

Bases neurofarmacológicas del dolor

MIRIAM GARCÍA MATEOS¹, ALFONSO MORENO GONZÁLEZ²
y EMILIO VARGAS CASTRILLÓN³

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario San Carlos, Madrid

¹ Residente de Farmacología Clínica

² Catedrático de Farmacología, Jefe de Servicio de Farmacología Clínica

³ Facultativo especialista de área

RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

Fármaco es una sustancia capaz de modificar la actividad celular estimulando o inhibiendo procesos propios de la célula. Para ello, debe asociarse a moléculas celulares para generar enlaces de unión, los cuales suelen ser reversibles aunque también pueden hacerse irreversibles. Dichas moléculas celulares tienen radicales que pueden asociarse al fármaco formando un complejo, tras lo cual pueden ocurrir dos hechos: que no se produzca respuesta celular, como sucede en los sitios de fijación inespecífica; o bien, que las moléculas con las que actúan los fármacos produzcan una modificación constante y específica en la función celular, denominándose a estas moléculas *receptores farmacológicos* (Flórez y Armijo, 1992).

Los receptores son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, que se localizan en las membranas externas de las células, en el citoplasma núcleo celular.

Estos receptores pueden producir distintas respuestas funcionales:

—Modificar los movimientos de iones, en cuyo caso el receptor suele estar ligado a canales iónicos.

—Cambios en la actividad de enzimas.

—Modificaciones en la producción y/o estructura de distintas proteínas, en el caso de receptores que tienen capacidad de modificar la transcripción y síntesis proteica.

La mayoría de los fármacos actúan a través de la unión a estos receptores específicos.

INTERACCIÓN ENTRE EL FARMACO Y SU RECEPTOR

Todo receptor farmacológico debe reunir dos condiciones: afinidad y especificidad.

Afinidad: el receptor debe tener gran afinidad por el fármaco con el que se fija, incluso a concentraciones muy bajas del fármaco. Esta propiedad se debe a la formación de enlaces entre el fármaco y el receptor, siendo el más frecuente el enlace de tipo iónico.

Especificidad: es la capacidad que tiene el receptor de distinguir una molécula de otra, incluso aunque sean muy similares.

FÁRMACO AGONISTA Y ANTAGONISTA

Para que surja una acción farmacológica es necesario que el fármaco interactúe con un receptor de forma específica y con elevada afinidad por él, y además, que sea capaz de modificar la molécula receptora de tal forma que se desencadene un efecto. Esta capacidad de modificar al receptor y producir una acción se define como eficacia, y al fármaco que posee esta propiedad podemos denominarlo agonista. En cambio se denomina antagonista al fármaco que es capaz de unirse al receptor pero que no lo activa.

SUBTIPOS DE RECEPTORES

La diferenciación de subtipos de receptores se realiza mediante el análisis del rango de potencia de agonistas y antagonistas. Si un grupo de agonistas tiene un orden de potencia determinado en relación con un tipo de respuestas y un orden distinto en relación con otras, podemos asumir que las primeras respuestas dependen de un subtipo de receptor distinto del que se activa para provocar el segundo tipo de respuestas. Lo mismo sucede con los antagonistas.

La demostración de los subtipos de receptores también puede hacerse por estudios de fijación de radioligandos, de esta forma cuando la afinidad mostrada por fármacos agonistas y/o antagonistas en curvas de competición es diferente en función del tejido analizado, podemos hablar de subtipos de sitios de fijación.

REGULACIÓN DE RECEPTORES

Los receptores presentan una velocidad de recambio que depende del equilibrio entre síntesis, movimiento y desintegración dentro de sus sistemas de regulación. La regulación del número de receptores puede ser por aumento de los mismos (up-regulation) o por disminución (down-regulation). También puede haber modificaciones en la afinidad o capacidad para producir una respuesta biológica.

DESENSIBILIZACIÓN DE RECEPTORES

Es la pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando. Esta propiedad hace que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada, lo cual viene dado por la acción del fármaco agonista. La tolerancia aguda o taquifilaxia es la desensibilización de forma rápida mientras que la tolerancia crónica se desarrolla en el curso de días.

También podemos diferenciar la sensibilidad según si los cambios ocurren en el propio receptor (desensibilización homóloga) o si además hay una pérdida de respuesta a la acción de agonistas de otros receptores.

HIPERSENSIBILIDAD DE RECEPTORES

Es el aumento de respuesta de una célula a la acción de un ligando debido a la falta temporal de acción del ligando sobre la célula (ocurre con frecuencia cuando se denerva una vía nerviosa). Los mecanismos responsables son un aumento del número de receptores o de la afinidad de los mismos.

FISIOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor es un fenómeno multifactorial que depende de estímulos generados periféricamente, en el lugar del daño tisular, donde se encuentran localizados los nociceptores o receptores del dolor; y también depende de los impulsos procedentes del sistema nervioso central. Los nociceptores responden a una variedad de estímulos, como el propio daño tisular, aumento de la actividad simpática, cambios en la concentración de iones H⁺ y K⁺, serotonina, sustancia P, linfoquinas, bradicininas, serotonina y prostaglandinas.

Dado que el dolor induce cambios tanto a nivel periférico (nociceptores), como a nivel central (aumentando la sensibilidad de las neuronas espinales), la acción analgésica puede efectuarse en varios niveles: bloqueando impulsos aferentes, alterando la integración de estos impulsos en el sistema nervioso central, y modificando las eferencias (Lewis y cols., 1994).

CLASIFICACIÓN DE ANALGÉSICOS

Podemos diferenciar dos grandes grupos: *analgésicos opiáceos* y *analgésicos no opiáceos*. Dentro de los últimos podríamos incluir antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos-antitérmicos y anestésicos locales, siendo considerados actualmente como los fármacos de primera línea para el control del dolor leve/moderado (Rummans T., 1994).

En los últimos tiempos se han desarrollado muchas variantes sintéticas y se han mejorado las técnicas de administración, pero en cambio la innovación conceptual ha sido escasa (Rang y Urban, 1995).

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

Este grupo de fármacos posee las siguientes características:

- Presentan afinidad selectiva por los receptores opioides, produciendo analgesia intensa, afectando tanto a los sistemas aferentes como a los eferentes de la sensibilidad dolorosa.
- Producen farmacodependencia, con tolerancia a la mayoría de los efectos depresores, dependencia psicológica y física.
- Provocan depresión respiratoria.

RECEPTOR OPIOIDE

El concepto de que los fármacos opiáceos interaccionan con receptores para producir analgesia es conocido desde hace años, pero hasta 1973 no se identificaron los sitios de unión como receptores, así como su distribución anatómica (Goodman y Gilman, 1986).

La búsqueda de ligandos endógenos opiáceos culminó con el descubrimiento de dos pentapéptidos: met-enkefalina y leu-enkefalina. Hay un péptido mayor, β -endorfina (contiene la secuencia de metencefalina) que se encuentra en la pituitaria y en el hipotálamo. Más tarde se identificó otro péptido, la dinorfina. En conjunto se les denominó *péptidos opioides*. Estos péptidos tienen capacidad de ocupar selectivamente los receptores opioides, de inducir acciones farmacológicas propias de la morfina y pueden ser antagonizados por la naloxona. Se ha sugerido que estos péptidos opiáceos endógenos pueden tener varias funciones, incluyendo la neurotransmisión, pero su mecanismo de acción analgésico no está claro, aunque su potencia analgésica parece relacionada con varios factores como afinidad por los sitios de unión, actividad intrínseca de los receptores y propiedades farmacocinéticas.

La distribución anatómica de estos receptores depende de las distintas regiones del sistema nervioso central, siendo la densidad elevada en áreas anatómicas relacionadas con funciones fisiológicas que pueden ser afectadas por los opiáceos, pudiendo establecerse una buena correlación entre sitio de unión y efectos. También se han encontrado receptores de opiáceos fuera del sistema nervioso central: sistema nervioso periférico, tejido cromafín, y glándulas endocrinas, ya que en estas zonas los opiáceos también ejercen su acción. (AMA, 1995).

TIPOS DE RECEPTORES

Los opioides endógenos y los fármacos opiáceos pueden interactuar con diversos tipos de receptores, y fundamentalmente se pueden diferenciar tres:

μ : mediador de la analgesia tipo morfina. Se pueden diferenciar dos subtipos, μ_1 , que sólo se encuentra en el sistema nervioso central, asociándose a analgesia supraespinal, liberación de prolactina, hipotermia y catalepsia; y el μ_2 , relacionado con bradicardia, depresión respiratoria e inhibición de la motilidad intestinal. Todos los agonistas opiáceos sintéticos activan ambos receptores μ .

κ : mediador de la analgesia espinal tipo pentazocina; su activación produce sedación sin producir depresión respiratoria.

δ : selectivo para encefalinas. Parece que juega un papel en la depresión respiratoria producida por opiáceos. Probablemente su activación induce acciones similares a las del receptor μ .

Probablemente, los analgésicos que actúan a nivel espinal interaccionan con los receptores κ y δ .

En cuanto a la selectividad de los antagonistas, la naloxona se comporta como antagonista a nivel de todos los receptores, aunque con distintas afinidades; su afinidad es más de 10 veces mayor por los receptores μ que por los κ y δ .

Hasta ahora, está establecido que se puede conseguir una misma acción fisiológica o farmacológica mediante la activación de dos o más tipos de receptores, y una misma área nerviosa, e incluso una neurona, pueden tener más de un tipo de receptor, aunque actualmente hay estudios que sugieren que los distintos receptores median distintos efectos, pero aún es necesario determinar mejor su papel.

DUALISMO DE RECEPTORES

Las acciones farmacológicas derivadas de la activación de los distintos receptores opioides pueden verse resumidas en acciones sobre el sistema nervioso central, neurovegetativas y hormonales.

El hecho de que dos fármacos activen varias vías neuronales por mecanismos de receptores diferentes y ejerzan la misma acción farmacológica, se denomina dualismo farmacológico, lo cual ocurre con los opiáceos. Distintos tipos de opiáceos pueden producir analgesia mediante distintos receptores. Por ejemplo, la morfina puede activar el receptor μ para producir analgesia, denominándose agonista opiáceo, pero otro opiáceo puede activar un receptor diferente y también producir analgesia, pero comportándose como antagonista competitivo del receptor μ . Si este opiáceo actúa sólo, produce un tipo de analgesia, pero si actúa en presencia de un agonista μ interferirá la acción

analgésica, y el resultado dependerá de la afinidad que presente por ambos tipos de receptores (Florez y Armijo, 1992).

Por ello los *fármacos opiáceos* se dividen en:

1. *Agonistas puros*: agonistas exclusivos sobre receptores μ , teniendo la máxima actividad intrínseca. Dentro de ellos se encuentran: morfina, heroína, meperidina, metadona, fentanilo y sufentanilo.

2. *Agonistas-antagonistas mixtos*: capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor (μ y κ), comportándose como agonistas sobre el κ y como agonistas parciales o antagonistas sobre μ . Dado que ambos receptores son mediadores de la analgesia, estos fármacos se comportan como analgésicos. En presencia de un agonista puro (μ), serán antagonistas. Dentro de ese grupo se encuentran: pentazocina, butorfanol y nalbufina.

3. *Agonistas parciales*: actúan sobre el receptor μ pero con menor actividad intrínseca que los agonistas puros; por ello en presencia de un agonista puro serán antagonistas. La buprenorfina se encuentra dentro de este grupo.

4. *Agonistas puros*: presentan afinidad por los receptores pero sin actividad intrínseca.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES DE LOS OPIÁCEOS

Nos ocuparemos principalmente de la acción analgésica de los opiáceos, que es la más importante y es la que a nosotros nos interesa en este momento, aunque estos producen también depresión respiratoria, efectos subjetivos y acciones a nivel neuroendocrino, cardiovascular, urinario y gastrointestinal.

ACCIÓN ANALGÉSICA

Dada la gran distribución de receptores opioides en el sistema nervioso central y periférico, estos fármacos pueden inducir numerosas acciones.

Los agonistas opiáceos tipo morfina alivian o suprimen el dolor de gran intensidad, independientemente de su localización, aunque no son tan eficaces en dolores por desaferentización. Los opiáceos disminuyen la sensibilidad al dolor y su carácter angustioso y desagradable, proporcionando en cambio una sensación de bienestar y euforia. La analgesia se alcanza con dosis que no alteran el nivel de conciencia, y que a veces pueden ser tan pequeñas que apenas producen síntomas centrales.

Los agonistas puros producen analgesia al interactuar con los receptores μ , aunque también podrían actuar sobre receptores δ . La gran eficacia analgésica de los opiáceos se debe a que actúan sobre varias estructuras situadas a diversos niveles del neuroeje desde la corteza cerebral a la médula espinal,

interviniendo tanto en mecanismos aferentes como eferentes de la sensibilidad nociceptiva (Flórez y Reig, 1993).

A nivel aferente, los opiáceos interactúan con los receptores opiáceos de la médula espinal, que se encuentran en las terminaciones nerviosas primarias que llegan a las astas posteriores y las que se encuentran en los somas y dendritas de las neuronas de las láminas I y V que originan la vía espinotalámica. A nivel mesencefálico y diencefálico y disminuyen la actividad aferente en la sustancia gris periacueductal y periventricular y la que alcanza el tálamo. También actúan en los receptores de la corteza cerebral y sistema límbico, disminuyendo la capacidad de integración de la información nociceptiva, alterando así la sensación del dolor.

El sistema eferente regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal y tiene su origen a nivel cortical, mesencefálico y bulbar. En él hay neuronas y terminaciones opioides relacionadas con otros sistemas que proyectan sus prolongaciones hacia las astas posteriores de la médula espinal. La estimulación de los receptores opioides activa un sistema neuronal inhibidor de la transmisión nociceptiva (sistema «off» del bulbo), inhibiendo también un sistema bulbar opuesto, excitador (sistema «on»).

Los agonistas opiáceos también actúan a nivel límbico y cortical, por ello los opiáceos también disminuyen la percepción del tono desagradable del dolor.

Posiblemente la morfina también puede actuar en receptores opioides de terminaciones nerviosas periféricas, al menos en situaciones en las que hay componente inflamatorio crónico. Probablemente en un futuro se podrán desarrollar fármacos opiáceos que actúen como analgésicos sólo a este nivel, sin presentar los efectos psicotrópicos y sedantes típicos de los opiáceos.

Por todos estos mecanismos el efecto analgésico de los opiáceos es tan intenso y completo.

Podríamos hacer una mención especial al tramadol, agonista opiáceo que ejerce su efecto antinociceptivo por un doble mecanismo de acción:

— Por un lado, presenta afinidad por receptores de opiáceos.

— Por otra parte se ha visto en estudios preclínicos que el efecto analgésico del tramadol es bloqueado sólo parcialmente por naloxona, lo que sugiere que también debe ser un mecanismo no dependiente de opiáceos, posiblemente este mecanismo está relacionado con un aumento de neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central (serotonina y norepinefrina) (Raffa, 1996).

Esta dualidad de mecanismos se debe a que el tramadol es un racemato, y cada enantiómero está relacionado con un tipo de acciones:

— enantiómero +: la actividad como opiáceo del tramadol parece estar relacionada principalmente con este enantiómero, que se une a receptores μ , d y k .

- enantiómero -: se une a estos receptores con menor afinidad. También muestran diferencias en la recaptación de serotonina y norepinefrina:
- enantiómero +: es un inhibidor más potente de la recaptación de serotonina.
- enantiómero -: inhibe más potentemente la recaptación de norepinefrina.

Al parecer, la experiencia clínica sugiere que este fármaco tiene un bajo potencial de abuso o adicción, es eficaz y puede tener un importante papel en el dolor de tipo crónico (Gibson, 1996).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y ANALGÉSICOS-ANTITÉRMICOS

Los fármacos *analgésicos*, *antitérmicos* y *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE), son un grupo de fármacos con diferente estructura química y una acción biológica común: inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima que transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos a partir de los cuales se sintetizan varios eicosanoides: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Esta inhibición de los eicosanoides explica efectos terapéuticos y tóxicos, pero puede haber otros hechos a nivel celular que sean los responsables de otras actividades de estos fármacos. Actualmente se piensa que puede haber un mecanismo de acción a nivel central, que incluso podría ser más importante que el periférico (Cross, 1994).

Se distinguen dos formas de la ciclooxigenasa (Rang y Urban, 1995):

COX-1: es una enzima constitutiva que se encuentra en muchos tejidos, regulando varias acciones fisiológicas. Al activarse, el endotelio vascular libera prostaciclina, la cual posee efecto antitrombogénico y antiateroscleroso; también ejerce citoprotección a nivel de la mucosa gástrica y genera prostaglandinas en el riñón, regulando el balance de electrolitos, manteniendo el flujo renal e induciendo natriuresis.

COX-2: es una enzima inducible, que juega un mayor papel en la inflamación.

Los AINE inhiben la formación de prostaglandinas y leucotrienos por inhibición no selectiva de las isoformas de la ciclooxigenasa, por lo que se piensa que algunos de los efectos indeseables de los AINE (gastrointestinales y renales) se asocian con inhibición de la COX-1 y los efectos antiinflamatorios de los AINE a la inhibición de la COX 2, por lo que sería muy interesante el poder desarrollar inhibidores selectivos de la COX-2, evitándose así muchos efectos adversos. Actualmente ya se encuentran disponibles inhibidores selectivos de la COX-2, que carecerían de los efectos secundarios típicos de los

AINE habituales, pero todavía no está claramente determinada la eficacia y seguridad de estos agentes (Bjorkman, 1996).

Los AINE pueden inhibir preferentemente a una de estas dos formas de la COX, así podemos diferenciar los siguientes grupos:

Flurbiprofén, ibuprofén y meclofenamato: inhiben tanto a la COX-1 como a la COX-2. A pesar de ello, ibuprofén es el AINE que presenta menos toxicidad gastrointestinal (Medicines Resource).

Piroxicam, indometacina y sulindac: inhiben principalmente la COX-1. Los dos primeros son los que se asocian con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal (Medicines Resource).

Nabumetona, etodolaco y nimesulide: inhiben principalmente la COX-2.

MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN

La hipótesis más reconocida es que todos los AINE inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, que transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se convierten en prostaglandinas y tromboxanos. Dado que los eicosanoides participan en la patogénesis del dolor y la inflamación, la inhibición de su síntesis por los AINE sería la responsable de la actividad terapéutica; como los eicosanoides intervienen en otros procesos fisiológicos, su inhibición puede producir efectos tóxicos. Es importante señalar que los eicosanoides solamente son una parte dentro de los mediadores celulares que intervienen en la inflamación, y además, los AINE no pueden inhibir la vía de la lipooxigenasa por lo que se pueden formar leucotrienos; por ello estos fármacos tienen ciertas limitaciones para controlar los procesos de la inflamación. Los distintos AINE presentan mecanismos de inhibición diferentes; por ejemplo, el ácido acetilsalicílico (AAS) es un inhibidor irreversible que acetila un residuo de serina en el sitio activo de la enzima, por ello, las plaquetas son incapaces de sintetizar nueva enzima, por lo que la inhibición de la ciclooxigenasa dura toda la vida plaquetaria. Los demás AINE inhiben la enzima de modo diferente y variable, de forma competitiva, dependiendo el grado de reversibilidad de unos fármacos a otros (Flórez y Reig, 1993). Las concentraciones que los AINE alcanzan en los tejidos son capaces de inhibir el enzima, disminuyendo por tanto la síntesis y concentración de eicosanoides tisulares, plasmáticos y urinarios tras la administración de dichos fármacos. Pero dado que hay diferencias tanto en la susceptibilidad a la acción inhibidora de los AINE como en la actividad de la ciclooxigenasa de los tejidos, la potencia de cada AINE es distinta, así como también es distinta la distribución y penetración de cada AINE en los tejidos. Ello explica las diferencias entre los distintos AINE así como la distinta respuesta de un mismo paciente a distintos AINE.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las acciones farmacológicas de los antiinflamatorios que tiene interés terapéutico son las siguientes: acción analgésica, antiinflamatoria, antitérmica y antiagregante, aunque en nuestro caso nos interesan especialmente las dos primeras. De interés toxicológico son su acción a nivel gastrointestinal, renal, hematológico y reacciones de hipersensibilidad.

1. ACCIÓN ANALGÉSICA

Su intensidad es moderada y aunque está en relación con la dosis dicha relación es pequeña. Por ello la máxima eficacia antiálgica se consigue solamente con el doble o triple de la dosis habitual, y su efecto máximo es menor que el producido por los analgésicos opiáceos. En cambio los AINE tienen como ventaja que no producen alteraciones del sensorio. Se pueden utilizar en dolores de tipo muscular, articular, dentario y cefaleas; a dosis elevadas pueden ser útiles en dolor postoperatorio, postraumático y en fases iniciales de dolor oncológico, aunque en la práctica, muchas veces se abusa de este tipo de fármacos en dolor que requiere opiáceos.

La eficacia analgésica es distinta según el AINE que se utilice, y puede ser diferente a su actividad antiinflamatoria. Por ejemplo, el AAS tiene mayor poder analgésico que el salicilato, manteniendo este la misma capacidad antiinflamatoria. En cambio, el paracetamol es analgésico sin capacidad antiinflamatoria, y el ketorolaco y metamizol son más analgésicos que antiinflamatorios.

Actualmente se sabe que muchos de los AINE son racematos, como en el caso del ibuprofén, demostrándose que sus acciones (tanto analgésicas como antiinflamatorias como efectos adversos), se deben casi exclusivamente a su enantiómero S (Bannwarth y cols., 1995) (Chen y cols., 1995).

Los AINE ejercen su acción principalmente a nivel periférico, en las terminaciones nerviosas sobre las que actúan los mediadores de la inflamación, aunque no existe una correlación precisa entre la actividad anticiclooxigenasa y el efecto antiálgico. Pero también hay un componente central que contribuye a la analgesia producida por los AINE.

2. ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

La actividad inhibidora de la ciclooxigenasa contribuye a la acción antiinflamatoria. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas bloquea las acciones dilatadora, hiperalgésica, citocinética y otras respuestas que dependen de la actividad de la interleucina 1. Pero es necesario hacer las siguientes mati-

zaciones: la participación de los eicosanoides en la inflamación es variable y limitada, las dosis antiinflamatorias de AINE son superiores a las necesarias para inhibir la síntesis de eicosanoides, algunos AINE son antiinflamatorios eficaces pero en cambio no lo son como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, y, además en algunas inflamaciones las prostaglandinas no son perjudiciales, sino que moderan la respuesta.

Debido a ello, los AINE tienen una limitada eficacia antiinflamatoria, puesto que en la inflamación intervienen otros factores aparte de las prostaglandinas.

Por otro lado, la acción antiinflamatoria de los AINE no se explica solamente por su acción anticiclooxigenasa. Estos fármacos también interfieren funciones de activación de los neutrófilos, efectos que son independientes de la acción sobre la síntesis de prostaglandinas.

Ello tiene especial importancia en la inflamación crónica, por ejemplo en la artritis reumatoide, enfermedad clásicamente tratada con AINE (Flórez y Armijo, 1992). En este caso las prostaglandinas tienen un papel limitado, aunque no despreciable, y por tanto la inhibición de su síntesis es sólo una parte dentro de la acción antirreumática.

En conclusión, podemos asumir que la actividad antiinflamatoria de cada AINE depende de su acción sobre la ciclooxigenasa y su acción moderadora de otras respuestas celulares, así como de la medida en que las prostaglandinas actúen participen en la patogenia de la inflamación (Flórez y Reig, 1993). También influyen otros factores en la eficacia y toxicidad de los AINE, como la variabilidad individual en la respuesta (más pronunciada en pacientes ancianos) y factores farmacocinéticos y farmacodinámicos (Johnson y Quinn, 1995).

AVANCES EN ANALGESIA

Como ya se ha citado anteriormente, ha habido pocas innovaciones en el campo de la analgesia en los últimos años, siendo los principales grupos de analgésicos los AINE y los opiáceos.

Los analgésicos que actúan a nivel periférico lo hacen modulando los canales de iones, o interviniendo sobre los mediadores de la inflamación.

Dentro de los mediadores de la inflamación, están en estudio nuevos antagonistas de receptores de dichos mediadores (por ejemplo, bradicininas), inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, y fármacos supresores de citoquinas.

En el campo de la modulación de los canales de iones, hay evidencias de que el bloqueo de los canales de sodio puede ser importante en el dolor de tipo neuropático, y se está estudiando sobre la posible inhibición selectiva de un tipo de canales de sodio (los resistentes a tetrodotoxina), que se expresan

selectivamente en neuronas aferentes nociceptivas. La apertura de los canales de potasio produce inhibición de la excitabilidad de la membrana, efecto que podría ser utilizado en analgesia. En los últimos años están en estudio algunos tipos de canales de potasio que se encuentran en gran densidad en muchas neuronas y que podrían ser activados por determinadas sustancias, aunque por el momento no hay estudios sobre el efecto analgésico de dichos productos (Rang y Urban, 1995).

A nivel central actúan neuropéptidos que tienen funciones de modulación o transmisión en la vía nociceptiva, cuyos receptores podrían ser un campo de actuación para analgésicos nuevos. Entre estos neuropéptidos se encuentran tacininas (importantes mediadores de la vía nociceptiva) como por ejemplo la sustancia P, las neurocininas A y B (NKA y NKB) y sus receptores NK-1, NK-2 y NK-3; predominando en el SNC los receptores NK-1, que podrían jugar un importante papel en la transmisión del dolor, ya que hay péptidos antagonistas específicos ya conocidos hace años, pero que aún no se han desarrollado para uso terapéutico. Otras sustancias que están siendo estudiadas por su posible papel analgésico son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la somatostatina, la colecistocinina (CCK), la galanina, antagonistas de aminoácidos excitatorios, análogos de la adenosina, agonistas de adrenoceptores y epibatidina, y antiserotoninérgicos (Rang y Urban, 1995).

De todo ello podemos deducir que existen varios campos en los que se puede centrar la búsqueda de analgésicos más selectivos y potentes que los que acualmente conocemos.

BIBLIOGRAFÍA

1. PAZOS, A.: «Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor», en Flórez, J., Armijo, J. A. y Mediavilla, A., *Farmacología Humana*, Barcelona, Ed. Masson-Salvat, 1992, p. 7-17.
2. LEWIS, K. S. y cols.: «Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain», *American Journal Hospital Pharmacy*, 1994, 51: 1539-1554.
3. RUMMANS, T. A.: «Nonopioid agents for treatment of acute and subacute pain», *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, 1994, 69: 481-490.
4. RANG, H. P. y URBAN, L.: «New molecules in analgesia», *British Journal of Anaesthesia*, 1995, 75: 145-156.
5. JAFFE, J. H. y MARTIN, W. R.: «Analgésicos y antagonistas opiáceos», en Goodman y Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (7.^a ed), Ed. Panamericana, Madrid, 1986, p. 473-509.
6. American Medical Association: «Analgesics», en *Drug Evaluations Annual 1995*, USA, American Medical Association, 1995, p. 95-131.
7. FLÓREZ, J.: «Fármacos analgésicos opiáceos», en Flórez, J., Armijo, J. A. y Media-

- villa, A., *Farmacología Humana*, Barcelona, Ed. Masson Salvat, 1992, p. 367-382.
8. FLÓREZ, J. y REIG, E.: «Analgésicos opiáceos: Características y propiedades», en Flórez, J. y Reig, E., *Terapéutica Farmacológica del Dolor*, Pamplona, Ed. EUNSA, 1993, p. 41-80.
 9. RAFFA R. B.: «A novel approach to the pharmacology of analgesics», *The American Journal of Medicine*, 1996, 101 (suppl 1A), 40-45.
 10. GIBSON T. P.: «Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on Tramadol HCl», *The American Journal of Medicine*, 1996, 101 (suppl 1A), 47-52.
 11. CROSS S. A.: «Pathophysiology of pain», *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, 1994, 69, 375-383.
 12. BJORKMAN D. J.: «Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastrointestinal injury», *The American Journal of Medicine*, 1996, 101 (suppl 1A), 25-30.
 13. Medicines Resource Centre: «Choosing a non-steroidal antiinflammatory drug», *International Pharmacy Journal*, 1995, 9(2), 59-62.
 14. BANNWARTH B. y cols.: «Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in human cerebrospinal fluid», *British Journal Clinic Pharmacology*, 1995, 40: 266-269.
 15. CHEN C. y CHEN C.: «Stereoselective disposition of ibuprofen in patients with compromised renal haemodynamics», *British Journal Clinic Pharmacology*, 1995, 40: 67-72.
 16. FLÓREZ, J.: «Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos», en Flórez J., Armijo J. A. y Mediavilla A., *Farmacología Humana*, Barcelona, Ed. Masson-Salvat, 1992, pag. 315-341.
 17. FLÓREZ, J. y REIG, E.: «Fármacos analgésico-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos» en Flórez, J. y Reig E., *Terapéutica Farmacológica del dolor*, Pamplona, Ed. EUNSA, 1993, p. 122-156.
 18. JOHNSON, A. G., QUINN, D. I. y DAY, R. O.: «Non-steroidal antiinflammatory drugs», *The Medical Journal of Australia*, 1995, 163: 155-158.