



Dolor, emociones y locus coeruleus

Pain, emotions and locus coeruleus

Este es un editorial especial que pretende recoger algunas de las aportaciones científicas y de investigación del Profesor Juan Antonio Micó Segura, que nos ha dejado como parte de su legado científico, en colaboración con otros investigadores y colegas en el campo de las neurociencias y el dolor.

En la definición del dolor y su nueva actualización por la IASP, se insiste en la participación de los tres componentes esenciales: el sensorial, el cognitivo y, especialmente, el afectivo (1). Las bases neuroanatómicas y fisiopatológicas son muy complejas, sobre todo en lo que respecta a los procesos afectivos y el dolor (2). El carácter abstracto de los pensamientos y emociones no dejar de tener bases neuroquímicas y anatómicas y cambios patológicos y estructurales en situaciones de enfermedad o agresión, como por ejemplo el estrés o la depresión (3-5).

Muchas de las investigaciones del Prof. Micó han tenido como foco el *locus coeruleus* (LC). Dicho *locus* es una región anatómica en el tallo cerebral involucrada en la respuesta al pánico, al estrés, la depresión, la ansiedad, la vigilia/sueño y el dolor, y también en los fenómenos de abstinencia, y está implicado en procesos de demencia y la enfermedad de Parkinson (6,7). El LC funciona principalmente a través de la transmisión de noradrenalina, vía de un receptor acoplado a proteína G. Los medicamentos como los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (NDRI), los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS) y los agonistas alfa-2 actúan sobre las neuronas del LC (8).

Es conocida la trayectoria del Prof. Micó en farmacología clínica, en el estudio de los fármacos analgésicos y antidepresivos, denominando a estos últimos coanalgésicos y no coadyuvantes. Gran estudioso del tramadol, publicó que el tramadol provoca un efecto inhibitorio sobre las neuronas del LC *in vivo* a través de los adrenorreceptores alfa-2. Además, este efecto está modulado por el sistema 5-HT, y particularmente por los receptores 5-HT-1A (9). Estudios realizados con tapentadol ponían de manifiesto que inhibía claramente la actividad electrofisiológica espontánea de las neuronas LC de una manera dosis dependiente (10). También evidenció que el efecto de la venlafaxina sobre las neuronas LC está modulado por los receptores alfa (2)-adrenérgicos y 5-HT-1A, y no por los receptores opioides. Estos datos podrían contribuir a una mayor comprensión del mecanismo de acción antidepresivo y analgésico de la venlafaxina (11). Sin embargo, en modelos de dolor neuropático, no parece que el LC vea alterada su actividad espontánea, ni haya cambios en la expresión y función de los receptores alfa-2 adrenérgicos (12). No obstante, el LC noradrenérgico es un elemento esencial de los sistemas moduladores del dolor ascendente y descendente regulados por los antidepresivos, y sí presenta una hiperexcitabilidad ante estímulos nocivos, que es inhibida por antidepresivos como la duloxetina y la desimipramina (13). De manera relevante, en los modelos de dolor neuropático en ratas, la prolongación en el tiempo del proceso da lugar a conductas de depresión y ansiedad. El inicio de estos cambios de comportamiento coincide con la irrupción de la disfunción noradrenérgica, evidente por un aumento en la actividad de LC, en la expresión de tirosina hidroxilasa y la del transportador de noradrenalina; y una mayor expresión y sensibilidad de los receptores adrenérgicos α_2 en el LC (14).

Las experiencias estresantes parecen influir negativamente en la percepción del dolor a través de mecanismos aún no bien conocidos. El núcleo del LC noradrenérgico coordina muchos componentes de la respuesta al estrés, así como la transmisión nociceptiva. En modelos de animales, se identifica que situaciones inducidas de estrés y de dolor neuropático aumentan la actividad del LC, revelando mecanismos a través de los cuales los factores estresantes pueden exacerbar la percepción del dolor sin afectar la dimensión sensorial (15). Adicionalmente, en modelos de dolor inflamatorio articular, la ansiedad inducida por el dolor está mediada por la neurotransmisión del factor liberador de corticotropina en LC a través de la cascada de señalización de quinasas 1/2 (ERK1/2) reguladas por señales

extracelulares y plantea vías de modulación del dolor [16,17]. La depresión y la ansiedad, incluidas las esferas emocional-afectivas de la experiencia del dolor, están mediadas por el LC. El bloqueo o la activación química del LC y de la amígdala relacionada inhiben o aumentan la ansiedad en modelos animales [18].

La depresión puede influir en el dolor y viceversa, sin embargo, los mecanismos biológicos subyacentes a cómo uno influye en la fisiopatología del otro siguen sin estar claros. La desregulación del *locus coeruleus*-transmisión noradrenérgica está implicada en ambas condiciones [19]. El LC es un núcleo que ha sido estudiado en varias condiciones de dolor, principalmente debido a su ubicación estratégica. De hecho, aparte de una conocida vía LC-espinal descendente, que es importante para el control del dolor, una vía ascendente que pasa a través de este núcleo puede ser responsable de las entradas noradrenérgicas a los centros superiores del procesamiento del dolor, como el sistema límbico y las cortezas frontales. Por lo tanto, el sistema noradrenérgico parece modular diferentes componentes de la experiencia del dolor y, en consecuencia, su manipulación tiene distintos resultados conductuales [20].

Todas estas aportaciones, sin duda, han contribuido a un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la dimensión afectiva del dolor, incluso a justificar el llamado dolor nociplástico, al que el Prof. Micó ha contribuido en su concepción [21]. Tal vez exista el síndrome del *locus coeruleus* como entidad propia.

J. Vidal Fuentes

Unidad del Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor clínico Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España

Correspondencia: Javier Vidal Fuentes
javier.vidal@sedolor.es

BIBLIOGRAFÍA

- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *J Clin Psychol*. 2011;67(9):942-68. DOI: 10.1002/jclp.20816.
- McRae K, Gross JJ. Emotion regulation. *Emotion*. 2020;20(1):1-9. DOI: 10.1037/emo0000703.
- Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009;47(3):987-94. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.
- Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JL, Caso JR, Alou L, Gomez-Lus ML, et al. Stress-induced neuroinflammation: role of the Toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry*. 2013 ;73(1):32-43. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.07.005.
- Khrouf NK, Reddy V, Saadabadi A. Neuroanatomy, Locus Coeruleus. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Schwarz LA, Luo L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol*. 2015;25(21):R1051-R1056. DOI: 10.1016/j.cub.2015.09.039.
- McBurney-Lin J, Lu J, Zuo Y, Yang H. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;105:190-9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.009.
- Berrocó E, Micó JA, Ugedo L. In vivo effect of tramadol on locus coeruleus neurons is mediated by alpha2-adrenoceptors and modulated by serotonin. *Neuropharmacology*. 2006;51(1):146-53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.03.013.
- Torres-Sánchez S, Alba-Delgado C, Llorca-Torralba M, Micó JA, Berrocó E. Effect of tapentadol on neurons in the locus coeruleus. *Neuropharmacology*. 2013;72:250-8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.053.
- Berrocó E, Micó JA. In vivo effect of venlafaxine on locus coeruleus neurons: role of opioid, alpha(2)-adrenergic, and 5-hydroxytryptamine(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(1):101-7. DOI: 10.1124/jpet.107.120915.
- Alba-Delgado C, Borges G, Sánchez-Blázquez P, Ortega JE, Horrillo I, Micó JA, et al. The function of alpha-2-adrenoceptors in the rat locus coeruleus is preserved in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(1):53-65. DOI: 10.1007/s00213-011-2542-7.
- Alba-Delgado C, Micó JA, Sánchez-Blázquez P, Berrocó E. Analgesic antidepressants promote the responsiveness of locus coeruleus neurons to noxious stimulation: implications for neuropathic pain. *Pain*. 2012;153(7):1438-49. DOI: 10.1016/j.pain.2012.03.034.

14. Alba-Delgado C, Llorca-Torralba M, Horrillo I, Ortega JE, Micó JA, Sánchez-Blázquez P, et al. Chronic pain leads to concomitant noradrenergic impairment and mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2013;73(1):54-62. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.033.
15. Bravo L, Alba-Delgado C, Torres-Sanchez S, Micó JA, Neto FL, Berrocoso E. Social stress exacerbates the aversion to painful experiences in rats exposed to chronic pain: the role of the locus coeruleus. *Pain*. 2013;154(10):2014-23. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.021.
16. Borges GP, Micó JA, Neto FL, Berrocoso E. Corticotropin-Releasing Factor Mediates Pain-Induced Anxiety through the ERK1/2 Signaling Cascade in Locus Coeruleus Neurons. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(8):pyv019. DOI: 10.1093/ijnp/pyv019. PMID: 25716783;
17. Borges G, Berrocoso E, Micó JA, Neto F. ERK1/2: Function, signaling and implication in pain and pain-related anxio-depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;60:77-92. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.010.
18. Bravo L, Torres-Sanchez S, Alba-Delgado C, Micó JA, Berrocoso E. Pain exacerbates chronic mild stress-induced changes in noradrenergic transmission in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(6):996-1003. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.01.011.
19. Llorca-Torralba M, Suárez-Pereira I, Bravo L, Camarena-Delgado C, García-Partida JA, Micó JA, et al. Chemogenetic Silencing of the Locus Coeruleus-Basolateral Amygdala Pathway Abolishes Pain-Induced Anxiety and Enhanced Aversive Learning in Rats. *Biol Psychiatry*. 2019;85(12):1021-35. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.02.018.
20. Llorca-Torralba M, Borges G, Neto F, Micó JA, Berrocoso E. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. *Neuroscience*. 2016;338:93-113. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.057.
21. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162(11):2629-34. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002324.