

## Canales de sodio y dolor

E. E. Benarroch, MD

---

Los canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ) dependientes de voltaje desempeñan un papel fundamental en la excitación de la membrana neuronal. Estos canales también tienen un papel crítico en el desarrollo y mantenimiento de varios síndromes dolorosos, como dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor central asociado a lesión de la médula espinal<sup>1-4</sup>. La comprensión creciente de la organización molecular, función y regulación de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje<sup>5,6</sup>, la plasticidad de su expresión después de una lesión<sup>4,7</sup> y las consecuencias clínicas de las mutaciones<sup>8-12</sup> arrojan luz sobre el importante papel de estos canales en la fisiopatología del dolor y justifican el desarrollo de una farmacoterapia específica para distintos subtipos de canales.

**Estructura, diversidad, distribución y función de los canales iónicos.** El flujo de  $\text{Na}^+$  a través de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje provoca la despolarización de la membrana, que es responsable de la generación y conducción del potencial de acción en los axones y de la activación de los canales presinápticos de  $\text{Ca}^{2+}$  para la exocitosis. Los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje también modulan el potencial de membrana en reposo y las oscilaciones subumbral de dicho potencial, que determinan la excitabilidad de la neurona y su axón.

El canal típico de  $\text{Na}^+$  controlado por voltaje se abre (activa) con la despolarización de la membrana y luego se cierra (desactiva), ya sea de forma rápida con la repolarización o de forma más lenta con la despolarización sostenida. La desactivación rápida es el mecanismo primario de la repolarización en los nodos de Ranvier, mientras que la desactivación lenta regula la excitabilidad y modula las salvas de potenciales de acción de las neuronas y los axones. La desactivación de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje puede verse afectada por toxinas, anestésicos locales o mutaciones puntuales que afectan a residuos de aminoácidos en la molécula del canal<sup>6</sup>.

Los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje están compuestos por una subunidad alfa que consta de cuatro dominios homólogos (DI-DIV) y una subunidad beta auxiliar<sup>5,6</sup> (figura 1). Secuencias específicas de aminoácidos de la subunidad alfa forman el sensor de voltaje, la pared del poro del canal iónico, la compuerta de desactivación, los puntos de fijación para anestésicos locales y toxinas y los puntos de fosforilación modula-

dora para varias cinasas. Las subunidades beta modulan la entrada al canal, la desactivación y la localización celular, incluidos la translocación y el agrupamiento en distintos dominios de las neuronas.

Existe una gran diversidad de canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje<sup>5</sup>. Las subunidades alfa pertenecen a una sola familia,  $\text{Na}_v$ , y distintos subtipos de subunidad alfa determinan diferencias en los canales en cuanto a umbral, cinética de activación, desactivación y recuperación de la desactivación, y sensibilidad al bloqueo por tetrodotoxina (TTX) (tabla 1). Por ejemplo, las neuronas nociceptivas de pequeño diámetro del ganglio espinal (GE) expresan un repertorio de canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje fisiológica y farmacológicamente diferentes que son desactivados por estímulos que desencadenan dolor. En estas neuronas, al igual que en muchas otras, los canales  $\text{Na}_v1.1$ ,  $\text{Na}_v1.6$  y  $\text{Na}_v1.7$  generan corrientes transitorias sensibles a TTX, mientras que los canales  $\text{Na}_v1.8$  y  $\text{Na}_v1.9$ , que se expresan exclusivamente en neuronas GE nociceptivas, generan corrientes resistentes a TTX<sup>2,3,5</sup>. Los canales  $\text{Na}_v1.8$  contribuyen a la mayor parte de la corriente transitoria de  $\text{Na}^+$  que subyace a la fase de despolarización del potencial de acción en neuronas pequeñas del GE, mientras que los canales  $\text{Na}_v1.9$  contribuyen a una despolarización persistente en respuesta a estímulos subumbral. Los canales  $\text{Na}_v1.3$  están normalmente ausentes, o se expresan en niveles muy bajos, en las neuronas pequeñas del GE en el adulto<sup>5</sup>.

**Canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje y dolor.** Los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje desempeñan un papel importante en los mecanismos periféricos del dolor, incluyendo la hiperalgesia inflamatoria, el dolor neuropático secundario a lesión axonal y la eritromelalgia, así como en el dolor central secundario a lesión medular<sup>1-4,7</sup>.

**Dolor inflamatorio.** La inflamación desencadena una sensibilización del nociceptor primario, lo que da lugar a la descarga espontánea y una reducción del umbral de activación, que se manifiestan en forma de dolor e hiperalgesia espontáneos. Varias señales neuroquímicas emitidas durante la inflamación, como la prostaglandina  $E_2$ , la adenosina, la serotonina y el factor de crecimiento nervioso (NGF), aumentan la expresión o actividad de los canales  $\text{Na}_v1.7$  y  $\text{Na}_v1.8$ <sup>2,8</sup>. La importancia de estos canales en el dolor inflamato-

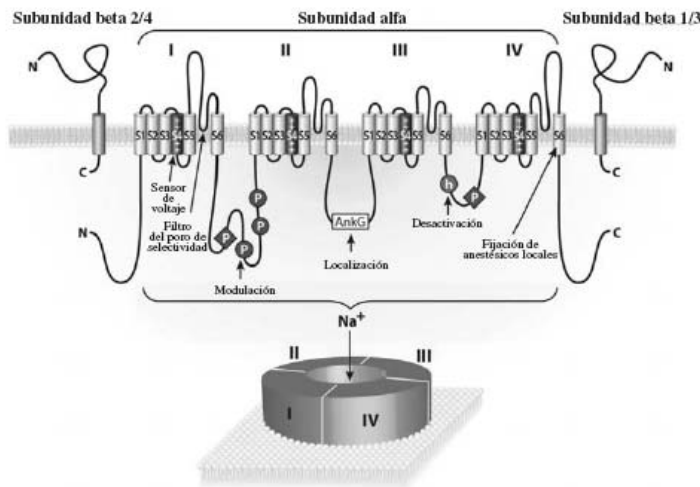


Figura 1. Estructura primaria de las subunidades alfa y beta de los canales de sodio dependientes de voltaje. La subunidad alfa está compuesta por cuatro dominios homólogos (DI-DIV), cada uno de ellos con seis segmentos transmembrana de tipo hélice alfa (S1-S6). El segmento S4 de cada dominio contiene residuos de aminoácidos con carga positiva y forma parte del sensor de voltaje. El conector que une S5 y S6 forma la boca externa del poro del canal y el filtro de selectividad. El conector citoplasmático entre DIII y DIV contiene una secuencia reiterativa hidrofóbica crítica que actúa como «puerta» (h) y es responsable de la desactivación rápida. La desactivación lenta depende de residuos localizados en el revestimiento del poro externo del canal. La subunidad alfa contiene varias regiones

que actúan como receptores de neurotoxinas (no se muestran). Los residuos de aminoácidos en el segmento S6 de DI, DIII y DIV, en la cavidad interna del poro del canal, conforman el punto de unión de anestésicos locales y fármacos antiépilépticos y antiaritmicos relacionados, como lidocaína, mexiletina, carbamazepina y fenitoína. El bloqueo de los canales de sodio por parte de estos fármacos es relativamente débil con el potencial de reposo, pero fuerte si se despolariza la membrana (bloqueo «dependiente del uso»). Una secuencia conservada de aminoácidos en el asa intracelular que une DII y DIII fija ankirina G (AnkG) y es crítica para dirigir los canales hacia dominios específicos de la célula. La gran asa intracelular entre DI y DIII contiene varios puntos de fosforilación moduladora (P) por parte de las protequinasas A y C. El dominio carboxiterminal se asocia a la subunidad beta y a otras proteínas adaptadoras y citoesqueléticas. Las subunidades beta auxiliares son proteínas con un solo dominio transmembrana, un dominio aminoterminal extracelular largo y fuertemente glucosilado que tiene una estructura de tipo inmunoglobulínico con homología con moléculas de adhesión celular, y una cola C-terminal intracelular corta. Estas subunidades regulan la dirección y cinética del canal.

Modificado, con permiso, de la referencia 5.

rio está respaldada por estudios en ratones mutantes que carecen de expresión de cualquiera de estos canales. También hay evidencia de que los canales  $Na_v1.9$  pueden contribuir igualmente al dolor inflamatorio<sup>15</sup>.

**Lesión axonal.** La desregulación de la expresión de los canales  $Na_v1.3$  puede contribuir a una excitabilidad neuronal excesiva en diferentes niveles de las vías nociceptivas y subyacer al dolor secundario a lesión axonal periférica o lesión de la médula espinal (LME)<sup>4,7</sup>. Los canales  $Na_v1.3$  están normalmente ausentes, o se expresan en niveles muy bajos, en el sistema nervioso periférico adulto. La axonotmesis u otras formas de lesión nerviosa dan lugar a una regulación al alza de la expresión de los canales  $Na_v1.3$  en las neuronas sensitivas periféricas, lo que se asocia generalmente a una regulación a la baja de los canales  $Na_v1.8$  y  $Na_v1.9$ <sup>7</sup>. Las corrientes  $Na_v1.3$  se recuperan rápidamente de la desactivación y producen una despolarización persistente en respuesta a estímulos subumbral, incrementando así la excitabilidad celular y la capacidad para mantener una alta frecuencia de disparo.

**Eritromelalgia primaria familiar.** El descubrimiento de una mutación en el gen *SCN9A* que codifica la subunidad  $Na_v1.7$  en una familia china con eritromelalgia primaria familiar autosómica dominante

proporcionó la primera evidencia de que una canalopatía en el nervio periférico podía ser responsable de un cuadro doloroso en humanos<sup>8</sup>. La eritromelalgia se caracteriza por dolor urente intermitente, enrojecimiento y calor y tumefacción de las extremidades (especialmente manos o pies, o ambos) en respuesta a estímulos calientes o ejercicio moderado. Estas manifestaciones, que se alivian con la aplicación de frío, reflejan un aumento de actividad de las neuronas nociceptoras y un deterioro del control simpático del flujo sanguíneo hacia las extremidades. Los canales  $Na_v1.7$  se expresan tanto en neuronas nociceptivas del GE como en neuronas ganglionares simpáticas<sup>9</sup>. Las mutaciones en  $Na_v1.7$  observadas hasta ahora producen un «incremento de función» del canal, que se traduce en despolarización, reducción del umbral para la generación de un único potencial de acción y alta frecuencia de disparos en neuronas del GE en respuesta a estímulos de baja intensidad<sup>9,11,12</sup>. La mutación L858H también produce despolarización de las neuronas simpáticas del ganglio cervical superior. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las neuronas del GE, esta mutación da lugar a un descenso de la excitabilidad y atenuación de las descargas de alta frecuencia en las neuronas simpáticas<sup>9</sup>. Esto se ha atribuido a la falta de expresión de canales  $Na_v1.8$  en las

**Tabla 1** Canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje

| Subunidad de canal tipo alfa | Localización                                 | Cinética y sensibilidad a TTX   | Función  | Significación clínica  |
|------------------------------|--|---|--|--|
| Na <sub>v</sub> 1.1          | Somas de neuronas de SNC, miocitos cardíacos | Umbral de activación bajo, activación y desactivación rápidas, recuperación lenta de la desactivación, sensible a TTX   | Inicio del potencial de acción, descargas repetitivas  | Mutaciones y deleciones puntuales causan EGCF(+) y EMGI  |
| Na <sub>v</sub> 1.2          | Axones amielínicos del SNC                   | Umbral de activación bajo, activación y desactivación rápidas, recuperación lenta de la desactivación, sensible a TTX   | Conducción de potencial de acción  | Mutaciones puntuales causan EGCF(+)  |
| Na <sub>v</sub> 1.3          | Neuronas embrionarias de SNC y GE            | Activación rápida, recuperación rápida de la desactivación, sensible a TTX  | Despolarización persistente en respuesta a estímulos subumbral, excitabilidad celular aumentada, descargas repetitivas | Regulado al alza después de axonotomía o lesión de la médula espinal, mediador del dolor en estos procesos |
| Na <sub>v</sub> 1.4          | Músculo esquelético                          | Umbral de activación bajo, activación y desactivación rápidas, recuperación lenta de la desactivación, sensible a TTX   | Potencial de acción muscular y acoplamiento excitación-contracción   | Mutaciones puntuales causan PPHP, PMC o MAP  |
| Na <sub>v</sub> 1.5          | Neuronas cardíacas y embrionarias            | Umbral de activación bajo, activación y desactivación rápidas, recuperación lenta de la desactivación, resistente a TTX | Potencial de acción en el corazón  | Mutaciones puntuales causan síndrome del QT largo  |
| Na <sub>v</sub> 1.6          | Nódulos de Ranvier en SNC y SNP              | Umbral de activación bajo, activación y desactivación rápidas, recuperación lenta de la desactivación, sensible a TTX   | Conducción rápida (saltatoria) de potencial de acción  | Mutaciones puntuales en el ratón causan ataxia cerebelosa o alteraciones en la placa terminal motora       |
| Na <sub>v</sub> 1.7          | Neuronas simpáticas, del SNC y el GE         | Umbral de activación bajo, activación y desactivación rápidas, recuperación lenta de la desactivación, sensible a TTX   | Despolarización inicial del potencial de acción  | Mutaciones causan eritromelalgia primaria familiar   |
| Na <sub>v</sub> 1.8          | Neuronas pequeñas del GE                     | Umbral alto y cinética lenta de activación y desactivación, recuperación rápida de la desactivación, resistente a TTX   | Activado después de que se se inicie la despolarización por Na <sub>v</sub> 1.7, mantiene las descargas repetitivas    | Regulado al alza por mediadores inflamatorios, participa en el dolor y la hiperalgesia inflamatorios       |
| Na <sub>v</sub> 1.9          | Neuronas pequeñas del GE                     | Umbral muy bajo y cinética lenta de activación, resistente a TTX  | Despolarización subumbral persistente  | Regulado al alza por mediadores inflamatorios, participa en el dolor e hiperalgesia inflamatorios          |

TTX = tetrodotóxina; EGCF(+) = epilepsia generalizada con convulsiones febriles positivas; EMGI = epilepsia mioclónica grave de la infancia; GE = ganglio espinal; PPHP = parálisis periódica hiperpotasémica; PMC = paramiotonía congénita; MAP = miotonía agravada por potasio; SNC = sistema nervioso central; SNP = sistema nervioso periférico.

neuronas simpáticas, en contraposición con las neuronas del GE<sup>9</sup>. Mientras que en neuronas nociceptivas los canales Na<sub>v</sub>1.8 podrían mantener la descarga neuronal debida a la despolarización que provoca la mutación de Na<sub>v</sub>1.7, en neuronas simpáticas esta leve despolarización puede desactivar los canales Na<sub>v</sub>1.3 y Na<sub>v</sub>1.6 presentes en dichas células<sup>9,10</sup>. La activación alterada de las neuronas simpáticas puede ser responsable de la disfunción simpática que se observa en la eritromelalgia<sup>10</sup>. La lidocaína y la mexiletina, que bloquean los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje, son eficaces en el tratamiento de este proceso.

**Dolor central.** Tras una contusión lesión medular generada experimentalmente, se observa una regulación al alza de los canales Na<sub>v</sub>1.3 en las neuronas del asta posterior y en las neuronas talámicas del núcleo ventral posterolateral<sup>4</sup>. La regulación al alza de Na<sub>v</sub>1.3

se asocia a un aumento de la excitabilidad y la frecuencia de descarga de ambos tipos de neuronas en la vía espinotalámica. Después de LME, la supresión selectiva de la expresión de Na<sub>v</sub>1.3 mediante la administración intratecal de oligonucleótidos *antisense* atenúa notablemente la hiperexcitabilidad neuronal y reduce comportamientos relacionados con el dolor<sup>4</sup>.

**Perspectiva.** Los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje proporcionan un sustrato mediante el cual los productos de la inflamación, factores de crecimiento liberados en respuesta a una lesión o ciertas mutaciones desencadenan estados de dolor crónico. Muchos fármacos utilizados actualmente para el tratamiento del dolor neuropático, como lidocaína, mexiletina, carbamazepina, fenitofina y lamotrigina –además de fármacos como amitriptilina, doxepina y tramadol–, son blo-

queantes no selectivos de canales abiertos con potenciales efectos colaterales centrales y cardíacos. La comprensión creciente de las bases moleculares de la función de los diferentes subtipos de canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje proporciona argumentos para desarrollar fármacos que bloqueen o modulen subunidades específicas de los canales para el tratamiento de los trastornos dolorosos.

### Referencias bibliográficas

1. Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain* 2006;7(1 suppl 1):S3–S12.
2. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004;61:55–71.
3. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:371–397.
4. Waxman SG, Hains BC. Fire and phantoms after spinal cord injury: Na<sup>+</sup> channels and central pain. *Trends Neurosci* 2006;29:207–215.
5. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:397–409.
6. Ulbricht W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation. *Physiol Rev* 2005;85:1271–1301.
7. Dib-Hajj SD, Fjell J, Cummins TR, et al. Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Pain* 1999;83:591–600.
8. Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelgia. *J Med Genet* 2004;41:171–174.
9. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8245–8250.
10. Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD, et al. Sporadic onset of erythromelgia: a gain-of-function mutation in Nav1.7. *Ann Neurol* 2006;59:553–558.
11. Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, et al. Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelgia induces bursting of sensory neurons. *Brain* 2005;128(Pt 8):1847–1854.
12. Michiels JJ, te Morsche RH, Jansen JB, Drenth JP. Autosomal dominant erythromelgia associated with a novel mutation in the voltage-gated sodium channel alpha subunit Nav1.7. *Arch Neurol* 2005;62:1587–1590.
13. Blair NT, Bean BP. Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na<sup>+</sup> current, TTX-resistant Na<sup>+</sup> current, and Ca<sup>2+</sup> current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci* 2002;22:10277–10290.
14. Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG. Contribution of Na<sup>v</sup>1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol* 2001;86:629–640.
15. Priest BT, Murphy BA, Lindia JA, et al. Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel Nav1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9382–9387.
16. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, Low PA. Erythromelgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelgia. *Arch Dermatol* 2003;139:1337–1343.