



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

ARTÍCULO ESPECIAL

DOI: 10.20986/resed.2018.3664/2018

Oxitocina y dolor crónico en humanos.

X. Palacios-Espinosa¹, AM Gómez-Carvajal¹, JS Botero-Meneses² y L. Palacios-Sánchez²

1Profesora de Psicología y 2Profesor de Neurociencia. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá Colombia

ABSTRACTO

La oxitocina (OT) es un neuropéptido conocido desde hace mucho tiempo y sus usos en la práctica clínica, principalmente en obstetricia, se han estudiado exhaustivamente. Sin embargo, ha habido un interés creciente en identificar otras funciones que desempeña la TO en la emoción, la cognición, la percepción y el procesamiento cognitivo superior. También se cree que la TO tiene un papel importante en la fisiología y fisiopatología del dolor. Hemos revisado la literatura existente y los estudios actuales en humanos sobre la relación entre TO y dolor crónico. El presente trabajo recopila un número significativo de trabajos de investigación y puede arrojar algo de luz sobre un tema notablemente interesante y prometedor.

Palabras clave: Dolor crónico, oxitocina, conducta prosocial, emoción, dolor.

RESUMEN

La oxitocina (OT) es un neuropéptido conocido desde hace mucho tiempo, y sus usos en la práctica clínica, principalmente los relacionados con la obstetricia, se han estudiado en múltiples ocasiones. Sin embargo, ha habido un creciente interés en la identificación de otros roles que la OT pudiera tener en la emoción, la cognición, la percepción y otras funciones cognitivas superiores. También se cree que la OT es de gran importancia en la fisiología y la fisiopatología del dolor. Hemos revisado la literatura existente y los estudios actuales en humanos sobre la relación entre la OT y el dolor crónico. El presente trabajo compila un número significativo de trabajos de investigación y pudiera arrojar alguna luz sobre un asunto sumamente interesante y prometedor.

Palabras clave: Dolor crónico, oxitocina, conducta prosocial, emoción, dolor.

El objetivo de este artículo es presentar y discutir los hallazgos disponibles en la literatura científica en los últimos 40 años sobre el efecto de la OXT en el dolor crónico en humanos.

La oxitocina (OXT) es un nonapéptido producido en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo de los mamíferos (1). Su etimología proviene de las palabras griegas antiguas ὄξύς oxys "rápido" y τόκος tokos "nacimiento". En 1906, el fisiólogo británico Sir. Henry H. Dale descubrió que el concentrado extraído de la hipófisis posterior de un buey promueve las contracciones uterinas en otros animales cuando se administra por vía intravenosa (2).

En 1909, William Blair Bell, un ginecólogo británico, fue el primero en utilizar los hallazgos de Dale en un entorno clínico en seres humanos. Utilizó un concentrado de regiones infundibulares de mujeres en trabajo de parto, facilitando las contracciones uterinas y previniendo las hemorragias posparto. También ayudó en el tratamiento del estreñimiento tanto en hombres como en mujeres (2). En 1911 la misma sustancia, llamada "infundibulina", facilitó la producción de leche en animales y en humanos (2).

En los años 30 del siglo pasado se suponía que las hormonas que se encontraban en la neurohipófisis eran sintetizadas por los pituiticos del proceso infundibular.

Recibido: 02-02-2018

Aceptado: 05-02-2018

Palacios-Espinosa X, Gómez-Carvajal AM, Botero-Meneses JS y Palacios-Sánchez L. Oxitocina y dolor crónico en humanos. Rev Soc Esp Dolor 2019;26(1):52-58.

Correspondencia: Leonardo Palacios-Sánchez
leonardo.palacios@urosario.edu.co

Los investigadores estadounidenses de origen alemán, Ernst y Berta Scharrer, fueron los primeros en señalar que las hormonas se producían en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. En 1949 Bargman logró demostrar que los axones que se proyectaban desde estos núcleos eran los encargados del transporte de estas sustancias hasta la neurohipófisis. Llamó a estas proyecciones la "vía neurosecretores" (2).

A partir de la década de los años 50 del siglo pasado, el químico estadounidense Vincent du Vigneaud identificó la secuencia de nueve aminoácidos de la OXT y fue el primero en sintetizarla artificialmente en 1953, (3) ganó el Premio Nobel de Química en diciembre de 1955. para haber logrado la caracterización y síntesis del neuropéptido.

Los primeros estudios sobre el tratamiento del dolor con OXT en humanos datan del año 1987, cuando Madrazo et al., utilizaron OXT por vía intratecal en una mujer con mesotelioma, logrando una mejoría del dolor en un 88% luego de 77 minutos de administración (4) Otros estudios reportan el uso de OXT de esta manera para el dolor lumbar (5). OXT también se ha administrado como analgésico por vía intranasal (6-9).

En general, el uso analgésico de OXT en humanos se ha centrado en el dolor crónico; es decir, aquella cuya duración es igual o mayor a tres meses, es prolongada o persistente (10), impacta negativamente en la salud general, el estado de ánimo y el bienestar socioeconómico de quien la desarrolla y es considerada como una enfermedad en sí misma (once).

La OXT influye en las funciones cerebrales superiores y, aunque su estructura química no ha cambiado particularmente durante más de 700 millones de años, hasta ahora se están empezando a comprender los mecanismos subyacentes a sus funciones (11).

OXT funciona en grupos de células "OXTérgicas" específicas que forman parte de lo que se conoce como sistema OXT. Ejerce su mecanismo de acción mediante la unión con receptores OXT específicos (12). Al parecer, este neuropéptido media la regulación de los procesos emocionales que forman parte de la transformación del dolor agudo en dolor crónico (12) y está presente periféricamente y centralmente en diversas concentraciones, lo que ayuda a explicar las diferencias en la experiencia dolorosa de animales humanos y no humanos. (12).

Los estudios sobre el uso de OXT en humanos con fines analgésicos se remontan a 1987. Desde entonces, sólo siete estudios se han centrado en este efecto en personas con dolor crónico (4,5,7,9,13-16) y entre ellos, sólo tres en los últimos 5 años (7,9,16) (Tabla I).

Recientemente, Goodin, Ness et al., realizaron una revisión crítica de la literatura sobre los avances recientes que permiten una mejor comprensión de las propiedades analgésicas de la OXT y su papel en la nocicepción (6,12). En esta revisión dedican una parte específica a mostrar evidencia del efecto analgésico de la OXT en humanos y aunque coinciden en que los estudios son escasos, concluyen que la OXT tiene un potencial modulador en la percepción del dolor, lo cual está respaldado por ensayos controlados aleatorios. con placebo controlado (7,13).

Asimismo, estos autores indican que niveles bajos de OXT pueden estar asociados a una mayor percepción del dolor crónico al aumentar la sensibilización periférica y central al dolor. Informan que los estudios son heterogéneos pero coinciden en que la OXT disminuye la sensibilidad al dolor. También descubrieron que, en personas con dolor crónico, los niveles de OXT son más bajos en comparación con los sujetos sanos (6).

Entre las limitaciones reportadas por Goodin et al., está que algunos de los estudios realizados con humanos muestran resultados que no son directamente comparables porque la medición o administración de OXT difieren (12). Finalmente, indican que es fundamental realizar estudios que permitan determinar las diferencias en las concentraciones de OXT a nivel periférico y central (plasma vs. líquido cefalorraquídeo), así como las vías de administración en estos dos niveles que afectan diferencialmente las experiencias de dolor. en humanos Finalizan su revisión sobre OXT y dolor en humanos, proponiendo considerar estandarizado el uso de OXT intranasal, ya que varios estudios han utilizado esta presentación (6).

Tracy y cols. También realizaron una revisión de la literatura en la que discuten las aplicaciones efectivas de OXT para el manejo del dolor en una población sana y su uso potencial como modulador de la experiencia dolorosa. Concluyen que la OXT parece un analgésico prometedor, pero que aún se necesita más evidencia empírica para respaldar su eficacia (5).

CONCLUSIONES

Ciertamente, el interés por comprender la función de la OXT ha crecido exponencialmente, debido a su potencial capacidad para mejorar las habilidades sociales (5), aliviar afecciones psiquiátricas como la depresión y modular el dolor crónico (5).

Las publicaciones de los últimos cinco años sobre el tema OXT y el dolor prácticamente duplicaron las de la década 2000-2011, lo que sugiere que el interés por el tema ha aumentado. Sin embargo, las poblaciones que se han estudiado son diversas, algunas con dolor crónico, otras con dolor agudo, otras sanas, pero ciertamente por las características de sus cuadros clínicos, el dolor no es comparable y, por lo tanto, difícilmente sería la efectividad de OXT. Aún más escasos son los estudios que evalúan los efectos analgésicos de la OXT en el dolor crónico.

La mayoría de los estudios sobre dolor crónico y OXT se han realizado principalmente en adultos; sólo dos han incluido población pediátrica (7). Los sujetos de la investigación fueron pacientes con enfermedades crónicas como dolor abdominal, dolor de espalda, fibromialgia, migraña, síndrome del intestino irritable y cáncer. En concreto, dos estudios han incluido pacientes con cáncer en fase terminal de la enfermedad (8).

En cuanto a la vía de administración, en estos estudios de analgesia en el dolor crónico predomina la intranasal y la intratecal. Tracy menciona que intranasal

TABLA I

Autores	Años	Objetivos	Población, Muestra	Género, Edad Grupo	Tipo de estudio	Ruta de Administración	Resultado/dolor alivio
madrazo y columnas.	1987	Evaluando el efecto analgésico de somatostatina OXT y vasopresina En continuo incapacitante dolor pleurítico	oncológico paciente (n = 1)	Hombre/Adulto	Caso de estudio	intratecal	Hubo una mejora del 88% en el dolor. después de 77 minutos de administración de OXT
yang	1994	Evaluando el efecto de OXT en la espalda baja aguda y crónica dolor	Humanos y animales/ratas)	No especificado/ Adultos	Analítico	intratecal	OXT alivia dolor crónico con una ED50 de 0,172 (µg/kg), esto sustancia induce analgesia efectiva a través de la activación de lo endógeno sistema opioide
Anderberg y cols.	2000	Evaluación de suero concentraciones de OXT en mujeres con fibromialgia en diferente hormonal estados, así como mujeres deprimidas suero enlazante OXT con adverso síntomas tales como dolor, estrés, depresión ansiedad y felicidad	fibromialgia pacientes (n = 39)	Mujeres/Adultos	Analítico / Control de caso estudiar	Sólo N/A suero OXT fue medido, no exógeno OXT fue administrado	Significativo las diferencias fueron Se encuentra en niveles bajos de OXT y en informes de dolor más altos. (pag = 0,03). Recomendaciones sugerir OXT puede tener un papel en la integración de ejes de tensión del monoaminérgico sistema y el neuropéptidos que median el dolor en pacientes con fibromialgia

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)

Autores	Años	Objetivos	Población, Muestra	Género, Edad Grupo	Tipo de estudio	Ruta de Administración	Resultado/dolor alivio
Alfven	2004	Evaluación del suero concentración de OXT en niños con dolor abdominal	Recurrente dolor abdominal de orgánicos y no origen organico (n = 48)	Hombre y mujer /Niños	Caso analítico estudio de control	Sólo N/A suero OXT fue medido, no exógeno OXT fue administrado	Concentración sérica de OXT fue 30,5 pmol/L (TI 95% = 24,6-36,5) significativamente bajo grupo de control de bronceado (M = 45,0 pmol/L. Un año después, otro estudio encontró una media de 38,7 pmol/L (TI 95% = 30,6-46,7), concentración. Significativamente más alto que el uno obtenido previamente. (P<0,05). También hubo resultados positivos correlacion entre cortisol y OXT (R = 0,45; p < 0,05) en niños con abdominales organicos dolor. niños con psicógeno dolor abdominal, mostró niveles más bajos de controles de bronceado OXT en suero posiblemente en respuesta a enfermedades crónicas estrés

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)

Autores	Años	Objetivos	Población, Muestra	Género, Edad Grupo	Tipo de estudio	Ruta de Administración	Resultado/alivio del dolor
wang y columnas.	2013	Entendiendo el Papel de la OXT en la modulación del dolor.	tensional dolor de cabeza y migraña (n = 112)	Hombre y mujer /Adultos	doble ciego controlado con placebo estudio aleatorizado	intranasal	Dependiente de la dosis analgesia 400 ng: 71,4% remisión total 28,6% parcial remisión 200 ng: 50% de remisión total 42,9% parcial remisión 7,1% no mejora. 100 ng: 32,1 remisión completa 35,8% parcial remisión 32,1% no mejora Hubo una relación positiva entre intensidad del dolor y OXT en el LCR (Y = 9,898X + 7,614, R = 0,950, p < 0,001)
Mameli y columnas.	2014	Evaluación de la eficacia y seguridad de OXT intranasal en polimedicaado pacientes con fibromialgia	fibromialgia pacientes (n = 16)	Mujer / Adultos	doble ciego, controlado con placebo prueba aleatoria	intranasal	El estudio presente no mostró positivo efectos terapéuticos, y no mejoró el dolor y no redujo la ingesta de medicación analgésica
Condés-Lara y cols.	2016	Informar la respuesta de OXT epidural en casos de severa dolor crónico	Avanzado metastásico pacientes con cáncer. (norte = 2)	Hombre y mujer / Adultos	Caso de estudio	intratecal	Mejora en dolor sin pérdida del conocimiento

La administración induce efectos periféricos y centrales que pueden ser mensurables (5). En general, los autores de los distintos estudios informaron efectos analgésicos de la OXT (9,12,16). Apenas, en uno de ellos, los autores indican que al menos en alguna proporción, la OXT no tuvo efectos analgésicos (10).

Los pocos informes de efectos secundarios en los estudios revisados son sorprendentes. Entre ellos, sólo uno indicó que los participantes experimentaron dolor de cabeza (11). Por otro lado, en dos de las publicaciones los autores informaron que no hubo efectos secundarios por el uso de esta sustancia (12).

Teniendo en cuenta la diversidad en la población y los métodos experimentales en los que se buscó observar la respuesta en pacientes con dolor crónico en relación al efecto de la OXT, se debe tener en cuenta que el dolor tiene un componente sensorial y otro emocional que condicionan todas las características inherentes al dolor en sí mismo e individualmente en cada persona. Según la IASP, el componente sensorial, es decir el percibido por los nociceptores periféricos, tiene la misma importancia que las emociones, el contexto particular y los sentimientos involucrados con la experiencia dolorosa. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por Mameli, Yang y Singer et al., entre otros, los pacientes experimentan una mejoría del dolor significativamente superior a la obtenida con placebo como consecuencia de la aparición de emociones positivas, mejora del afecto y reconstitución emocional. activación del sistema OXT (17,18). La OXT estimula receptores a nivel pre y postsináptico, iniciando una sucesión de eventos que terminan en la liberación de opioides endógenos. El sistema opioide produce un fenómeno de modulación central que induce reordenamiento sináptico y cambios plásticos que modifican la experiencia y afectan positivamente la tolerancia del paciente ante la presencia de un estímulo potencialmente nociceptivo (5). En consecuencia, se produce un cambio significativo en el estado emocional del paciente y su afectividad, una mejora significativa en la experiencia dolorosa y en el relato individual del dolor. Se puede suponer que la OXT, en diversas presentaciones, modifica la experiencia nociceptiva, y a pesar de no tratar la causa fisiopatológica del dolor crónico, hace que el paciente sienta menos dolor. De hecho, los resultados obtenidos por Mameli et al. indican que la depresión disminuyó tanto en el grupo control como en el experimental, desde el inicio hasta la tercera semana (47,2 con DE 12,1 a 45,9 con DE 12,0 en el grupo control y pasó de 48,2 con DE 12,2 a 46,2 con una DE 12,6) (19).

Se puede argumentar que la evidencia aportada por la mayoría de los estudios está relacionada con la activación del sistema OXNérgico.

Basándonos en la revisión realizada, consideramos que la OXT tiene un gran potencial como adyuvante en pacientes adultos con dolor crónico y que es necesario evaluar rigurosamente su perfil de seguridad y sus efectos adversos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Burel RG, Timothy JN, Meredith TR. OXT: un analgésico multifuncional para el dolor crónico de los tejidos profundos. *Curr Pharm Des* 2015;21(7):906-13.
2. Carson DS, Guastella AJ, Taylor ER, McGregor IS. Una breve historia de la OXT y su papel en la modulación de los efectos psicoestimulantes. *J Psychopharmacol* 2013;27(3):231-47. DOI: 10.1177/0269881112473788.
3. AB NM. Vincent du Vigneaud - Hechos http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1955/vigneaudfacts.html
4. Madrazo I, Franco-Bourland R, Leon V, Mena I. Efecto anagésico de la somatostatina-14 intracerebroventricular (ICV) (SOM-14), la arginina vasopresina (AVP) y la OXT (OT) en un paciente con dolor terminal por cáncer. *Pain* 1987;30(Suplemento 1):S142.
5. Yang J. La administración intratecal de OXT induce analgesia en el dolor lumbar que involucra el sistema de péptidos opiáceos endógenos. *Columna vertebral* 1994;19(8):867-71.
6. Uryvaev I, Petrov G. Disminución de la sensibilidad al dolor en el hombre después del tratamiento con dosis super bajas de OXT. *Boletín de Biología y Medicina Experimentales*; 1996.
7. Wang YL, Yuan Y, Yang J, Wang CH, Pan YJ, Lu L, et al. La interacción entre la OXT y la modulación del dolor en pacientes con dolor de cabeza. *Neuropeptidos* 2013;47(2):93-7. DOI: 10.1016/j.npep.2012.12.003.
8. Erupción JA, Campbell TS. El efecto de la administración intranasal de OXT sobre el dolor agudo por frío: una investigación cruzada, doble ciego, controlada con placebo y entre participantes. *Psychosom Med* 2014;76(6):422-9. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000068.
9. Mameli S, Pisanu GM, Sardo S, Marchi A, Pili A, Carboni M, et al. OXT spray nasal en pacientes fibromiálgicos. *reumatol Ent* 2014;34(8):1047-52. DOI: 10.1007/s00296-014-2953-y.
10. Turk D, Gatchel R. Enfoques psicológicos para el manejo del dolor; 2002.
11. Tracy LM, Georgiou-Karistianis N, Gibson SJ, Giummarra MJ. Revisión: OXT y la modulación de la experiencia del dolor: implicaciones para el manejo del dolor crónico. *Reseñas de neurociencia y biocomportamiento* 2015;55:53-67.
12. Goodin B, Ness T. OXT: un analgésico multifuncional para el dolor crónico de los tejidos profundos. *Curr Pharm Des* 2015;21(7):906-13.
13. Anderberg UM, Uvnas-Moberg K. Niveles plasmáticos de OXT en pacientes femeninas con síndrome de fibromialgia. *Z Rheumatol* 2000;59(6):373-9.
14. Alfvén G. Plasma OXT en niños con dolor abdominal recurrente. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2004;38(5):513-7.
15. Condés-Lara M, Maie IAS, Dickenson AH. Acciones de OXT sobre las actividades neuronales de la médula espinal evocadas aferentes en ratas neuropáticas pero no en ratas normales. *Brain Research* 2005;1045(1-2):124-33.
16. Condes-Lara M, Zayas-González H, Manzano-García A, Cordova-Quiroz E, Granados-Mortera J, García-Cuevas M, et al. Manejo exitoso del dolor con OXT epidural. *CNS Neurosci Ther* 2016;22(6):532-4.

17. Alfven G. Concentraciones reducidas de OXT y cortisol en niños con dolor abdominal recurrente de origen no orgánico. *Acta Pediátrica* 1994.
18. Singer T, Snozzi R, Silani G, Bird G, Petrovic P, Heinrichs M, et al. Efectos de la OXT y el comportamiento prosocial en las respuestas cerebrales a experiencias directas y indirectas Dolor cedido. *Emoción* 2008;8(6):781-91. DOI: 10.1037/a0014195.
19. Louvel D, Delvaux M, Felez A, Fioramonti J, Bueno L, Lazorthes Y, et al. OXT aumenta los umbrales de percepción visceral del colon en pacientes con síndrome del intestino irritable. *Gut* 1996;39(5):741-7.