

# Evolución filogenética de dolor

Martha  
León-Olea

A través de la filogenia, los animales han desarrollado mecanismos cada vez más complejos para salvaguardar la integridad del organismo. El desarrollo de la experiencia dolorosa y la expresión del comportamiento relacionado con ella, va desde los reflejos innatos hasta un comportamiento complejo modulado por factores cognitivos, afectivos y socioculturales que implican necesariamente el desarrollo evolutivo del sistema nervioso.

La investigación del dolor ha estado estrechamente ligada con la teoría darwiniana de la evolución, ya que este fenómeno es contemplado como un modo de reacción emocional que presentan el hombre y los animales, integrado en las estructuras nerviosas más básicas, anteriores al desarrollo de los primeros homínidos, y retenidas por su valor adaptativo.

El dolor en el hombre es un mecanismo de alarma a través del cual el individuo reconoce un daño en la integridad física de su cuerpo. A pesar de la importancia del dolor en la medicina y en la biología, no se ha podido definir satisfactoriamente. Se ha propuesto que en el hombre el dolor tiene tres aspectos principales: 1) La experiencia sensorial, la cual provee información sobre la localización, la extensión y naturaleza del daño; 2) La experiencia desagradable que se asocia a una respuesta motora que varía en complejidad para evitar o escapar del daño; 3) Un proceso cognoscitivo (consciente) reflexivo de evaluación del daño y de la toma de decisiones sobre el comportamiento a seguir. Estos tres aspectos de la experiencia dolorosa en el hombre están íntimamente relacionados con la evolución y el desarrollo de su sistema nervioso.

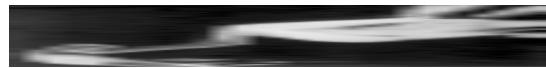
En los animales se puede inferir el dolor por la respuesta motora que provoca un comportamiento complejo que depende también de la evolución del sistema nervioso de cada animal y es, por lo tanto, único para cada especie.

La habilidad para responder a los estímulos nocivos es una característica básica de todos los animales de la escala filogenética, desde los animales unicelulares hasta los mamíferos. Esta capacidad para detectar y reaccionar a los estímulos que comprometen su integridad se puede incluir en el término nocicepción. Para ello los organismos emplean receptores específicos o nociceptores, que son estructuras para percibir los estímulos de naturaleza desagradable, y efectores, que son estructuras que responden a la entrada de estos estímulos. La respuesta de los efectores depende del tipo de estímulo y, posteriormente, de la decisión central y periférica.

Para los observadores humanos es difícil interpretar el comportamiento animal. Las descripciones de las posturas, movimientos y vocalizaciones que están asociadas con la nocicepción pueden ser evaluadas objetivamente, pero la interpretación de estas conductas está ligada a la experiencia humana. Los investigadores que trabajan con animales no humanos consideran que nocicepción y dolor son equivalentes. Sin embargo, la actividad inducida por estímulos nocivos en los animales menos evolucionados no necesariamente se considera indicativa de dolor. En el humano el estímulo de los nociceptores se percibe como dolor.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como: "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial y que incluye una serie de conductas relacionadas con el dolor, visibles o audibles que pueden ser modificadas por el aprendizaje". En contraste con la definición de dolor en los animales no humanos, que se define, como: "Una experiencia sensorial aversiva causada por un daño que provoca una reacción motora y vegetativa para evitarlo". Esta reacción es específica para cada especie.<sup>6</sup>

La habilidad para responder a los estímulos nocivos es una característica básica de todos los animales de la escala filogenética. Analizaremos algunas especies: los protozoarios son animales unicelulares que no poseen un sistema nervioso, presentan una conducta aversiva que se caracteriza por aceleración o inhibición de la locomoción, cambios en la dirección o en la forma del cuerpo como respuesta a un estímulo nociceptivo. Sin embargo, no se considera en sí como una respuesta nociceptiva, aunque la membrana de los protozoarios tenga zonas especializadas que generan un potencial de receptor que provoca cambios en la actividad de los organelos internos que, a su vez, inducen cambios en la locomoción.



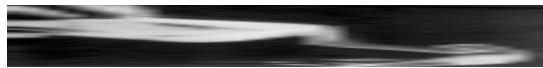
Estas propiedades eléctricas de la membrana de los protozoarios presentan muchas similitudes con las de las neuronas, e incluyen cambios en el potencial de membrana asociados con la actividad que se puede medir, por ejemplo, en la variación de la movilidad de los cilios.<sup>2</sup>

Las poríferas (esponjas) presentan un grado más complejo de organización de la respuesta a los estímulos nociceptivos que los protozoarios. Hay evidencias de una coordinación epitelial (no nerviosa) mediada por mecanismos químicos cuyo objetivo final es obtener una respuesta integrada de estas colonias. Su repertorio de conductas es muy limitado, por lo que no se puede decir que sean conductas nociceptivas, pero presentan una clara contracción coordinada del cuerpo en respuesta a una irritación física, lo cual implica un mecanismo de conducción.<sup>2</sup>

En los cnidarios (*Hydrozoa*, *Scyphozoa*, *Anthozoa*) existe un sistema nervioso simple, con redes nerviosas y un sistema de conducción eléctrica epitelial. Las neuronas, sinapsis y los impulsos nerviosos están bien desarrollados. Estos animales presentan una conducta antinociceptiva caracterizada por contracción del cuerpo, retirada, y una respuesta electrofisiológica a los estímulos nocivos químicos o mecánicos. Las colonias presentan una respuesta defensiva integrada que se propaga, en la que el epitelio conductor juega un papel importante. Las anémonas (*Anthozoa*) tienen una variedad de conductas aversivas como agresividad y ataque hacia los animales subordinados.<sup>14</sup>

Los platelmintos ya presentan simetría bilateral, sistemas sensoriales y para la locomoción y un sistema nervioso con una área de integración para coordinar las actividades del organismo. Presentan conductas aversivas a través de mecanismos centrales y periféricos. Estas respuestas son susceptibles de habituación, y ésta reduce las conductas aversivas. El desarrollo de la modulación central de los estímulos aversivos y la expresión de la respuesta se puede ya considerar como una conducta antinociceptiva.<sup>11</sup>

Los insectos (*Arthropoda*), además de presentar las conductas de escape, tienen respuestas hormonales en condiciones ambientales de stress que, en cierta manera, son similares a las respuestas hormonales en situaciones de stress de los mamíferos. El moscardón (*Protophorinia terra-novae*), cuando se expone a estímulos olfatorios irritantes presenta un incremento gradual en la frecuencia cardiaca.<sup>1</sup>



La alteración en la frecuencia cardiaca en mamíferos y pájaros expuestos a estímulos nociceptivos se considera como una respuesta al dolor.

En los anélidos existen unas células llamadas células "N" que se consideran como nociceptores. En la lombriz de tierra (*Lumbricus terrestris*) las respuestas aversivas pueden ser modificadas por analgésicos narcóticos, como la morfina, de la misma manera que en los mamíferos. Los moluscos tienen el sistema nervioso más sofisticado de los invertebrados, sobre todo los cephalópodos como el *Octopus vulgaris*. Este organismo presenta una conducta compleja, capacidad para el aprendizaje y un sistema sensorial muy bien desarrollado. Incluso se han descrito vías o tractos que conducen la información dolorosa.<sup>15</sup>

Los estudios embriológicos y anatómicos en peces, anfibios y reptiles revelan la evolución de los sistemas moduladores (interneuronas y formación de neuropilo) que intervienen en la transmisión sensorial y motora. Durante el desarrollo embriológico de estas especies la conducta se produce cada vez más en función de las experiencias tempranas, como resultado de los engramas que se han grabado en las conexiones neurales, así como también de la actividad progresiva del organismo sumada a los estímulos que ocurren en el mismo tiempo. Por ende, el comportamiento en estas especies no solamente es el resultado de la expresión de la respuesta a un estímulo, sino que es un proceso dinámico basado en la interacción de múltiples factores. Debido a esto el comportamiento resulta dinámico, variable, único y creativo. En los vertebrados, el desarrollo evolutivo del sistema nervioso da como resultado que la experiencia dolorosa y el comportamiento relacionado con ésta, sean más variables y dinámicos. Por otro lado, esta evolución de los sistemas de conducción y de los sistemas moduladores que incluyen a los sistemas antialgésicos, permite una nueva dimensión en la expresión de la experiencia dolorosa y del comportamiento. Las conductas reflejas pasan a ser parte del repertorio del comportamiento.

El desarrollo de la corteza cerebral en el hombre permite las actividades cognoscitivas; la cooperación social y el lenguaje proveen la base del desarrollo de estrategias complejas que acompañan al dolor, como es el sufrimiento. Se ha propuesto que el dolor en mamíferos subhumanos es similar a la experiencia dolorosa del hombre después de una lobotomía prefrontal, esto es, la pérdida de la comprensión del significado de muerte o mutilación, característica en algunas clases de dolor crónico.<sup>5</sup>

El dolor se reconoce como una experiencia única e individual que está compuesta de varias dimensiones. Desde un punto de vista filogenético se puede decir que hay tres niveles: un nivel básico sensorial-discriminativo, en el que hay una clase de respuesta al dolor como la retirada o huída en respuesta a un estímulo nocivo. Este nivel se presenta en toda la escala filogenética, no involucra a los demás niveles y es el más discutido en el sentido de considerarlo como dolor o nocicepción; actualmente, en algunos casos, se le llama nocicepción. El segundo nivel es el motivacional-afectivo, en el cual la experiencia dolorosa previa se relaciona con los componentes motivacionales del comportamiento y no siempre se puede considerar como una respuesta directa a un estímulo. El tercer nivel cognitivo-evaluativo es extremadamente complejo, está influenciado por muchas variables externas como la familia y el medio ambiente cultural y social. Este nivel puede interactuar con, y estar influenciado por los otros dos niveles.<sup>5</sup>

#### SISTEMAS ANTIALGÉSICOS

El hombre, en su afán por disminuir o quitar el dolor, ha utilizado, desde la Antigüedad, diferentes substancias provenientes de plantas. Una de las más empleadas es la morfina, que es un alcaloide del opio. Desde el siglo III a.C. se conoce que el opio y sus alcaloides se utilizaban por sus efectos analgésicos. En la década de los setenta se descubrieron receptores específicos para la morfina en las células nerviosas.<sup>12</sup> La existencia de receptores sugirió la posibilidad de que hubiera substancias producidas en el organismo parecidas a la morfina y que formaran parte de sistemas involucrados en el control del dolor. Fue en 1975 en que se descubrieron en el cerebro de los cerdos los primeros opioides endógenos, la leucina-encefalina y la metionina-encefalina.<sup>3</sup> Hasta la fecha se han descrito más de 40 péptidos con propiedades opioides y que se producen en el organismo. La administración de pequeñas cantidades de opioides, o de sus agonistas exógenos, como la morfina, disminuye la sensibilidad al dolor y tiene efectos antinociceptivos. Los antagonistas opioides como la naloxona y la naltrexona, suprime este efecto analgésico.

Es asombroso que, desde el inicio de la evolución, los animales presentaran muestras de la existencia de un sistema antialgésico, tal como la presencia de opioides endógenos. En animales unicelulares como la *Tetrahymena pyriformis* se en-

contró la molécula precursora proopiomelanocortina (POMC) que da origen a la  $\beta$ -endorfina, uno de los opioides endógenos.<sup>10</sup> Resulta interesante este hallazgo ya que sugiere que los protozoarios contienen los genes que codifican un precursor similar a los genes que codifican el precursor en los vertebrados. No se sabe qué función puedan tener estos péptidos en los protozoarios, aunque se ha visto que estas substancias interactúan con los receptores opioides de los vertebrados. Esto sugiere la posibilidad de que estos péptidos puedan funcionar como mensajeros entre los organismos.

Los péptidos opioides y sus receptores específicos se han encontrado a lo largo de la escala filogenética. Se identificaron por medio de técnicas inmunohistoquímicas, bioquímicas y moleculares, se aislaron y secuenciaron en una amplia variedad de especies de invertebrados y vertebrados. Los resultados de experimentos conductuales, fisiológicos y farmacológicos en diferentes especies animales mostraron que los efectos de los opioides, así como de los opiáceos, son similares a los inducidos en los mamíferos. En un estudio realizado en 11 especies de invertebrados marinos que incluyen a las esponjas, cnidarios, artrópodos, moluscos y protocordados, se determinó la existencia de sitios de unión a opioides (receptores opioides) y la presencia de metionina-encefalina.<sup>13</sup> También se hicieron estudios en los cuales se compararon los receptores opioides de invertebrados y mamíferos (enlace cruzado); los resultados sugieren que los receptores opioides han permanecido estables a través de la evolución. Por lo anterior es razonable proponer que sistemas más simples, como los de invertebrados que presentan estos péptidos y sus receptores, puedan utilizarse para examinar el papel que juegan los péptidos opioides, tanto en el dolor, como en otras funciones biológicas fundamentales en las que se ha visto que participan, tales como la regulación de la ingesta de alimentos, la regulación de la temperatura corporal, el aprendizaje, la regulación hormonal, etcétera.

El caracol acuático (*Cepaea nemoralis*) y el terrestre (*Helix aspersa*), cuando se colocan sobre una plancha caliente a 40-45 °C presentan, en pocos segundos, una conducta aversiva, que consiste en levantar la parte anterior del pie. Tal respuesta es análoga a la que presentan los roedores cuando se ponen en una plancha caliente a temperaturas de 50-55 °C, y que consiste en levantar las patas y tratar de escapar. Esta respuesta aversiva puede cambiar en los dos animales al aplicarse pequeñas dosis de opioides u opiáceos.<sup>4,8</sup> El tiempo



que tarda en presentarse la conducta se alarga, en contraste con la aplicación de antagonistas de los receptores opioides, situación bajo la cual el tiempo que tardan en presentar la conducta se acorta y es dependiente de la dosis aplicada.<sup>9</sup>

Nuestro grupo se ha interesado por conocer la existencia y distribución anatómica de los péptidos opioides en diferentes especies animales como los moluscos (*Helix aspersa*), anfibios (*Ambystoma mexicanum*)<sup>7</sup> y algunos mamíferos (gato y rata), y su relación con algunas funciones. Hemos descrito la distribución anatómica de diferentes péptidos opioides en el ganglio nervioso periesofágico del caracol *Helix aspersa* (figura 1). Llama la atención la existencia de inmunorreactividad a encefalinas en interneuronas de la vía sensorial del tentáculo y en interneuronas de los ganglios parietales; en esta zona también se integran estímulos sensoriales. Cuando se administran dosis diarias de morfina, la inmunorreactividad a encefalinas en estas células baja de intensidad o desaparece. Esto nos habla de una regulación intrínseca en la cual están implicados los receptores opioides. Además, la inmunorreactividad en estas células tiene una variación estacional. Es poco intensa en primavera, muy intensa en verano y otoño, y tiende a desaparecer en invierno, lo que sugiere que las variaciones estacionales de la inmunorreactividad, de origen endógeno pueden ser precipitadas por factores ambientales.<sup>8</sup> Las neuronas de caracol *in vitro*, registradas mediante técnicas electrofisiológicas, presentan respuestas específicas al exponerse a diferentes opioides.<sup>9</sup>

La presencia de conductas aversivas y las modificaciones de éstas, provocadas por la aplicación de péptidos opioides, se han descrito en moluscos, peces, crustáceos, reptiles, anfibios, aves y especialmente en mamíferos. Estas respuestas aversivas involucran una variedad de substratos anatómicos y fisiológicos, y un mayor grado de complejidad en la integración y la coordinación, lo que da como consecuencia un mayor número de discrepancias en la interpretación de los mecanismos que median las conductas aversivas. Las respuestas a los estímulos nociceptivos reflejan cambios en otras funciones y conductas que están relacionadas con el medio ambiente, sexo, ciclos circádicos, etcétera. Las investigaciones indican que los péptidos opioides participan en funciones similares en organismos que representan diferentes y distantes grupos taxonómicos. La importancia del dolor o nocicepción como una señal de alarma en casi todos los organismos vivos se hace evidente por la

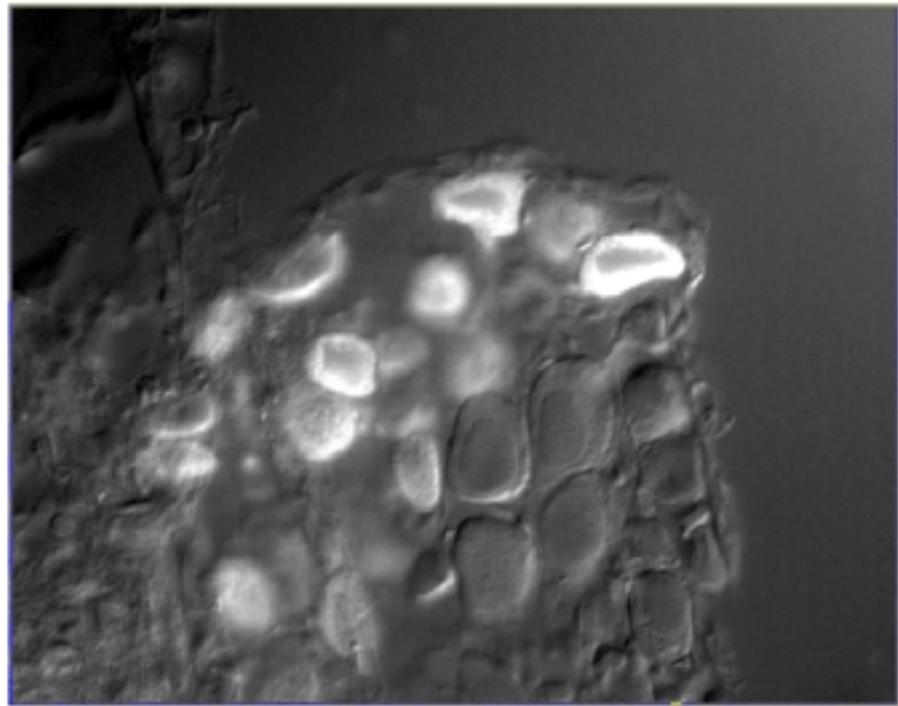


Figura 1. Corte histológico del ganglio nervioso parietal del caracol *Helix aspersa*, se observan en blanco las neuronas que contienen péptidos opioides. Técnica de inmunofluorescencia indirecta.

prevalencia de proteínas ancestrales, como sistemas algésicos y antialgésicos, que prácticamente no han sufrido modificaciones a lo largo de la evolución. Estas observaciones implican que hubo un desarrollo evolutivo temprano y una continuidad filogenética de estos péptidos y sus receptores.

Resulta evidente que la expresión de conductas antinociceptivas está determinada por varios factores inherentes a cada especie, como son la complejidad anatómica, la multiplicidad morfológica y las capacidades fisiológicas, esto tiene como consecuencia expresiones conductuales acordes a la complejidad de los sistemas, lo que obliga a los observadores estudiosos del dolor a abstraerse de la sola presencia o ausencia de patrones conductuales prototípicos y, muchas veces, antropocéntricos, para emitir un juicio más razonado acerca de las conductas antialgésicas, sobre todo en las especies menos evolucionadas.

#### AGRADECIMIENTOS

Mi reconocimiento a los integrantes del laboratorio de Histología y Microscopía Electrónica por sus aportaciones al trabajo, Eduardo Sánchez-Islas, Carolina Miller-Pérez, Samuel Mucio-Ramírez, Feliciano Camacho. Este trabajo fue parcialmente financiado por el proyecto CONACYT MLO-29150-N.

#### REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Angjoo A, Barbossa T, Crnjan R, Liscia A, Pietra P: Reflex cardiac response to various olfactory stimuli in the blowfly, *Protophormia terraenovae*, *Neurosci. Lett.* 81:263-266, 1987.  
<sup>2</sup> Bullock T.H., Orkand R., Grinnell A. Introduction to Nervous Systems. Kennedy D.W.H. Freeman and Company, USA, 1977.  
<sup>3</sup> Hughes J, Smith T, Kosterlitz H, Fothergill L, Morgan B, Morris H: Identifi-

cation of two related peptides from the brain with potent opiate agonist activity, *Nature* 255: 577-579, 1975.

<sup>4</sup> Kavaliers M, Hirst M: Slugs and snails and opiate tales: opioids and feeding behavior in invertebrates, *Federation Proc.* 46:168-172, 1987.

<sup>5</sup> Kosterlitz H.W. and Terenius. Pain and Society. Life Sciences Research Report 17. Dahlem Konferenzen. Weinheim: Verlag Chemie, Deerfield Beach (Florida), 1980. pp. 81-92.

<sup>6</sup> Merskey H. y Bodguk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle, 209-214, 1994.

<sup>7</sup> Leon-Olea M, Sanchez-Alvarez M, Piña A, Bayon A: Evidence for enkephalin and endorphin immunoreactive cells in the anterior pituitary of the axolotl *Ambystoma mexicanum*, *J. of Comp. Neurol.* 305:412-420, 1991.

<sup>8</sup> León-Olea, M. Los péptidos opioides como proteínas ancestrales: Estudio inmuno-histoquímico en el molusco *Helix aspersa* y el anfibio *Ambystoma mexicanum*. Péptidos Opioides. Ed. F. Pellicer. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, México: 1993 pp.1-13.

<sup>9</sup> León Olea M., Miller-Pérez C., Cruz R., Antón B., Vega R., Soto E. Immunohistochemical localization and electrophysiological action of nociceptin-orphanin-FQ in the snail (*Helix aspersa*) neurons, *Neurosci. Lett.*, 316: 141-144, 2001.

<sup>10</sup> LeRoith D, Liotta A, Roth J, Shiloach J, Lewis e, Pert C, Krieger T: Corticotropin and  $\beta$ -endorphin-like materials are native to unicellular organisms, *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 79:2086-2090, 1982.

<sup>11</sup> Lung M, Stefano G Comparative neurobiology of opioids in invertebrates with special attention to senescent alterations, *Prog. in Neurobiol.* 28:131-159, 1987.

<sup>12</sup> Pert C, Snyder S: Opiate receptor demonstration in nervous Tissue. *Science* 179: 1011-1014, 1973. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73:3942-3946, 1976.

<sup>13</sup> Piccoli R, Melck D, Spagnuolo A, Vescia S, Zanetti L: Endogenous opioids in marine invertebrates, *Copm. Biochem. Physiol.* 80:237-240, 1985.

<sup>14</sup> Shelton, G.A.B., ed. Electrical conduction and behaviour in "simple" invertebrates. Oxford: Clarendon Press; 1982.

<sup>15</sup> Wells M: Octopus physiology and behavioral responses of an advanced invertebrate. London:Chapman Hall, 1978.

Martha León-Olea es investigadora del Laboratorio de Histología y Microscopía Electrónica de la Subdirección de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría.

