

Aportes a la patogenia del dolor: un enfoque desde la Neuroinmunoendocrinología

Instituto Nacional de Endocrinología-Enfermedades Metabólicas y Escuela Latinoamericana de Medicina

Dr. Emigdio José León Toirac¹, MsC. Dra. Alina Alerm González², MsC. Ubaldo González Pérez³

¹Especialista de 1er Grado en Inmunología y MGI, Profesor Auxiliar e Investigador Agregado, Departamento Inmunología. Instituto Nacional de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (INEN). Profesor Adjunto del Dpto. Anatomía Patológica de la ELAM. ²Especialista de 2do Grado en Inmunología y en Fisiología Normal y Patológica, Profesor Consultante e Investigador Titular, Universidad Médica de la Habana. Facultad Girón. ³Licenciado en Psicología, Profesor Auxiliar, Universidad Médica de la Habana. Facultad Girón.

RESUMEN

Objetivo: El dolor es un problema de salud muy importante y un tema cuyo estudio va en aumento. Sin embargo, estudios recientes arrojan que sólo el 15% de los médicos de la atención primaria se sienten capacitados para tratar el dolor crónico; y que las neuronas no son las únicas involucradas en el establecimiento y mantenimiento del dolor. El presente trabajo se realizó con el objetivo de valorar en la literatura científica actualizada la contribución de los sistemas neurológico, inmune y endocrino a la patogenia del dolor.

Desarrollo: La presencia de inflamación en el sitio dañado genera una cascada de eventos que producen la concentración y activación de células inmunes innatas; la producción de citocinas proinflamatorias, y de factores hormonales y neurotróficos activadores de las células gliales que a su vez perturban la transmisión sináptica. Todo este conjunto favorece la persistencia del dolor.

Conclusiones: La interacción de los sistemas neurológico, inmune y endocrino en los mecanismos de establecimiento y perpetuación del dolor resulta incuestionable a la luz de los hallazgos científicos de los últimos tiempos. La modulación integral de estos agentes aportaría nuevas alternativas eficaces en el manejo del dolor.

Palabras clave: dolor, inflamación, citocinas, eje neuroinmunoendocrino.

INTRODUCCIÓN

El dolor es un problema de salud muy importante y un tema cuyo estudio va en aumento.⁽¹⁾ Los procesos que implican al dolor como síntoma cardinal afectan la salud global, la capacidad funcional y el sentido de bienestar de cada individuo. ⁽²⁾

Del 10 al 20% de las poblaciones americanas y europeas reportan el dolor crónico como un padecimiento frecuente entre sus habitantes; constituyendo uno de los motivos habituales de consulta de urgencia en el ámbito clínico contemporáneo. Otro hallazgo interesante en lo referente a datos estadísticos es que el 59% de las personas que padecen dolor crónico son mujeres. Además también ha sido detectado en un estudio reciente que sólo el 15% de los médicos de la atención primaria se sienten capacitados para tratar el dolor crónico. ⁽³⁾

Por mucho tiempo se ha considerado el dolor como la consecuencia sensorial desagradable de la actividad

neuronal en vías nociceptivas específicas activadas por estímulos nocivos, inflamación, o daño al sistema nervioso. Sin embargo, actualmente se ha esclarecido que las neuronas no son las únicas involucradas en el establecimiento y mantenimiento de los estados clínicos de dolor más comunes. ^(3,4)

En la actualidad se plantea que al menos tres sistemas responden de manera coordinada ante la presencia del dolor por lesión de un tejido. Son ellos el sistema nervioso, el endocrino y el inmunológico. Esta red interactiva de órganos, células linfoides y elementos humorales inmunológicos trabaja interdependientemente con los sistemas nerviosos y endocrinos para proteger al organismo y tratar de garantizar la homeostasis. ⁽²⁾

El presente trabajo se realizó con el objetivo de valorar en la literatura científica actualizada la contribución de los sistemas neurológico, inmune y endocrino a la patogenia del dolor.

DESARROLLO

Para la confección de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica de material digital a través de la navegación del sitio web PubMed de la Biblioteca Médica Nacional de EUA e Institutos Nacionales de Salud (US National Library of Medicine National Institutes of Health), con dirección electrónica <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, disponible en el sitio de informática médica cubano Infomed. Se emplearon las palabras clave *immunity* y *pain* (inmunidad y dolor). La asociación de estos términos arrojó un total de 1398 citas bibliográficas. De éstas, fueron consultadas las publicaciones ubicadas en revistas de libre acceso especializadas en el tema (total de 367), pertenecientes a los últimos cinco años (total de 205), y fueron priorizadas las revisiones analíticas o metanálisis (total de 39). Finalmente, se emplearon 31 artículos científicos como referencia bibliográfica.

El dolor es uno de los signos flogísticos que acompañan a la inflamación. Como consecuencia de la respuesta inflamatoria, se aísla y destruye el agente dañino, lo cual permite la reparación del tejido u órgano dañado; cuando se mantiene de forma crónica hay destrucción de los tejidos locales.(5)

La persistencia del dolor crónico como un problema capital en la medicina ha inducido a la implementación de múltiples investigaciones clínicas que han enfrentado varias dificultades. En el contexto molecular, muchos de los hallazgos experimentales han sido obtenidos de modelos animales murinos. Las proyecciones en humanos siguen siendo un desafío, producto de incuestionables restricciones éticas y de la complejidad del control de variables subjetivas mediadas por diversos factores psicológicos. (1,6)

En cuanto al enfoque clínico y terapéutico se ha demostrado que el modelo tradicional de abordaje del dolor desde el punto de vista completamente neural no ha propiciado intervenciones curativas exitosas. La necesidad de un enfoque interdisciplinario emerge de todos los planteos anteriores. (1)

La literatura científica actual refiere fuertes evidencias sobre la comunicación e interdependencia de los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico, pero casi todos los estudios y enfoques de las revisiones establecen la asociación entre sólo dos de los sistemas, en lugar de los tres en conjunto. (2,4)

Es conocido que todos los órganos linfoides tienen inervación autonómica. Cuando la excitación del sistema nervioso simpático ocurre, las terminales axonales que inervan estos tejidos liberan sustancias neurotransmisoras. Por su parte el sistema inmune genera citocinas que establecen un circuito de retroalimentación positiva en el que participan células nerviosas como las microglías y astrocitos. Los nervios vago y glossofaríngeo detectan estos productos inmunes proinflamatorios periféricos y recíprocamente, inducen la liberación de interleucina (IL) 1 β en el hipotálamo y el hipocampo. Además, el sistema

inmunológico es una fuente de péptidos opioides endógenos que se refuerzan en las células inmunes localizadas en un tejido inflamado como consecuencia de un traumatismo. (4,7)

Por su parte, los sistemas nervioso y endocrino cooperan en la respuesta al estrés. Las estructuras neurales estimulan el inicio de las respuestas hormonales y proporcionan los mecanismos de regulación controlada por retroalimentación. Los mecanismos principales de respuesta ante el estrés a nivel cerebral son el sistema noradrenérgico-locuscoeruleus, eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA) y el eje simpatoadrenomedular (SAM). Los efectores periféricos de estos mecanismos son las hormonas circulantes del SAM, principalmente las catecolaminas epinefrina (E) y norepinefrina (NE), junto con el neuropéptido cotransmisor simpático Y; así como una familia de péptidos derivados de la hipófisis anterior a la cual pertenecen las hormonas adrenocorticotropa ACTH (del inglés, adrenocorticotropic hormone), β -lipotropina, hormona estimulante de melanocitos β y las β endorfinas. Además de su rol como hormonas en el sistema endocrino, la hormona liberadora de corticotropina (CRH, del inglés corticotropin-releasing hormone), E, NE y las β -endorfinas asumen el papel de neurotransmisores en el sistema nervioso.(2,8)

Finalmente, el sistema inmunológico cuenta con una amplia distribución en el organismo, e involucra una gran variedad de órganos y células para ejercer sus funciones, tanto en el nivel innato como en el adquirido. El sistema endocrino, a su vez, emplea la circulación sistémica para ejercer sus funciones de comunicación y regulación. Por consiguiente, la interfaz inmune-endocrina tiene muchos espacios comunes y múltiples células inmunitarias poseen receptores para varios péptidos hormonales y adrenoreceptores. (2,9)

El sistema inmune detecta la presencia de una lesión en el organismo a través de mensajeros inmunes originados en la propia lesión; por la activación simpática inducida por nociceptores con la subsiguiente estimulación de tejidos inmunes; y finalmente, a través de la señalización endocrina de los ejes SAM y HPA. (10)

La reacción de fase aguda es determinada por la elevada producción de moléculas mensajeras inmunitarias por macrófagos locales, neutrófilos y granulocitos. Estas células producen citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α) que son liberadas al espacio intercelular y a la circulación. La reacción de fase aguda activa otras células inmunes y tiene un impacto sistémico complejo. A partir de entonces, son activadas subpoblaciones de linfocitos T cooperadores que se especializan en la producción de un perfil particular de citocinas. (11)

Las citocinas son polipéptidos producidos, fundamentalmente, por los linfocitos y macrófagos activados, aunque también pueden ser originados por el tejido conectivo. Su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones del sistema inmune y en el

mecanismo de la inflamación. Es el principal medio de comunicación intercelular ante una agresión iniciando la respuesta inflamatoria. (12,14)

En lo referente a la inflamación como respuesta a una agresión tisular se ha observado que en el sitio de la lesión hay liberación de los fosfolípidos de la membrana celular. Las prostaglandinas son producto de las transformaciones enzimáticas de estos fosfolípidos y excitan a los nociceptores, desencadenando la sensación de dolor y comenzando el proceso inflamatorio local, donde se liberan otros mediadores tales como bradiquinina, histamina, potasio, óxido nítrico, interleucinas, etc. (4,12)

Las IL-1 α , IL-1 β son el principal factor desencadenante de la inflamación, pues activan la vía de la enzima ciclooxigenasa que conlleva a la irritación de los nociceptores. Por tal razón ha quedado establecido que cuando existe una irritación neuronal del nociceptor, la expresión clínica es la inflamación; para la cual las citocinas o interleucinas son el factor más importante en su evolución, mientras que a nivel del sistema nervioso central, el disturbio es sináptico y está modulado en gran medida por los niveles de glutamato, neurotransmisor excitatorio, y las β -endorfinas, con gran potencia analgésica.(12)

Estudios recientes ratifican una comunicación entre los sistemas inmunológico y nervioso en el contexto del dolor. La presencia de inflamación en el sitio dañado genera una cascada de eventos que producen la concentración y activación de células inmunes innatas; así como la descarga de sustancias inmunoactivas y factores neurotróficos que recrean un ambiente neuroinflamatorio activador de las células gliales moduladoras de la transmisión sináptica. Las glías activadas también producen citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α que contribuyen a la propagación de la neuroinflamación a través del reclutamiento de otras células gliales cercanas. Las respuestas iniciales de las glías son beneficiosas pero si la estimulación es demasiado intensa o continua pueden favorecer la perpetuación del dolor. (3,15)

La activación de las glías es condición necesaria, pero no suficiente para la expresión del dolor neuropático. Además de los mediadores solubles ya mencionados pueden encontrarse otras moléculas ubicadas en la superficie celular como las integrinas (como la anexina 1 cuya expresión es regulada por glucocorticoides) y los antígenos CD4 (del inglés cluster of differentiation) y del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés major histocompatibility complex) de la clase II. La activación glial podría ser simplemente el primer paso en una cascada de contestaciones inmunes en el sistema nervioso. Por consiguiente, las microglías pudieran ser responsables de la iniciación del dolor neuropático, y los astrocitos pudieran estar involucrados en su mantenimiento. (16)

Una visión integradora de los restantes sistemas en este contexto del dolor y estrés ha permitido plantear que los cambios en el circuito neuroendocrino están orientados hacia el sistema nervioso simpático. Esta acción

autónoma genera niveles plasmáticos incrementados de catecolaminas y glucocorticoides que actúan como reguladores de la respuesta inmune; como consecuencia de esta regulación se evita el daño tisular inducido por la inflamación y se garantiza un efecto neuroprotector. Las citocinas proinflamatorias también juegan un rol importante en el establecimiento de rutas de retroalimentación negativa y positiva entre los sistemas inmune, nervioso y endocrino en respuesta al estrés. (10)

Otra conexión crucial en este escenario lo aporta la CRH, que induce la producción a nivel endocrino y neurológico de péptidos con acción heterogénea sobre las citocinas, fundamentalmente la IL-1. El comportamiento de esta hormona es proinflamatorio y angiogénico. Se ha detectado en concentraciones elevadas en los sitios inflamados, por lo que se considera que su producción periférica está a cargo de las mismas células inmunes o nerviosas del sitio lesionado. (2,15,16)

Una de las principales dianas de la CRH son los mastocitos o células cebadas, cuya participación en la inflamación relacionada con el dolor ha sido analizada. La intervención de estas células en los mecanismos del dolor está dada por su potencial estructural citoplasmático con gránulos cargados de sustancias proinflamatorias y reguladoras. Algunos estudios (4,6,17,18) refuerzan el papel de estas células en la evolución del dolor hacia la cronicidad. Incluso se les ha atribuido el rol de coordinadoras de la inflamación, estableciendo la conexión entre los tres sistemas, pues estimulan a glías y células inmunitarias, según el influjo endocrino que ellas reciban. (Figura 1)

La observación del padecimiento de lesión dolorosa en diferentes miembros de una misma familia ha incrementado el cuestionamiento de la posible imbricación de factores genéticos en la fisiopatología del dolor. En este sentido, algunos estudios han revelado diferencias en las moléculas de MHC-II entre pacientes y controles. La complejidad y variabilidad de expresión de estos antígenos están determinadas genéticamente en el cromosoma 6 humano. La relevancia clínica de estos resultados no ha sido especificada aún. (19)

A pesar de estos conocimientos aún persiste el dilema sobre el compromiso del sistema inmune adquirido en las diferentes etapas del dolor. Resultados de novedosos estudios indican que las células inmunes específicas actúan como espectadoras inocentes en los procesos de dolor agudo. (16) Se ha constatado la activación directa de nociceptores mediada por patógenos en la inducción del dolor en estadios iniciales del proceso inflamatorio. Esta ausencia de respuesta inmune se debe a que el sistema nervioso, a través de potentes circuitos de reflejo neural, ejerce una presión inmunomodulatoria manteniendo la homeostasis; y además a la eficacia de los mecanismos de evasión presentes en los patógenos. (20)

Aparte de de los reguladores de la nocicepción existentes, se ha planteado la expresión de receptores de tipo Toll (TLR, del inglés Toll like receptors) en células del sistema

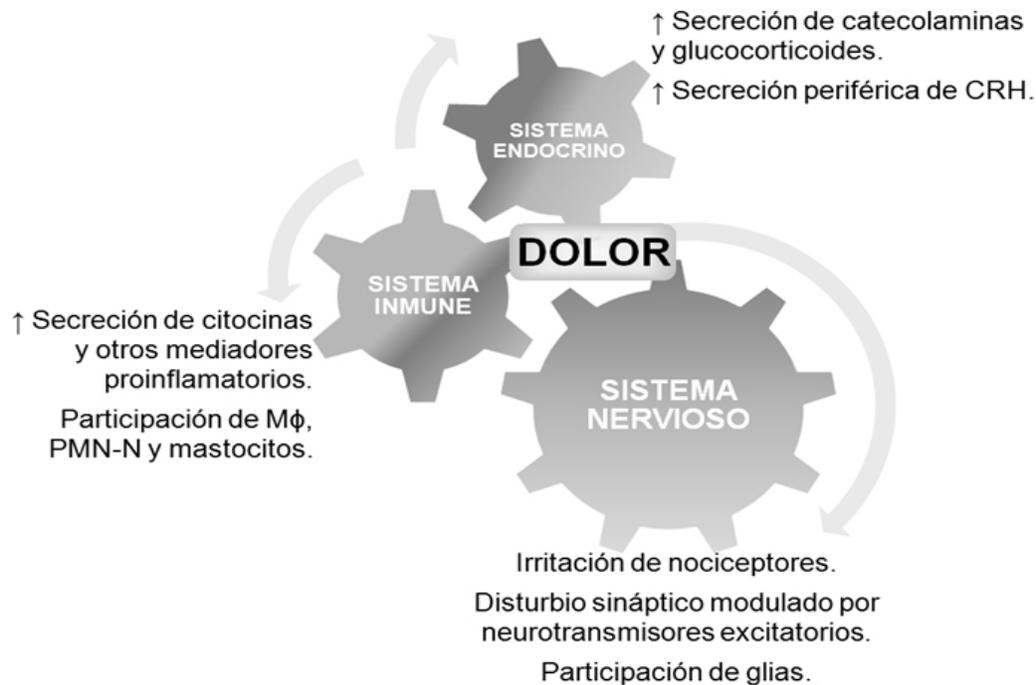


Figura 1. Interacción de los sistemas nervioso, inmune y endocrino en la patogenia del dolor. CRH, hormona liberadora de corticotropina (CRH, del inglés *corticotropin-releasing hormone*); Mφ, macrófago; PMN-N, leucocitos polimorfonucleares neutrófilos.

nervioso que determinan la inmunocompetencia de este tejido, como posible contribuyente a la patogenia del dolor. La presencia de estos receptores de tipo TLR-3, TLR-4, TLR-7 y TLR-9 en células endoteliales y nerviosas ubicadas en los ganglios de las raíces dorsales ha sido recientemente confirmada en estudios in vitro. Aún se desconocen las consecuencias de este hallazgo y su relación hipotética con sus ligandos expresados en los patógenos (PAMP, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*). (21)

El reconocimiento del compromiso de las células inmunitarias, endocrinas y las glías en los cambios fisiopatológicos posteriores a un daño tisular que genera dolor, es vital para ofrecer nuevos y satisfactorios acercamientos al tratamiento de esta entidad. (22, 23) Esta es la razón básica que explica el fracaso de las terapias convencionales que sólo toman en cuenta el factor neurológico, tratando de reducir exclusivamente los signos activadores neuronales. En contraste, la modulación de la respuesta inmune ante la lesión tisular y el manejo de las glías como blanco terapéutico, aportarían oportunidades ideales para modificar el grado de afectación que producen estos dos elementos patogénicos. (3,4)

Dentro de lo que constituye un nuevo acercamiento potencial en la terapéutica del dolor se han incluido a los antagonistas de los receptores de quimiocinas que pudieran tener propiedades antinociceptivas/analgésicas en el dolor neuropático rebelde a tratamiento. Se ha descrito además,

el empleo de la minociclina, antibiótico que reduce la migración de las microglías hacia los sitios de la lesión e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias y óxido nítrico en neuronas y glías. Otro grupo de agentes farmacológicos incluye a la pentoxifilina y el antagonista del receptor de leucotrienos ibudilast (AV411), que ejercen su efecto a través de la inducción de citocinas reguladoras como la IL-10 y la IL-2. A pesar de lo prometedor del empleo de estos agentes, los mismos sólo se encuentran actualmente en ensayos preclínicos avanzados. (3,5,24) No sólo el bloqueo de citocinas ha sido propuesto como terapia, sino que el empleo de sustancias a nivel experimental que inhiben la expresión de moléculas de superficie importantes para el desempeño celular inflamatorio, constituye una premisa. Tal es el caso de la propentofilina que suprime la activación de los astrocitos; y la naloxona que bloquea las respuestas gliales por la activación de los TLR-4. (20,24)

En relación a otras posibles aproximaciones paliativas se ha tenido en cuenta que la composición de la microbiota intestinal tiene efectos profundos en la diferenciación inmunológica con una marcada incidencia en el equilibrio efector - regulador de la inmunidad mediada por linfocitos T. Estudios realizados aportaron evidencias de efectos epigenéticos al observar que el consumo de probióticos promueve el predominio de linfocitos T reguladores que protegen al hospedero de respuestas inflamatorias

inducidas por patógenos, limitando la activación de la vía desencadenada por los TLR-4. (25, 26)

La Medicina Fisiológica de Regulación también ha sido explorada en el control del dolor y la inflamación, debido a su fundamento biológico que radica en ofrecer formulaciones en presentaciones homeopáticas equiparadas con el nivel de concentración sanguínea que alcanzan las sustancias mensajeras químicas como las hormonas, neurotransmisores y citocinas. Este tipo de intervención genera un menor riesgo de efectos secundarios indeseados asociados a los medicamentos conocidos hasta la fecha. (12)

Algunos de estos efectos secundarios poseen severas implicaciones para el eje inmunoendocrino. Tal es el caso de los opioides que producen cambios del eje HPA que repercuten en la actividad glucocorticoide endógena potenciando, paradójicamente, la inflamación y

trastornos inmunitarios diversos, como la supresión o la autorreactividad. (22,27,31)

CONCLUSIONES

La interacción de los sistemas neurológico, inmune y endocrino en los mecanismos de establecimiento y perpetuación del dolor resulta incuestionable a la luz de los hallazgos científicos de los últimos tiempos. La participación de células y moléculas inmunitarias, así como la aportación funcional de las células gliales, los mediadores hormonales y neuropéptidos a la patogenia del dolor genera un reto al diseño de nuevas investigaciones básicas y clínicas, que permitan identificar sustancias diana en esta compleja red patológica y modular su acción de manera integral, así como obtener herramientas eficaces en el manejo y control del dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mogil JS. *Animal models of pain: progress and challenges*. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10:283-294.
2. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. *Pain and Stress in a Systems Perspective*. *Reciprocal Neural, Endocrine and Immune Interactions*. *J Pain*. 2008 February;9(2):122-145.
3. Fields RD. *New culprits in chronic pain*. *Scientific American*. 2009 November; 301(5):50 - 57.
4. Scholz J, Woolf CJ. *The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia*. *Nature Neuroscience*. 2007 November;10(11):1361-8.
5. White FA, Bhangoo SK, Miller RJ. *Chemokines: integrators of pain and inflammation*. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2005 October;4:834-844.
6. Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. *Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils*. *Nature Immunology*. 2011;12:1035-1044.
7. Ohman L, Simren M. *Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:163 -173.
8. Alexander JK, DeVries AC, Kigerl KA, Dahlman JM, Popovich PG. *Stress exacerbates neuropathic pain via glucocorticoid and NMDA receptor activation*. *Brain Behav Immun*. 2009;23:851-860.
9. Fischer TZ, Waxman SG. *Neuropathic pain in diabetes - evidence for a central mechanism*. *Nat Rev Neurol*. 2010 July;6(8):462-6.
10. Tracey KJ. *Reflex control of immunity*. *Nature Reviews Immunology*. 2009 June;9:418-28.
11. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3rd. *Th17 cells in immunity and autoimmunity*. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:986789.
12. Urgelles L. *Dolor vs. Inflamación: nuevas ideas sobre su evaluación y control*. *Revista Dolor*. 2010;7(V):versión on line. Fecha de consulta: 16 de agosto de 2014. Disponible en: <http://www.intramed.net/UserFiles/pdf/68545.pdf>
13. Odegaard JI, Chawla A. *Alternative macrophage activation and metabolism*. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:275-297.
14. Wynn TA, Barron L. *Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis*. *Semin Liver Dis*. 2010;30:245-257.
15. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. *The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain*. *Pain Pract*. 2010 May- Jun;10(3):167-84.
16. Austin PJ, Moalem-Taylor G. *The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines*. *Journal of neuroimmunology*. 2010;229:26-50.
17. Graziottin A, Skaper SD, Fusco M. *Mast cells in chronic inflammation, pelvic pain and depression in women*. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jul;30(7):472-7.
18. Schomberg D, Olson JK. *Immune responses of microglia in the spinal cord: contribution to pain states*. *Exp Neurol*. 2012 Apr;234(2):262-70.
19. Borchers AT, Gershwin ME. *Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review*. *Autoimmun Rev*. 2014 Mar;13(3):242-65.
20. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N, Von Hehn CA, Zhao F, Tran J, et al. *Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation*. *Nature*. 2013 Sep 5;501(7465):52-57.
21. Nicotra L, Loram LC, Watkins LR, Hutchinson MR. *Toll-Like Receptors in Chronic Pain*. *Exp Neurol*. 2012 Apr;234(2):316-329.
22. Chen MC, Meckfessel MH. *Autoinflammatory disorders, pain, and neural regulation of inflammation*. *Dermatol Clin*. 2013 Jul;31(3):461-70.
23. Guillot X, Semerano L, Decker P, Falgarone G, Boissier MC. *Pain and immunity*. *Joint Bone Spine*. 2012 May;79(3):228-36.
24. Sofat N, Kuttapitiya A. *Future directions for the management of pain in osteoarthritis*. *Int J Rheumatol*. 2014 Apr;9(2):197-276.
25. Kumar H, Kawai T, Akira S. *Pathogen recognition by the innate immune system*. *Int Rev Immunol*. 2011;30:16-34.
26. Liu T, Gao YJ, Ji RR. *Emerging roles of toll-like receptors in the control of pain and itch*. *Neurosci Bull*. 2012;28:131-44.

27. Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:191-197.
28. Boué J, Blanpied C, Djata-Cabral M, Pelletier L, Vergnolle N, Dietrich G. Immune conditions associated with CD4+ T effector-induced opioid release and analgesia. *Pain.* 2012 Feb;153(2):485-93.
29. Coaccioli S, Di Cato L, Panaccione A, Crapa ME, Paladini A, Piroli A, et al. Hydromorphone does not influence the immune response in patients affected by chronic pain. *Clin Ter.* 2013;164(2):e97-9.
30. Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des.* 2012;18(37):6034-42.
31. Ninković J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids.* 2013 Jul;45(1):9-24.

Contributions to pain pathogeny: An approach from the Neuroimmunoendocrinology

SUMMARY

Objetivo: The pain is a very important health problem and a subject whose study is increasing. Nonetheless, recent studies show that only 15% of primary care physicians feel capable to treat the chronic pain; and neurons are not only the ones involved in the pain establishment and maintenance. The present study was carried out aiming at evaluating the contribution of the neurological, immune and endocrine systems to the pain pathogeny, in the updated scientific literature. o d

Method: The presence of inflammation in the place damaged causes a sequence of events that produces the concentration and activation of innate immune cells; the production of pro inflammatory cytokines, hormonal and neurotrophic activating factors of glia cells which at the same time disturb the synaptic transmission. All these facts favor the pain persistence.

Conclusions: The interaction of the neurological, immune and endocrine systems in the mechanisms of pain establishment and persistence is unquestionable in the face of the latest scientific findings. Comprehensive modulation of these agents would make available new effective alternatives in the pain management.

Key words: pain, inflammation, cytokines, Neuroimmunoendocrine axis .

Dirección para la correspondencia: Dr. Emigdio José León Toirac. Escuela Latinoamericana de Medicina. Carretera Panamericana, km 3^{1/2} Santa Fe.

E-mail: emigdio.leon@infomed.sld.cu