células sensoriales, en las motoneuronas y en las células de aferencias; también se encuentra en las células pre ganglionares simpáticas. El efecto despolarizante ganglionar a dosis bajas, es responsable de los potenciales post sinápticos lentos no colinérgicos (PEPs), que se dan cuando se estimulan las fibras pre ganglionares; su función principal la ejerce como neurotransmisor excitador sensorial primario en la médula espinal y en los ganglios simpáticos y el control pre-sináptico se debe fundamentalmente a los receptores GABAérgicos (Figura 9). La sustancia P coexiste con el neurotransmisor glutamato de las fibras aferentes primarias que responden a la estimulación dolorosa (42). Las otras acciones de la sustancia P son: trastornos del estado de ánimo, ansiedad, estrés, neurogénesis, náuseas, vómitos, nocicepción y la inflamación neurogénica (se libera a estos tejidos) (43). Existen diferentes vías eméticas y la sustancia P/NK1R parece estar en la vía final común para regular el vómito (44). El "aprepitant" es un antagonista de la sustancia P, disponible en el mercado para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. La sustancia P aumenta la actividad del glutamato (NMDA) en el sistema nervioso central y está asociada con el edema cerebral y con déficit funcional después de trauma craneal (45,46). La sustancia P, es inhibida por la morfina y los péptidos endógenos. Existen pruebas de la evidente interacción de las neuronas que contienen sustancia P con los sistemas dopaminérgicos y de la coexistencia de ésta con la TRH. Cuando no hay sustancia P no se siente dolor con los estímulos agudos en la piel (47). Cuando la sustancia P está genéticamente alterada, hay descenso de las respuestas a los estímulos dolorosos, como sucede con la respuesta a la capsaicina (42).

Receptores ASIC3

Los canales iónicos ASICs se abren cuando el pH extracelular se torna ácido, en especial por ácido láctico (47,48), pertenecen a la superfamilia de canales iónicos de tipo sodio epitelial/degerin (49,50).

Los miembros de esta familia son selectivos para el sodio y son inhibidos por la amilorida, un medicamento diurético y tienen dos regiones que atraviesan la membrana intracelular con N- y C-terminal y un gran lazo extracelular con múltiples subunidades que se ensamblan para formar un canal iónico. Hay tres genes conocidos ASIC que pueden formar canales iónicos de sodio y dos variantes. La ASIC1 se expresa en una gran cantidad de neuronas del ganglio de la raíz dorsal, y casi todos los ASICs son receptores específicos nociceptivos mecano sensorial y con terminaciones no nerviosas (51, 52), el ASIC 3 se observa en terminaciones de Merkel, corpúsculos de Meissner y terminaciones finales lanceoladas en el folículo piloso (53). El músculo cardíaco y el músculo estriado, cuando entran en acidosis láctica, estimulan a los receptores ASIC3 para generar dolor, a través de dos funciones: dolor isquémico en el corazón y el músculo y contribución con la mecanosensibilidad al tacto. Cerca del 40% de las neuronas del ganglio de raíz dorsal reaccionan ante anticuerpos anti ASIC3, varían de diámetro y expresan diferentes receptores del factor de crecimiento: 78% expresa Trk, factor de crecimiento TE3.

Las receptores ASIC se encuentran en mayor concentración en los músculos que en la piel y coexpresan al CGRP (péptido vasodilatador), y se encuentran en el músculo arterial, los vasos sanguíneos que controlan la resistencia vascular, en TrkC+/+; los cuerpos celulares ASIC3 son uniformemente grandes y están ausentes en el núcleo mesencefálico del trigémino. Las arterias de mayor calibre expresan receptores a la histamina 3, que está implicada en la mecánica de presión a la nocicepción intensa y a la alodinia (54). Los ASIC3 no sólo están restringidos a neuronas sensoriales sino que se encuentran en algunos no nociceptores; la coexpresión de ASIC3 y CGRP, en las neuronas sensoriales que inervan los vasos sanguíneos; hace que estos músculos respondan a un estado metabólico ácido y provocan dolor ante la hipoxia como en el músculo cardíaco, por ello se llaman metaboreceptores (55).

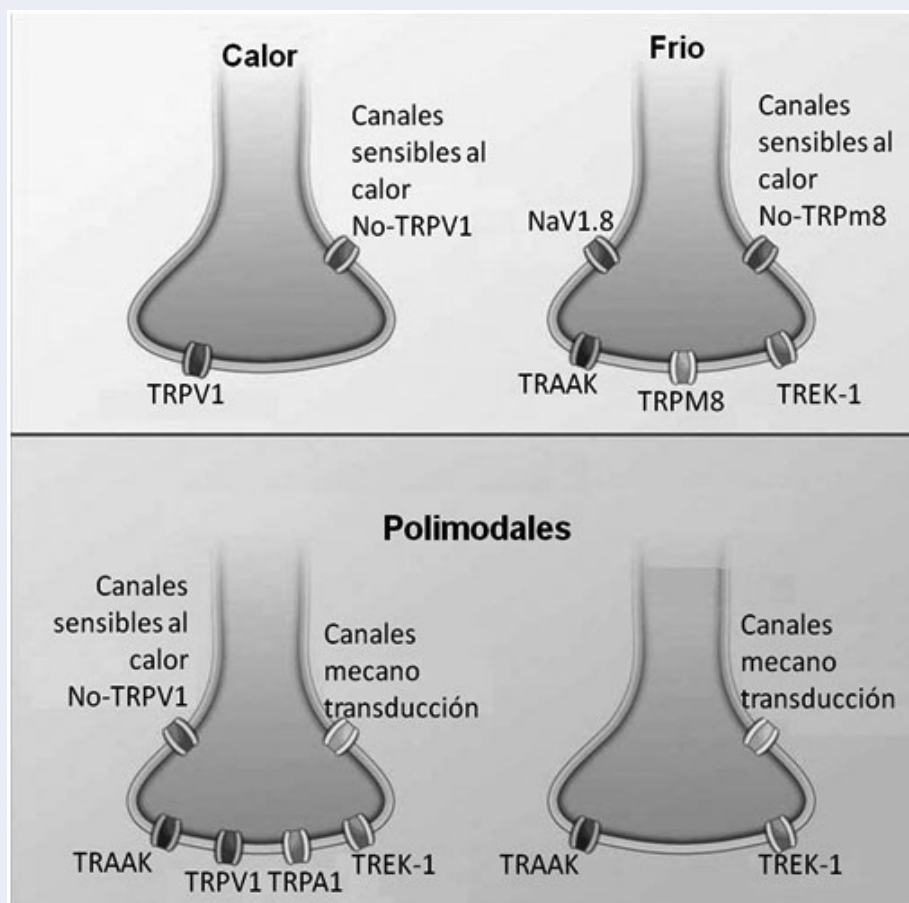


FIGURA 9.

LOS RECEPTORES TRPV1 SE ENCUENTRAN PRINCIPALMENTE EN LAS NEURONAS NOCICEPTIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO, PERO IGUALMENTE SE PUEDEN ENCONTRAR EN OTROS TEJIDOS, INCLUSO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. EL TRPV1 ESTÁ INVOLUCRADO EN LA TRANSMISIÓN Y MODULACIÓN DEL DOLOR (NOCICEPCIÓN) Y EN LA INTEGRACIÓN DE LOS DIVERSOS ESTÍMULOS DOLOROSOS. MODIFICADO DE CUI M, HONORE P, ZHONG C, GAUVIN D, MIKUSA J, HERNANDEZ G, ET.AL. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists". *J. Neurosci.* 2006; 26: 9385–9393. HUANG SM, BISOGNO T, TREVISANI M, AL-HAYANI A, DE PETROCELLIS L, FEZZA F ET.AL. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99: 8400–8405.

Receptores acoplados a la proteína G

Son receptores transmembrana sensibles a la acidez, cuando el Ph alcanza un rango entre 6,4 y 6,8, se expresan en los siguientes grupos G2A, GRP4, OGR1 y TDAG8 (56). El papel funcional de la sensibilidad a pH bajo se ha estudiado a varios tejidos, donde las células responden a las condiciones de pH bajo óseo y de procesos inflamatorios, son de clase A y tienen alrededor de 15 subfamilias; se ubican en las neuronas de pequeño calibre, y son responsables de la nocicepción en la que se destaca el efecto ácido que induce la sensación dolorosa

(57). Los canales iónicos son sensibles a protones, los receptores potenciales transitorio/subtipos receptores vaniloides 1, y la detección de canales iónicos detectores de ácido; los tres están involucrados en la génesis del dolor en la acidosis.

Canales de sodio voltaje dependientes

El concepto de canal iónico fue propuesto cerca de la década de los cincuenta por Hodgkin y Huxley en estudios realizados sobre la naturaleza del impulso nervioso en el axón gigante del calamar y a partir de

entonces y en los últimos 50 años, se ha incrementado enormemente el conocimiento molecular de los canales iónicos. Los canales de sodio dependientes de voltaje son responsables de la generación de potenciales de acción en el sistema nervioso (58).

Los canales iónicos son elementos fundamentales en los procesos de señalización neuronal y transmisión sináptica. Son estructuras de membrana formadas por un grupo de proteínas que contienen un poro central acuoso, el cual permite el intercambio iónico entre la célula y el medio interno. Poseen tres funciones importantes: conducir iones, reconocer y seleccionar iones y se abren o cierran en respuesta a señales eléctricas, mecánicas o químicas. El flujo iónico es la fuente de corriente eléctrica que regula el potencial de membrana, siendo la base de la excitabilidad eléctrica (57).

Cuando el canal se identificó por primera vez, se creía que se limitaba al sistema nervioso periférico, en particular a las neuronas sensoriales de pequeño diámetro. Posteriormente se confirmó que la expresión de este canal en las neuronas sensoriales se limita en gran medida a las neuronas nociceptivos A δ y C.

Los canales de sodio voltaje dependiente conducen el influjo del ion sodio y controlan la generación del potencial de acción. Cuando hay lesión en las fibras nerviosas, hay un incremento de la expresión génica, en condiciones persistentes de dolor inflamatorio. La inducción a través de neurotrofinas y de la liberación de citocinas que modulan la expresión de los canales de sodio y por ende, el dolor que se genera. A través de los bloqueadores se ha logrado reconocer una variedad de síndromes dolorosos neuropáticos, en la cual participan no sólo los canales de sodio en el pie terminal de la fibra nerviosa sino en el GRD. Para que se genere el dolor por compromiso de las fibras pequeñas deben darse cambios en la expresión y función de los receptores, enzimas y canales iónicos voltaje-dependientes en nervios periféricos y neuronas del ganglio de la raíz dorsal; estas neuronas del GRD expresan varios tipos de canales/receptores de iones. Los canales tienen al menos tres funciones: transducción (ejemplo canales de iones, canales iónicos ácido sensibles, receptores sensibles al ATP que se expresan en la terminal periférica de la neurona del GRD transmitiendo estímulos nocivos a través de impulsos nerviosos), conducción (ejemplo, canales de sodio y potasio que están involucrados en

la propagación de potenciales de acción), y modulación de la transmisión sináptica (ejemplo, canales de calcio voltaje dependientes y receptores de glutamato que se expresan en la terminal pre sináptica de las aferencias primarias en el asta dorsal, que regulan la liberación de neurotransmisores) (58).

Al menos 20 genes codifican cada una de las nueve subunidades alfa de los canales de sodio, los genes que codifican a la subunidad α de los canales de sodio Nav1.1, Nav1.2, Nav 1.3, y Nav 1.7 se sitúan en el cromosoma 2, compartiendo similitudes en la secuencia, características biofísicas, la capacidad de ser bloqueados por concentraciones nanomolares de tetrodotoxina, y una amplia expresión en las neuronas. Un segundo grupo de genes que codifican la subunidad alfa de los canales Nav 1.5, Nav 1.8 y Nav1.9 se encuentra en el cromosoma 3p21-24 y son tetrodotoxina resistentes (58). En cuanto a las otras dos isoformas, el canal Nav1.4 es codificado por el cromosoma 11 y el Nav1.6 por el cromosoma 15 y son tetrodotoxina sensibles en concentraciones nanomolares.

Un décimo canal de sodio, Nax, cuyo gen se encuentra cerca de los canales de sodio codificados por el cromosoma 2 (59), sus diferencias claves en las regiones funcionalmente importantes del sensor de voltaje y la puerta de inactivación sugiere que puede no funcionar como un canal de sodio dependiente de voltaje (58). La localización cromosomal de la subunidad α 1 se encuentra en 19q13, mientras que las subunidades alfa 2 y alfa 3 se encuentran situadas en 11q22-23 (58).

En los procesos inflamatorios se produce una sensibilización de los principales nociceptores, lo que resulta en descargas espontáneas y disminución del umbral de activación, manifestándose como dolor espontáneo e hiperalgesia (60). Los productos neuroquímicos liberados durante la inflamación (prostaglandina E2, adenosina, serotonina y factor de crecimiento nervioso), aumentan la expresión o actividad de los canales Nav1.7 y Nav1.8 principalmente. Los canales Nav1.3 normalmente están ausentes o se expresan en muy bajos niveles en el sistema nervioso periférico del adulto, pero en ciertas situaciones como en la lesión axonal u otras formas de daño en los nervios como la diabetes, se sobreexpresan de los canales Nav1.3 en las neuronas sensitivas periféricas y son activados inmediatamente,

produciendo una despolarización persistente con estímulos por debajo del umbral de excitación, lo que se asocia a disminución de la expresión de los canales Nav1.8 y Nav1.9 (61). Al igual que en el daño axonal, en el dolor central después de lesión medular, se produce una sobre expresión de los canales Nav1.3 en las neuronas del asta dorsal y del núcleo posterolateral ventral del tálamo, con aumento de la excitabilidad y de la tasa de descargas de ambas vías espinotalámicas (Figura 10) (57).

Dolor neuropático y canales de sodio voltaje dependiente

Está claro que los canales Nav1,7 juegan un papel crucial en la transmisión del estímulo doloroso, pero los datos actuales muestran que los canales de sodio tetradotoxina (TTX) resistentes (Nav1.8, Nav1.9) también están implicados en este fenómeno.

Normalmente las neuronas del GRD expresan una compleja gama de los canales de sodio, y es inusual que se expresen al tiempo canales de sodio TTX sensibles y resistentes (62).

La población de las neuronas de diámetro grueso del GRD que contienen, principalmente neuronas mecanoreceptoras de bajo umbral, expresan, en su mayoría, las isoformas que son TTX sensibles y tienen cinética rápida (63,64).

La población de neuronas de fibras pequeñas del GRD, contienen principalmente neuronas nociceptivas, expresan una mezcla de canal con dos isoformas TTX sensibles de cinética rápida y TTX resistente de cinética lenta. El dolor crónico es uno de los principales síntomas de las neuropatías periféricas inducidas por el SIDA, la quimioterapia, la diabetes, o por un trauma físico directo a los nervios. Tal dolor neuropático es a menudo muy debilitante y

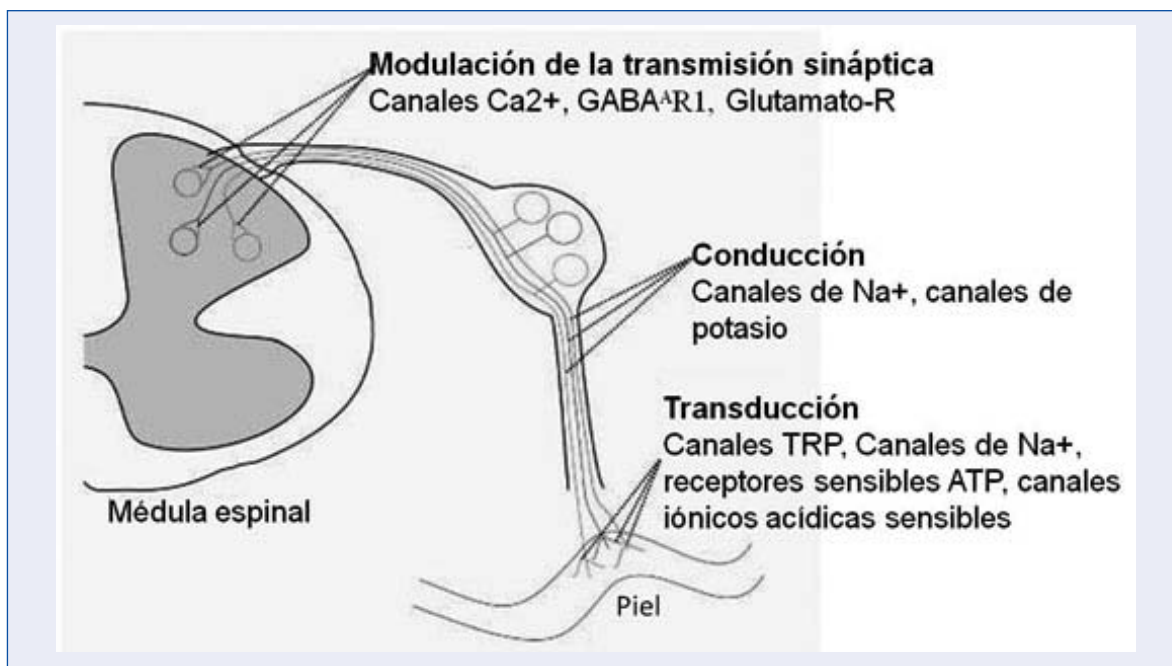


FIGURA 10.

COMPROMISO DE LAS CÉLULAS DE LOS GRD Y LOS RECEPTORES EN LA INDUCCIÓN Y MODULACIÓN DEL DOLOR. UNA VARIEDAD DE CANALES Y RECEPTORES DEL GRD, ESTÁN INVOLUCRADOS EN LA TRANSDUCCIÓN DE ESTÍMULOS NOCIVOS EN IMPULSOS ELÉCTRICOS EN LAS TERMINALES PERIFÉRICAS DE LAS NEURONAS DEL GRD (ASÍ POR EJEMPLO, LOS CANALES TRP –TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL-, LOS CANALES DE SODIO VOLTAGE DEPENDIENTE, LOS RECEPTORES ATP SENSIBLES, LOS CANALES IÓNICOS DE DETECCIÓN ÁCIDICAS). EN LA CONDUCCIÓN DE LOS POTENCIALES DE ACCIÓN A LO LARGO DE LOS AXONES (CANALES VOLTAGE SENSIBLE DE SODIO Y CANALES DE POTASIO) Y EN LA MODULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE NEUROTRANSMISORES EN LAS TERMINALES PRIMARIAS PRE SINÁPTICAS DE LAS AFERENCIAS DEL CUERNO DORSAL (EJEMPLO: CANALES DE CALCIO VOLTAGE DEPENDIENTE (Ca²⁺), LOS RECEPTORES GABA Y LOS RECEPTORES DE GLUTAMATO. MODIFICADO DE WANG W, GU J, LI Y,TAO Y-X. Are voltage-gated sodium channels on the dorsal root ganglion involved in the development of neuropathic pain?. *Mol Pain*. 2011; 7: 16

resistente a la intervención terapéutica. Los modelos animales de dolor neuropático han sugerido que una característica importante en el mantenimiento de la neuropatía es un estado anormal, de persistencia de la hiperexcitabilidad de las neuronas sensoriales aferentes en el nervio periférico después de estímulos lesivos. Un hallazgo clínico común es que los bloqueadores de los canales de sodio de amplio espectro, representados por los anestésicos locales como la lidocaína, pueden suprimir el dolor neuropático (57).

La contribución relativa de cada uno de los subtipos de los canales de sodio en el dolor neuropático no está clara. Sin embargo, las propiedades biofísicas de los canales de sodio TTX-R, NaV1.8, lo convierten en un probable candidato para el mantenimiento de las sostenidas y repetitivas descargas de las neuronas periféricas siguientes a la lesión. Es importante destacar que la expresión de Na V1.8 se limita a la periferia en las neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal (GRD), sugiriendo que un bloqueo de este canal podría permitir el alivio de dolor neuropático con efectos secundarios mínimos. Sin embargo, esta posibilidad no puede ser comprobada farmacológicamente dado que los bloqueadores de los canales de sodio disponibles en la actualidad no distinguen entre los subtipos de los canales de sodio (65, 66).

Otro tipo de TTX resistente, expresado principalmente en las neuronas nociceptivas del GRD, la isoforma Nav 1.9, tiene un umbral relativamente bajo para la activación, de manera que el canal puede estar activo en el potencial de membrana de reposo y además tiene una tasa de activación extremadamente lenta, lo que sugiere que contribuye poco a la propagación del potencial de acción. El canal también tiene una inactivación extremadamente lenta, resultando en una corriente persistente que puede contribuir a la generación de la descarga (63).

Agradecimientos: Al psicólogo Alfio Gallo Espinosa, por su permanente apoyo en el proceso de corrección de estilo y a la periodista Vilma Cepeda en el proceso de redacción de este trabajo.

REFERENCIAS

1. QUINN H. Size of human lower thoracic and lumbosacral nerve roots. *Anesthesiology*. 1996;85:37-42.
2. DEVOR M. Unexplained peculiarities of the dorsal root ganglion. *Pain*. 1999;82 (suppl 1): S27-S35.
3. PETERS CM, JIMÉNEZ-ANDRADE JM, JONÁS BM, ET AL. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp Neurol*. 2007;203:42-54.
4. QUINN H. Labat Lecture: The Primary Sensory Neuron: Where It Is, What It Does, and Why It Matters. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2010; 35:306-311.
5. WOOLF CJ, MA Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors, *Neuron* 2007; 55: 353–64.
6. BIBEL M, BARDE YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes & Dev*. 2000; 14: 2919-2937.
7. ARÉVALO JC, WU SH. Neurotrophin signaling: many exciting surprises. *Cell. Mol Life Sci* 2006; 63: 1523–1537.
8. HEMPSTEAD BL. Dissecting the diverse actions of pro- and mature neurotrophins. *Curr Alzheimer Res*. 2006; 3: 19–24.
9. REICHARDT LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond, Biol Sci* 2006; 361: 1545–1564.
10. ALLEN SJ, DAWBARN D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci* 2006. 110: 175–191.
11. GORDON PR. Conos de Crecimiento Neuronal, Cambridge University Press, Cambridge. 2005. http://wn.com/growth_cone
12. VIRCHOW R. Über das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den tierischen Geweben. *Virchows Arch Pathol Anat* 1854; 6: 562–572.
13. BLACK JA, SONTHEIMER H, WAXMAN SG. In The Axon, S Waxman, J Kocsis and P Stys, eds. Oxford University Press, New York, 1995: 116–143.
14. LAMBERT S, DAVIS JQ, BENNETT V. Morphogenesis of the node of Ranvier: co-clusters of ankyrin and ankyrin-binding integral proteins define early developmental intermediates. *Journal of Neuroscience* 1997; 17: 7025–7036.
15. EINHEBER S, BHAT MA, SALZER JL. Disrupted Axo-Glial Junctions Result in Accumulation of Abnormal Mitochondria at Nodes of Ranvier” *Neuron Glia Biology* 2006; 2: 165–174.
16. VOAS MG, DA LYON, NAYLOR, N ARANA, RASBAND MN, TALBOT WS. α II-Spectrin Is Essential for Assembly of the Nodes of Ranvier in Myelinated Axons. *Current Biology*. 2007; 17: 562-568.

17. **FRY, C.** Fisiología de la célula I^o. Cirugía (Oxford). 2007. 25: 425-429.
18. **SALZER JL.** Clustering sodium channels at the node of Ranvier: close encounters of the axon-glia kind. *Neuron* 1997; 18: 843-846.
19. **SHERRINGTON C.** The Integrative Action of the Nervous System. Oxford: Oxford University Press; 1906: 148-180.
20. **JESSELL TM, KANDEL ER, SCHWARTZ JH.** Principles of neural science, Norwalk, CT: Appleton & Lange. 1991:472-479.
21. **BREEDLOVE, S.M., ROSENZWEIG, M.R., & WATSON, N.V.** Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, Cognitive, and Clinical Neuroscience (Fifth Edition) by S. Mark Breedlove, Mark R. Rosenzweig. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc. 2007: 556-557.
22. **HUCHO T, LEVINE JD.** Signaling pathways in sensitization: Toward nociceptor cell biology. *Neuron* 2007; 55: 365-376.
23. **CATERINA MJ, SCHUMACHER MA, TOMINAGA M, ROSEN TA, LEVINE JD, JULIUS D.** The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway". *Nature* 1997; 389: 816-824.
24. **XUE Q, YU Y, TRILK SL, JONG BE, SCHUMACHER MA.** The genomic organization of the gene encoding the vanilloid receptor: evidence for multiple splice variants". *Genomics* 2001; 76: 14-20.
25. **CLAPHAM DE, JULIUS D, MONTELL C, SCHULTZ G.** International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels". *Rev Pharmacol* 2005; 57: 427-450.
26. **WEI ET, SEID DA.** AG-3-5: chemical producing sensations of cold". *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 110-112.
27. **CLIFFORD J, WOOLFAND QIUFU MA.** Nociceptors—Noxious Stimulus. *Neuron* 55, August 2, 2007; neuron.2007.07.016
28. **BAUTISTA DM, SIEMENS J, GLAZER JM, TSURUDA PR, BASBAUM AI, STUCKY CL, JORDT SE, JULIUS D.** The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold." *Nature*, 2007 448 (7150): 204-208. doi:10.1038/nature05910. PMID 17538622
29. **WASNER G, SCHATTSCHNEIDER J, BINDER A, BARON R.** Topical menthol—a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain: a journal of neurology*, 2004 127 (Pt 5): 1159-71. HTIP//: doi:10.1093/brain/awh134. PMID 14985268
30. **MUKERJI G, YIANGOU Y, CORCORAN SL, SELMER IS, SMITH GD, BENHAM CD, ET.AL.** Cool and menthol receptor TRPM8 in human urinary bladder disorders and clinical correlations". *BMC urology* 2006; 6. doi:10.1186/1471-2490-6-6. PMC 1420318. PMID 16519806. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=1420318>
31. **LASHINGER ES, STEIGINGA MS, HIEBLE JP, LEON LA, GARDNER SD, NAGILLA R, ET.AL.** AMTB, a TRPM8 channel blocker: evidence in rats for activity in overactive bladder and painful bladder syndrome". *American journal of physiology. Renal physiology*, 2008 295 (3): F803-10. doi:10.1152/ajprenal.90269.2008. PMID 18562636
32. **CUI M, HONORE P, ZHONG C, GAUVIN D, MIKUSA J, HERNANDEZ G, ET.AL.** TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists". *J. Neurosci.* 2006; 26: 9385-9393.
33. **HUANG SM, BISOGNO T, TREVISANI M, AL-HAYANI A, DE PETROCELLIS L, FEZZA F. ET.AL.** An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002; 99: 8400-8405.
34. **FIELDS HL, ROWBOTHAM M, BARON R.** Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998 5: 209-227.
35. **V EULER US, GADDUM JH.** An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *The Journal of Physiology* 1931; 72: 74-87.
36. **DATAR P, SRIVASTAVA S, COUTINHO E, GOVIL G ET.AL.** Substance P: structure, function, and therapeutics. *Current topics in medicinal chemistry* 2004; 4: 75-103.
37. **GERARD NP, GARRAWAY LA, EDDY RL JR, SHOWS TB, IJIMA H, PAQUET JL. ET .AL.** Human substance P receptor (NK-1): organization of the gene, chromosome localization, and functional expression of cDNA clones. *Biochemistry.* 1991; 30: 10640-10646.
38. **GRADY EF, GARLAND AM, GAMP PD, LOVETT M, PAYAN DG, BUNNETT NW.** Delineation of the endocytic pathway of substance P and its seven-transmembrane domain NK1 receptor. *Molecular Biology of the Cell* 1995; 6: 509-524.
39. **YIP J, CHAHL LA.** Localization of NK1 and NK3 receptors in guinea-pig brain". *Regulatory peptides* 2001; 98: 55-62.
40. **GOBBI G, CASSANO T, RADJA F, MORGESE MG, CUOMO V, SANTARELLI L, ET AL.** Neurokinin 1 receptor antagonism requires norepinephrine to increase serotonin function. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2007; 17: 328-338.
41. **RAMESHWAR P.** Substance P: a regulatory neuropeptide for hematopoiesis and immune functions. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1997; 85: 129-133.

42. DE FELIPE C, HERRERO JF, O'BRIEN JA, PALMER JA, DOYLE CA, SMITH AJ, ET.AL. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998; 392: 394–397.
43. ZUBRZYCKA M, JANECKA A. Substance P: transmitter of nociception (Minireview)". *Endocrine regulations* 2000; 34:195–201.
44. HORNBY PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *The American Journal of Medicine* 2001; 111 (Suppl 8A): 106S–112S.
45. DONKIN JJ, NIMMO AJ, CERNAK I, BLUMBERGS PC, VINK R. Substance P is associated with the development of brain edema and functional deficits after traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 1388–1398.
46. PARK TJ, COMER C, CAROL A, LU Y, HONG HS, RICE FL. Somatosensory organization and behavior in naked mole-rats: II. Peripheral structures, innervation, and selective lack of neuropeptides associated with thermoregulation and pain". *J Comp Neurol* 2003; 465: 104–120.
47. KRISHTAL O. The ASICs: signaling molecules? Modulators? *Trends Neurosci.* 2003; 26:477–483.
48. WALDMANN R. Proton-gated cation channels-neuronal acid sensors in the central and peripheral nervous system. *Adv Exp Med Biol* 2001; 502:293–304.
49. BIANCHI L, DRISCOLL M. Protons at the gate: DEG/ENaC ion channels help us feel and remember. *Neuron* 2002; 34:337–340.
50. KELLENBERGER S, SCHILD L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 2002; 82:735–767.
51. GARCIA-ANOVEROS J, SAMAD TA, ZUVELA-JELASKA L, WOOLF CJ, COREY DP. Transport and localization of the DEG/ENaC ion channel BNC1alpha to peripheral mechanosensory terminals of dorsal root ganglia neurons. *J Neurosci* 2001; 21:2678–2686.
52. PRICE MP, LEWIN GR, MCILWRATH SL, CHENG C, XIE J, HEPPENSTALL PA. ET AL. The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Nature* 2000; 407:1007–1011.
53. UGAWA S, UEDA T, ISHIDA Y, NISHIGAKI M, SHIBATA Y, SHIMADA S. Amiloride-blockable acid-sensing ion channels are leading acid sensors expressed in human nociceptors. *J Clin Invest* 2002; 110:1185–1190.
54. CANNON KE, NALWALK JW, STADEL R, GE P, LAWSON D, SILOS-SANTIAGO I. ET AL. Activation of spinal histamine H3 receptors inhibits mechanical nociception. *Eur J Pharmacol* 2003; 470:139–147.
55. MOLLIVER D C; IMMKE DC, FIERRO L, MICHEL PARÉ, FRANK L RICE FL, MCCLESKEY E. ASIC3, an acid-sensing ion channel, is expressed in metaboreceptive sensory neurons. *Molecular Pain* 2005; 1:35 doi:10.1186/1744-8069-1-35
56. SEUWEN K, LUDWIG MG, WOLF RM. Receptors for protons or lipid messengers or both?" *J Recept Signal Transduct Res* 2006; 26: 599–610.
57. HUANG CW, TZENG JN, CHEN YJ, TSAI WF, CHEN CC, SUN WH. Nociceptors of dorsal root ganglion express proton-sensing G-protein-coupled receptors, *Mol Cell Neurosci* 2007; 36: 195–210.
58. WANG W, GU J, LI Y, AND TAO Y-X. Are voltage-gated sodium channels on the dorsal root ganglion involved in the development of neuropathic pain? *Mol Pain* 2011; 7: 16.
59. DAZA BARRIGA JS, PERTUZ DL. Canales de sodio voltaje dependientes y su participación en el estímulo nociceptivo. Dolor. Revista Oficial de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. 2009; 4, 83-104.
60. YU FH, CATTERALL WA. Overview of The Voltage-Gated Sodium Channel Family. *Genome Biology* 2003; 4: 207.1-207.7.
61. SAWYNOK J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 1-20.
62. BENARROCH EE. Sodium Channels and Pain. *Neurology* 2007; 68: 233-236.
63. WAXMAN SG, HAINS BC. Fire and Phantoms after Spinal Cord Injury: Na- Channels and Central Pain. *Trends Neurosci* 2006; 29: 207-221.
64. RUSH AM, CUMMINS TR. Multiple Sodium Channels and their Roles in Electrogenesis within Dorsal Root Ganglion Neurons. *J Physiol* 2007; 579:1-14
65. AMIR R, ARGOFF CE. The Role of Sodium Channels in Chronic Inflammatory and Neuropathic Pain. *The Journal of Pain* 2006; 7 (Suppl 3): S1-S2.
66. LAI J, GOLD MS, KIM CS, ET AL. Inhibition of Neuropathic Pain by Decreased Expression of the Tetrodotoxin-Resistant Sodium Channel, Nav1.8. *Pain* 2002; 95: 143-152.