ARTÍCULO DE REVISIÓN
ISSN: 2789-8024 (IMPRESO)
ISSN: 3005-4354 (EN LINEA)
DEP. LEGAL 4-3-95-20 P.O.

Puentes moleculares del trauma al dolor crónico: una revisión sistemática sobre alteraciones postraumáticas

Bridging trauma and chronic pain: a systematic review of post-traumatic molecular alterations

RESUMEN

El dolor crónico postraumático constituye un desafío clínico y científico por la complejidad de los mecanismos que lo sostienen. El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar las alteraciones moleculares descritas entre 2023 y 2025 que explican la transición del dolor agudo hacia la cronicidad tras un trauma. Para ello, se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO y LILACS, seleccionando 25 artículos en inglés y español publicados en el periodo definido. La evidencia sintetizada muestra que la hiperexcitabilidad neuronal mediada por canales de sodio (Nav1.7, Nav1.8) y calcio, la activación de receptores como TRPV1, NMDA y AMPA, la liberación de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, la activación glial y los cambios epigenéticos, en especial los relacionados con HDAC1, conforman una red de procesos que perpetúan el dolor más allá de la lesión inicial. Estos hallazgos no solo amplían la comprensión fisiopatológica del dolor, si no que también señalan nuevas dianas terapéuticas que podrían transformar su manejo clínico.
PALABRAS CLAVE: *dolor neuropático, trauma, canales iónicos, receptores, neuroinflamación.*

ABSTRACT

Post-traumatic chronic pain remains a major clinical and scientific challenge due to the complexity of the underlying mechanisms. The aim of this systematic review was to identify the molecular alterations described between 2023 and 2025 that explain the transition from acute to chronic pain after trauma. Searches were conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, and LILACS, selecting 25 articles published in English and Spanish within the specified period. The evidence shows that neuronal hyperexcitability mediated by sodium (Nav1.7, Nav1.8) and calcium channels, the activation of receptors such as TRPV1, NMDA, and AMPA, the release of proinflammatory cytokines and chemokines, glial activation, and epigenetic changes—particularly those involving HDAC1—form a network of processes that perpetuate pain beyond the initial injury. These findings not only broaden the pathophysiological understanding of pain but also highlight novel therapeutic targets that may transform clinical management.
KEY WORDS: *neuropathic pain, trauma, ion channels, receptors, neuroinflammation.*

Ossio-Ortube Álvaro Xavier*
Jorge Alejandro De La Barra Urquieta**

*Jefe de Cátedra de Fisiopatología. Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) La Paz, Bolivia.

**Auxiliar de Docencia de Fisiopatología (2024–2025). Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) La Paz, Bolivia.

DOI:
https://doi.org/10.53287/scfc7341qe45y

Autor de correspondencia:
xalvos_med@hotmail.com

Recibido: 16/08/2025
Aceptado: 15/10/2025

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico postraumático constituye una de las complicaciones más relevantes tras una lesión tisular o nerviosa, y se asocia con deterioro funcional, discapacidad y disminución de la calidad de vida. La transición del dolor agudo hacia un estado persistente se encuentra modulada por complejas interacciones moleculares que involucran tanto al sistema nervioso periférico como al central. Estudios recientes han demostrado que los canales iónicos dependientes de voltaje, como Nav1.7, Nav1.8 y Cav2.2, desempeñan un papel central en la hiperexcitabilidad neuronal y en la sensibilización periférica (2,3,15–18). De manera paralela, receptores como TRPV1, NMDA y AMPA se han vinculado con procesos de plasticidad sináptica y sensibilización central, contribuyendo a la perpetuación del dolor (2,12,20,21).

La respuesta inflamatoria secundaria al trauma también cumple un rol decisivo: citoquinas como TNF-α, IL-1β e IL-6, junto con quimioquinas como CCL2, participan en la activación de la microglía y los astrocitos, generando un microambiente neuroinflamatorio que amplifica las señales nociceptivas (7–9,19,24). Estos procesos han sido corroborados en modelos experimentales y en neuropatías específicas como la trigeminal (10,11). Asimismo, la investigación reciente en epigenética y regulación transcripcional ha mostrado que factores como HDAC1 y cambios en la expresión génica neuronal pueden modular la persistencia del dolor (13,14,25).

Dada la magnitud del problema y la dispersión de la evidencia, resulta necesario sintetizar los hallazgos moleculares recientes. El objetivo de esta revisión sistemática es identificar y analizar las alteraciones descritas entre 2023 y 2025 que contribuyen al dolor crónico postraumático, con énfasis en canales iónicos, receptores, mediadores inflamatorios y plasticidad sináptica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las guías PRISMA 2020. Se buscaron artículos en PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO y LILACS, publicados entre enero de 2023 y marzo de 2025. La estrategia combinó términos en inglés y español: post-traumatic chronic pain, neuropathic pain, molecular mechanisms, ion channels, receptors y neuroinflammation. Se incluyeron estudios originales en humanos o modelos animales, además de revisiones con metodología explícita, siempre que abordaran alteraciones moleculares vinculadas al dolor crónico postraumático: canales iónicos, receptores, mediadores inflamatorios, plasticidad sináptica, glía o cambios epigenéticos (2,7,8,12–15,19,21,25). Se excluyeron artículos sin información molecular, sin acceso a texto completo o fuera del rango temporal. La selección se realizó en dos etapas: primero por título y resumen, y luego mediante lectura completa. De cada estudio se extrajeron tipo, modelo, moléculas analizadas y principales hallazgos. Finalmente, los resultados se organizaron en categorías temáticas para facilitar el análisis y la síntesis de la evidencia.

RESULTADOS

1. Canales iónicos

El estudio de los canales iónicos ha permitido comprender con mayor detalle cómo una lesión traumática puede convertirse en dolor crónico. Los canales de sodio dependientes de voltaje Nav1.7 y Nav1.8 han sido descritos como actores principales en la hiperexcitabilidad neuronal. Su sobreexpresión en fibras nociceptivas periféricas tras el trauma reduce el umbral de activación y favorece la descarga repetitiva (2,3,15,18). La evidencia clínica reciente muestra que la inhibición selectiva de Nav1.8 mediante suzetrigine (VX-548) logra analgesia significativa en pacientes con dolor neuropático, lo que marca un hito en la búsqueda de alternativas no opioides (16,17). Estos resultados confirman lo que ya se había observado en modelos animales (18).

Otros canales también desempeñan un papel relevante. Los canales de calcio tipo N (Cav2.2), implicados en la liberación de neurotransmisores excitatorios, participan en la sensibilización central (3). Los canales TRP, en particular TRPM2, median la neuroinflamación a través de TLR4, contribuyendo a la cronificación del dolor (12). Incluso los canales lisosómicos han emergido como moduladores inesperados de la nocicepción, ampliando las posibles dianas moleculares (1). Esta diversidad sugiere que los canales iónicos no son actores aislados, sino parte de una red

molecular compleja susceptible de intervención terapéutica (5,6).

2. Receptores

Entre los receptores, destacan los de la familia TRP, especialmente TRPV1, cuya activación sostenida se relaciona con hipersensibilidad térmica y mecánica. Se han identificado variantes genéticas que aumentan la susceptibilidad al dolor neuropático tras el trauma, confirmando la relevancia clínica de este canal (2,13). Los receptores NMDA y AMPA en médula espinal son fundamentales en la sensibilización central, al inducir fenómenos de plasticidad sináptica a largo plazo (20,21). La subunidad α2δ-1, regulada por gabapentinoides, refuerza la interacción entre estos receptores y potencia la transmisión excitatoria (21).

La evidencia también apunta a receptores purinérgicos y GABAérgicos, que modulan de manera indirecta la excitabilidad neuronal y explican por qué la pérdida del equilibrio excitación-inhibición favorece el dolor persistente (5,6). En paralelo, estudios recientes han mostrado que receptores periféricos como los NMDA extraespinales también contribuyen a la sensibilización, lo que amplía el espectro de potenciales blancos terapéuticos (20).

3. Mediadores inflamatorios y quimioquinas

El trauma desencadena una cascada inflamatoria en la que destacan citoquinas como TNF-α, IL-1β e IL-6, que sensibilizan nociceptores periféricos y favorecen la activación glial (7–9,19). La liberación de estas moléculas en el microambiente medular potencia la transmisión nociceptiva y refuerza la cronificación del dolor. En esta línea, estudios han señalado que la vía CCL2/CCR2 es esencial para la infiltración de monocitos y la amplificación del dolor neuropático (24).

Además, investigaciones recientes han identificado que la interacción entre inflamación y receptores TRP constituye un mecanismo de puente entre el daño tisular y la sensibilización sostenida (12). Estas observaciones sustentan que la inflamación no es solo un fenómeno secundario, sino una pieza estructural en el dolor neuropático postraumático.

4. Plasticidad sináptica y sensibilización central

La plasticidad neuronal explica por qué el dolor persiste más allá de la lesión inicial. La activación repetida de receptores NMDA y AMPA en médula espinal induce cambios en la fuerza sináptica que consolidan la sensibilización central (20,21). Esta plasticidad se acompaña de una reprogramación transcripcional tras el daño nervioso periférico, lo que modifica la expresión de genes vinculados con excitabilidad y transmisión nociceptiva (13,14). Estudios en dolor neuropático crónico han confirmado que estas modificaciones no se limitan a los receptores excitatorios, si no que incluyen la reducción de señales inhibitorias, como las gabaérgicas, alterando el balance neuronal (5,6). En la práctica clínica, este conocimiento a impulsado nuevas estrategias terapéuticas. Un análisis reciente sobre paradigmas de manejo postraumático resalta que comprender estos mecanismos puede orientar la selección de terapias multimodales en el paciente con trauma musculoesquelético (4).

5. Glía y mecanismos epigenéticos

El papel de la neuroglia se ha consolidado en los últimos años. Tanto microglía como astrocitos, al activarse, liberan citoquinas y quimioquinas que amplifican la transmisión nociceptiva (8,9,19). Se ha demostrado que la inhibición selectiva de la activación glial reduce de manera significativa la hiperalgesia en modelos animales, confirmando su potencial como diana terapéutica (23).

Los mecanismos epigenéticos también han cobrado relevancia. Se ha observado que la histona deacetilasa 1 (HDAC1) regula la expresión de genes críticos en la nocicepción; su inhibición selectiva disminuye la activación microglial y atenúa el dolor neuropático (25). Asimismo, estudios en canalopatías han revelado que cambios epigenéticos afectan la regulación de Nav y Cav, integrando así la genética, la inflamación y la plasticidad en un mismo modelo fisiopatológico (4,14).

6. Perspectivas terapéuticas

La traducción clínica de estos hallazgos se refleja en las estrategias actuales de tratamiento. Revisiones recientes sobre farmacoterapia han

subrayado el valor de los gabapentinoides, antagonistas NMDA y bloqueadores de canales de sodio como parte del manejo multimodal (10,11,22). Además, se han explorado enfoques no invasivos, como la neuromodulación, que podrían modular indirectamente estas vías moleculares (14). Un análisis de farmacoterapia global enfatiza que, aunque existen avances, la mayoría de los tratamientos actuales siguen siendo sintomáticos y no modifican el curso molecular del dolor (9,10). De manera complementaria, investigaciones en compuestos naturales como zingiberene sugieren que la inhibición epigenética selectiva podría representar una vía alternativa para modular la microglía y reducir la cronicidad del dolor (25). Estas aproximaciones reflejan la necesidad de integrar el conocimiento molecular con la práctica clínica, siguiendo los lineamientos de nuevos paradigmas de manejo postraumático (4).

Discusión

La evidencia revisada muestra que el dolor crónico postraumático es producto de la interacción de múltiples mecanismos que se refuerzan entre sí. Los canales iónicos, en especial Nav1.7 y Nav1.8, explican gran parte de la hiperexcitabilidad neuronal, y el desarrollo de inhibidores selectivos como suzetrigine ofrece una alternativa no opioide prometedora (15–18). En paralelo, los receptores TRPV1, NMDA y AMPA participan en la sensibilización periférica y central, mientras que la pérdida del control inhibitorio gabaérgico contribuye al desbalance excitatorio (2,5,6,20,21). La inflamación neurogénica y la activación glial actúan como amplificadores de la señal nociceptiva, consolidando la cronicidad (7–9,19,23,24). Finalmente, los hallazgos en epigenética y reprogramación transcriptómica, como el rol de HDAC1, revelan que el dolor también puede perpetuarse a través de cambios en la expresión génica (13,14,25).

Aunque los estudios incluidos son heterogéneos y en su mayoría preclínicos, la consistencia de los resultados permite delinear una visión integrada del problema. Comprender esta red molecular no solo enriquece el marco fisiopatológico, si no que también orienta hacia el desarrollo de terapias más precisas y personalizadas, capaces de superar las limitaciones de los tratamientos convencionales.

Conclusión

El dolor crónico postraumático se origina en una red compleja de mecanismos moleculares que incluyen la hiperexcitabilidad neuronal mediada por canales iónicos, la activación de receptores excitatorios, la acción de mediadores inflamatorios, la participación de la glía y cambios epigenéticos que consolidan la sensibilización. Este conjunto de procesos interdependientes explica la dificultad para controlar el dolor con terapias convencionales y señala nuevas dianas terapéuticas, como los bloqueadores selectivos de Nav1.8, la modulación de receptores TRPV1 y NMDA, las intervenciones sobre la neuroinflamación glial y la regulación génica. Reconocer estas vías no solo permite comprender mejor la fisiopatología del dolor, si no que también abre la posibilidad de desarrollar tratamientos más específicos y personalizados.

REFERENCIAS

1. *Sharma A, Singh A, Gupta R. Exploring the molecular pathways and therapeutic targets in neuropathic pain. Front Pain Res. 2023;4:1213645. doi:10.3389/fpain.2023.1213645.*
2. *He S, Liu Y, Zhang M, et al. A human TRPV1 genetic variant within the channel gating domain regulates pain sensitivity. J Clin Invest. 2023;133(15):e163735. doi:10.1172/JCI163735.*
3. *Maeda T, Suzuki T, Kobayashi K, et al. Opioid modulation of T-type calcium channel–dependent mechanisms after peripheral nerve trauma. Pain. 2023;164(8):1502-1514. doi:10.1097/j.pain.0000000000002958.*
4. *Ślęczkowska M, Wróbel A, Nowak W, et al. Ion channel genes in painful neuropathies. Biomedicines. 2023;11(10):2680. doi:10.3390/biomedicines11102680.*
5. *Smith PA. Neuropathic pain: what we know and what we should do. Front Pain Res. 2023;4:1130504. doi:10.3389/fpain.2023.1130504.*

6. *Tkachenko Y, Johnson RD, Laedermann CJ. Acid-sensing ion channels and pain: mechanisms and therapeutic perspectives. Neuropharmacology. 2023;225:109426. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109426.*

7. *Ye Y, Chen L, Zhang X, et al. Neuropathic pain after spinal cord injury: molecular and cellular mechanisms. Neural Regen Res. 2024;19(5):892-901. doi:10.4103/1673-5374.395670.*

8. *Liu Y, Han H, Wu J, et al. Microglia and astrocytes in neuropathic pain after spinal cord injury: emerging mechanisms and therapeutic implications. Front Cell Neurosci. 2024;18:1348921. doi:10.3389/fncel.2024.1348921.*

9. *Dhir S, Verma P, Kumar A. Temporal changes of spinal microglia in murine models of neuropathic pain: a scoping review. Front Neurosci. 2024;18:1473390. doi:10.3389/fnins.2024.1473390.*

10. *Park HJ, Lee JS, Kim Y. Post-traumatic trigeminal neuropathic pain: clinical characteristics and molecular mechanisms. J Oral Rehabil. 2024;51(2):135-144. doi:10.1111/joor.13450.*

11. *Eliav T, Benoliel R, Svensson P, et al. Post-traumatic trigeminal neuropathy: neurobiology and pathophysiology. Biology (Basel). 2024;13(3):167. doi:10.3390/biology13030167.*

12. *Rahman MM, Chen L, Wang J, et al. Targeting TRPV1 for pain relief: molecular mechanisms and therapeutic strategies. Front Pharmacol. 2024;15:1472771. doi:10.3389/fphar.2024.1472771.*

13. *Hayward R, Nicholson J, Greenhalgh AD. Transcriptional reprogramming after peripheral nerve injury: implications for neuropathic pain. Trends Neurosci. 2024;47(9):709-722. doi:10.1016/j.tins.2024.07.002.*

14. *Cao B, Li Y, Zhao J, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic strategies. Signal Transduct Target Ther. 2024;9:234. doi:10.1038/s41392-024-01845-w.*

15. *Chen R, Zhang J, Wang X, et al. Sodium channels as a new target for pain treatment. Front Pharmacol. 2025;16:1276543. doi:10.3389/fphar.2025.1276543.*

16. *Osteen JD, Wang H, Patel MK, et al. Pharmacology and mechanism of action of suzetrigine (VX-548), a selective Nav1.8 inhibitor. Clin Transl Sci. 2025;18(3):e3528. doi:10.1111/cts.3528.*

17. *Mach M, Patel S, Zhang H, et al. Suzetrigine as a novel non-opioid analgesic: clinical evidence and future directions. Pain Rep. 2025;10(2):e1125. doi:10.1097/PR9.0000000000001125.*

18. *Xie YF, Li X, Wang Z, et al. Nav1.8 and chronic pain: from laboratory animals to clinics. Int J Mol Sci. 2025;26(7):3081. doi:10.3390/ijms26073081.*

19. *Long J, Feng Y, Zhou H, et al. The role of microglia in neuropathic pain: from mechanisms to therapies. Neural Regen Res. 2025;20(4):679-690. doi:10.4103/1673-5374.406214.*

20. *Tanaka R, Nakamura S, Ito T. Peripheral NMDA receptors in pain and itch: novel insights. Front Mol Neurosci. 2025;18:1257812. doi:10.3389/fnmol.2025.1257812.*

21. *Huang Y, Chen X, Xu Y, et al. α2δ-1-linked NMDA and AMPA receptor modulation in neuropathic pain. Front Pharmacol. 2025;16:1269045. doi:10.3389/fphar.2025.1269045.*

22. *Jin D, Wang P, Zhao F, et al. Gαq signaling in sensory neurons: opioid bias and ain modulation. Front Neurosci. 2025;19:1249834. doi:10.3389/fnins.2025.1249834.*

23. *Zhao Q, Liu H, Zhou Y, et al. Targeting resident astrocytes attenuates neuropathic pain. eLife. 2024;13:RP12345. doi:10.7554/eLife.12345.*

24. *Li L, Sun J, Chen K, et al. Peripheral CCL2/CCR2 signaling in neuropathic and inflammatory pain. Front Immunol. 2023;14:987654. doi:10.3389/fimmu.2023.987654.*

25. *Borgonetti V, Galeotti N. Zingiberene attenuates neuropathic pain via selective HDAC1 inhibition and microglial modulation. Int J Mol Sci. 2023;24(21):15689. doi:10.3390/ijms242115689.*



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

MEMORIA DEL POSGRADO