# Analgesia y flujos iónicos cerebrales

J.M. Baeyens, M. Ocaña y L.I. Robles

Departamento de Farmacología. Universidad de Granada.

## Introducción

Los canales iónicos constituyen una importante clase de proteínas que atraviesan la membrana plasmática y controlan el flujo de iones a través de ésta. Atendiendo a su selectividad iónica se puede diferenciar entre canales iónicas selectivos (para $Na^+$, $Ca^{++}$, $K^+$, $Cl^-$) y no selectivos para un determinado tipo de ion (p. ej., el canal iónico activado por NMDA permite el paso de $Ca^{++}$, $Na^+$ y $K^+$)[1]. En la mayoría de las células la apertura de los canales iónicos es regulada por estímulos eléctricos (cambios en el potencial de membrana) y/o químicos, tanto extracelulares (neurotransmisores, hormonas) como intracelulares (segundos mensajeros); en algunas células los canales iónicos también pueden activarse por estímulos mecánicos (presión o estiramiento)[1]. En las células excitables, incluyendo las neuronas, el trasiego de iones a través de canales desempeña un papel esencial en los cambios rápidos en el potencial de membrana que se producen durante el potencial de acción. La apertura de canales selectivos para $Na^+$ y $Ca^{++}$ permite el inicio y mantenimiento de la despolarización neuronal, mientras que la activación de canales de $K^+$ y $Cl^-$ facilita la repolarización[1].

Una primera aproximación, desde luego muy indirecta, al posible papel de los flujos iónicos transmembrana en el control de las sensaciones dolorosas consiste en analizar si fármacos cuyo mecanismo de acción implica modificaciones de flujos iónicos producen analgesia. En este sentido los datos de la tabla I resultan indicativos. Como puede observarse en ella existen fármacos que facilitan la apertura de canales iónicos neuronales selectivos para $K^+$ (opiáceos, clonidina)[2] y $Cl^-$ (benzodiacepinas, muscimol)[3] y que producen analgesia en humanos y/o en animales de experimentación[4-6]. Igualmente, fármacos que bloquean canales iónicos selectivos para $Na^+$ (anestésicos locales)[7] y $Ca^{++}$ (antagonistas del calcio)[8], producen una disminución de las sensaciones dolorosas[9,10]. Por último, es interesante que también produzcan analgesia agentes que bloquean el trasiego iónico a través de canales iónicos no selectivos (ketamina, MK-801, memantina)[11,12]. Considerando globalmente estos datos parece que es posible conseguir analgesia mediante la administración de sustancias que modifican los flujos iónicos transmembrana; ahora bien, el hecho de que un fármaco dado produzca un cambio en un determinado flujo iónico y anal-

TABLA I
EJEMPLOS DE FÁRMACOS QUE PRODUCEN ANALGESIA Y MODIFICAN DIRECTA O INDIRECTAMENTE FLUJOS IÓNICOS TRANSMEMBRANA

| *Tipo de canal iónico* | *Fármacos activos en el canal* | *Efecto del fármaco sobre el canal* |
|---|---|---|
| Selectivo para | | |
| $K^+$ | Opiáceos, clonidina | Apertura |
| $Cl^-$ | Benzodiacepinas, muscimol | Apertura |
| $Na^+$ | Anestésicos locales | Bloqueo |
| $Ca^{++}$ | Antagonistas del calcio | Bloqueo |
| No selectivo | | |
| Canal del receptor NMDA* | Ketamina, fenciclidina, MK-801 | Bloqueo |

*Este canal permite el paso de $Ca^{++}$, $Na^+$ y $K^+$.

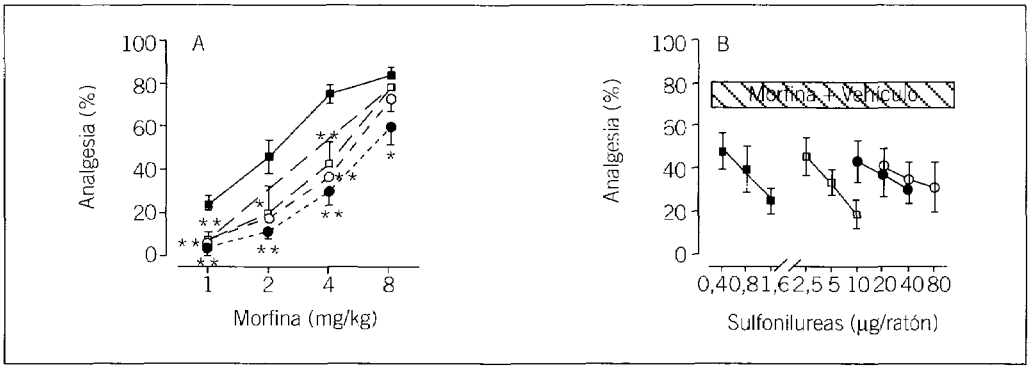


*Fig. 1A y B. Antagonismo por sulfonilureas (administradas i.c.v.) de la analgesia inducida por morfina en un test de retirada de la cola de un foco calorífico en el ratón. A: efectos de la administración i.c.v. de glibenclamida 10 (□), 20 (○) y 40 (●) µg/ratón en la analgesia inducida por morfina (1-8 mg/kg, s.c.). Cada punto representa la $\bar{X} \pm$ EEM de 8-12 animales. Diferencias estadísticamente significativas en comparación con morfina+vehículo (■): *$p<0,05$; **$p<0,01$ (test de Newman-Keuls); B: efectos de la administración i.c.v. de diferentes dosis de gliquidona (■), glipizida (□), glibenclamida (●) y tolbutamida (○) en la analgesia inducida por morfina (4 mg/kg, s.c.). El área sombreada representa la $\bar{X} \pm$ EEM de la analgesia inducida por morfina+vehículo. Cada uno de los puntos representa la $\bar{X} \pm$ EEM de 8-12 animales. Todos los puntos muestran diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$) con respecto al grupo tratado con morfina+vehículo (test de Newman-Keuls). Datos tomados de Ocaña et al[20].*

gesia no implica necesariamente que exista una relación causa/efecto entre ambas acciones.

## Analgesia y canales de $K^+$ neuronales

En nuestro laboratorio, durante los últimos años nos hemos dedicado a investigar sistemáticamente la posible relación entre la actividad analgésica de distintos fármacos y la apertura de canales de $K^+$ neuronales como un ejemplo de la implicación en el control del dolor de cambios en el trasiego iónico neuronal. Desde finales de los setenta diversos estudios electrofisiológicos han demostrado que los agonistas de numerosos tipos de receptores (opioides $\mu$ y $\delta$, adrenoceptores $\alpha_2$, $GABA_B$, $5\text{-}HT_{1A}$, adenosínicos $A_1$) producen una apertura de canales de $K^+$ a nivel neuronal[2]. Todos estos receptores están acoplados a proteínas $G_o/G_i$[13], y tanto la analgesia como la apertura de canales de $K^+$ originada por agonistas de estos receptores, es bloqueada por toxina pertúsica, lo que indica que ambos efectos son mediados directa o indirectamente por la activación de proteínas $G_o/G_i$. Considerando estos antecedentes nos planteamos la siguiente hipótesis: si la apertura de canales de $K^+$ está implicada en la analgesia inducida por agonistas de receptores acoplados a proteínas $G_o/G_i$ sería de esperar que bloqueadores de los canales de $K^+$ antagonicen el efecto analgésico de estos agonistas.

Como quiera que los agonistas de receptores opioides tipo $\mu$ son el prototipo de agente con marcada actividad analgésica, nos pareció interesante valorar en primer lugar la implicación de la apertura de canales de $K^+$ en la analgesia morfínica. Los resultados que obtuvimos mostraban que la administración intracerebroventricular (i.c.v.) de glibenclamida, un bloqueador selectivo de los canales de $K^+$ ATP sensibles ($K_{ATP}$)[14], antagonizaba la analgesia morfínica; mientras que bloqueadores de otros tipos de canales de $K^+$ como 4-aminopiridina (4-AP) y tetraetilamonio (TEA) no afectaban a dicha analgesia[15]. Estos datos eran concordantes con los de los estudios electrofisiológicos puesto que ni 4-AP ni TEA antagonizan la corriente de $K^+$ inducida por agonistas de receptores $\mu$, mientras que cesio y bario (productos que bloquean canales $K_{ATP}$, aunque de forma no selectiva) sí que antagonizan dicha corriente[16,17]. Estudios posteriores de nuestro grupo y otros autores han confirmado el antagonismo por glibenclamida de la analgesia morfínica utilizando distintos modelos experimentales de dolor[18-21]. Además se ha demostrado que todas las sulfonilureas estudiadas antagonizan la analgesia morfínica, aunque existen diferencias en cuanto al orden de potencia: gliquidona > glipizida > glibenclamida > tolbutamida[20] (fig. 1). Este orden de potencia es exactamente el mismo que muestran estas sulfonilureas para blo-

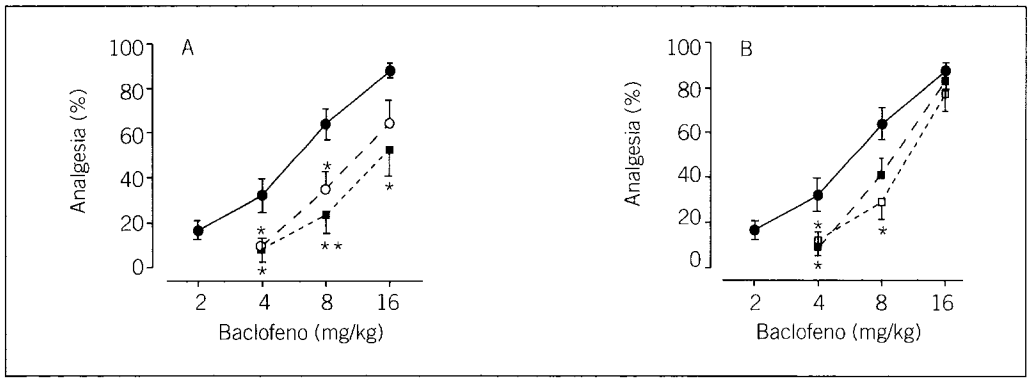


*Fig. 2A y B. Efectos de la administración i.c.v. de 4-aminopiridina (4-AP) y tetraetilamonio (TEA) en la analgesia inducida por baclofeno (2-16 mg/kg, s.c.) en un test de retirada de la cola de un foco calorífico en el ratón. A: efectos de baclofeno+ vehículo (●), baclofeno+4-AP 2,5 ng/ratón (○) y baclofeno+4-AP 25 ng/ratón (■); B: efectos de baclofeno+vehículo (●), baclofeno+TEA 10 μg/ratón (■) y baclofeno+TEA 20 μg/ratón (□). En ambas partes de la figura cada punto representa la $\bar{X} \pm EEM$ de 8-12 animales. Diferencias estadísticamente significativas en comparación con baclofeno+vehículo: *$p<0,05$; **$p<0,01$ (test de Newman-Keuls). Datos tomados de Ocaña y Baeyens[22].*

quear canales $K_{ATP}$ en neuronas del sistema nervioso central[14], lo que sugiere que el antagonismo de la analgesia morfínica por sulfonilureas se debe al bloqueo de canales $K_{ATP}$. Además, el efecto de las sulfonilureas sobre la analgesia morfínica parece muy específico, puesto que ninguna sulfonilurea antagoniza la analgesia inducida por agonistas de receptores opioides $\kappa$ (U50488H, U69593)[18-20,22], lo que era de esperar ya que los agonistas $\kappa$ producen un cierre de canales de $Ca^{++}$ pero no una apertura de canales de $K^{+}$[23,24].

Los canales de $K^+$ acoplados a los receptores opioides tipo $\mu$ y a los adenoceptores $\alpha_2$ son idénticos desde el punto de vista de sus características electrofisiológicas y su sensibilidad farmacológica[17,25]. Puesto que tanto los agonistas $\mu$ como los $\alpha_2$ producen analgesia y abren igual tipo de canales de $K^+$, sería de esperar que la analgesia producida por agonistas de estos receptores fuera igualmente sensible a bloqueadores de canales de $K^+$. En efecto, la administración i.c.v. de sulfonilureas antagoniza la analgesia inducida por clonidina, un agonista $\alpha_2$, y el orden de potencia de las distintas sulfonilureas para bloquear dicha analgesia es igual que el que muestran para bloquear canales $K_{ATP}$ en neuronas[22]. En cambio, la administración de 4-AP y TEA no modifica la analgesia debida a clonidina[22]. Estos datos sugieren que la apertura de canales $K_{ATP}$ desempeña un papel importante en la expresión de la analgesia inducida por clonidina.

Los agonistas de receptores $GABA_B$, como el baclofeno, también producen analgesia y apertura de canales de potasio neuronales; ambos efectos son antagonizables por toxina pertúsica lo que sugiere la implicación de proteínas $G_o/G_i$. No obstante, los estudios electrofisiológicos muestran que los agonistas de receptores $GABA_B$ promueven la apertura de canales de $K^+$ que son antagonizados por 4-AP y TEA[26,27], lo que los diferencia de los canales de $K^+$ acoplados a receptores $\mu$ y $\alpha_2$. Teniendo en cuenta estos hechos sería de esperar que si la apertura de canales de potasio está implicada en la analgesia inducida por agonistas $GABA_B$, este efecto fuera sensible a bloqueadores de canales de potasio diferentes de los que antagonizan la analgesia inducida por morfina y clonidina. Pues bien, al valorar los efectos de distintos bloqueadores de canales de $K^+$ en la analgesia inducida por baclofeno encontramos que las sulfonilureas no modifican tal analgesia mientras que tanto 4-AP como TEA la antagonizan[22] (fig. 2). Estos resultados ponen de manifiesto que la analgesia no sólo se produce mediante la apertura de canales $K_{ATP}$ (sensibles a sulfonilureas), sino que también se puede conseguir mediante la apertura de otros tipos de canales de $K^+$ (sensibles 4-AP y TEA). Además, estos datos refuerzan la idea de la selectividad del

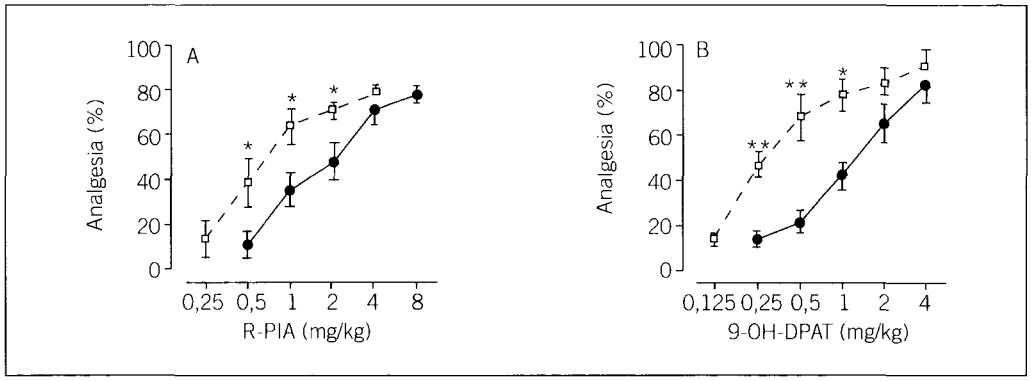


*Fig. 3A y B. Efectos de la administración i.c.v. de cromakalim en la analgesia inducida por R-fenilisopropiladenosina (R-PIA) (0,25-8 mg/kg, s.c.) y 8-hidroxidipropilaminotetrolina (8-OH-DPAT) (0,125-4 mg/kg, s.c.). A: efectos de R-PIA+vehículo (●) y R-PIA+cromakalim 32 μg/ratón (□) en un test de retirada de la cola de un foco calorífico en el ratón. B: efectos de 8-OH-DPAT+vehículo (●) y 8-OH-DPAT+cromakalim 64 μg/ratón (□) en el test de la placa caliente a 50± 1 °C en el ratón. En ambas partes de la figura cada punto representa la $\bar{X}$±EEM de 8-12 animales. Diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo control: *p<0,05; **p<0,01 (test de la t de Student). Datos tomados de Ocaña y Baeyens[28] y Robles y Baeyens[29].*

efecto de las sulfonilureas, pues éstas no sólo no antagonizan la analgesia de agentes que no abren canales de $K^+$ (agonistas opioides $\kappa$) sino que tampoco antagonizan la analgesia inducida por productos que abren canales de $K^+$ sensibles a 4-AP y TEA (agonistas $GABA_B$).

Puesto que morfina, clonidina y baclofeno representan prototipos de agonistas de receptores acoplados a proteínas $G_o/G_i$, podría suceder que la analgesia inducida por agonistas de otros receptores acoplados a estas proteínas fuera igualmente sensible a bloqueadores de canales de $K^+$. Para evaluar esta hipótesis estudiamos el efecto de sulfonilureas, TEA, y 4-AP en la analgesia inducida por un agonista de receptores adenosínicos $A_1$, R-PIA (R-fenilisopropiladenosina) y un agonista de receptores $5\text{-}HT_{1A}$, 8-OH-DPAT (8-hidroxi-dipropilaminotetralina). La analgesia inducida por R-PIA y 8-OH-DPAT no se modifica por 4-AP ni por TEA, en cambio, es antagonizada por distintas sulfonilureas[28,29]. La única diferencia entre el efecto de las distintas sulfonilureas es la potencia para antagonizar la analgesia inducida por dichos fármacos (gliquidona > glipizida > glibenclamida). Como fue comentado anteriormente, este es el orden de potencia que muestran las sulfonilureas como bloqueadores de canales $K_{ATP}$ en neuronas[14]. Por tanto, estos datos sugieren que en la analgesia inducida por R-PIA y 8-OH-DPAT probablemente está implicada una apertura de canales $K_{ATP}$. Esta posibilidad se ve reforzada por el hecho de que un activador de canales $K_{ATP}$, el cromakalim, es capaz de incrementar de un modo dosis-dependiente la analgesia inducida por R-PIA y 8-OH-DPAT[28,29] (fig. 3). Tales resultados eran de esperar teniendo en cuenta que los canales de $K^+$ abiertos por agonistas de receptores $A_1$ y $5\text{-}HT_{1A}$ son idénticos desde un punto de vista electrofisiológico[30] y que los receptores adenosínicos $A_1$ cardíacos están acoplados a canales $K_{ATP}$[31].

Finalmente, es interesante señalar que la sensibilidad a bloqueadores de canales de $K^+$ se ha utilizado como un método para diferenciar subgrupos dentro de grupos de fármacos activos aparentemente sobre un único tipo de receptor. Los agonistas de receptores opioides tipo $\delta$ abren canales de $K^+$ neuronales[32]; por tanto, su analgesia debería ser sensible a bloqueadores de estos canales. De hecho, la analgesia inducida por el agonista de receptores opioides $\delta$ (D-Pen$^{2\text{-}5}$) encefalina es antagonizada por glibenclamida pero no por TEA; en cambio, la analgesia debida a (D-Ala) deltorfina II, otro agonista de receptores $\delta$, es antagonizada por TEA pero no por glibenclamida[18]. Estudios de fijación de radioligandos y de antagonismo por bloqueadores selectivos de distintos subtipos de receptores $\delta$, permiten pensar que (D-Pen$^{2,5}$) encefalina es un agonista de receptores

TABLA II
EFECTOS DE BLOQUEADORES DE CANALES DE POTASIO SOBRE LA ANALGESIA INDUCIDA POR FÁRMACOS AGONISTAS DE RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS $G_o/G_i$

| *Fármaco* | *Tipo de receptor activado* | *Receptor acoplado a canal $K^+$* | *Analgesia antagonizable por* | | | *Referencias* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | *Sulfonilureas* | *4-AP* | *TEA* | |
| Morfina | $\mu$ | Sí | Sí | No | No | 15, 18-21 |
| Clonidina | $\alpha_2$ | Sí | Sí | No | No | 22 |
| R-PIA | $A_1$ | Sí | Sí | No | No | 28 |
| 8-OH-DPAT | $5\text{-}HT_{1A}$ | Sí | Sí | No | No | 29 |
| DPDPE | $\varrho_1$ | Sí | Sí | (?) | No | 18 |
| Baclofeno | $GABA_B$ | Sí | No | Sí | Sí | 22 |
| Deltorfina II | $\varrho_2$ | Sí | No | (?) | Sí | 18 |
| U-50, 488H | $\varkappa$ | No | No | No | No | 19, 20, 22 |
| U-69, 593 | $\varkappa$ | No | No | No | No | 18 |

$\delta_1$, mientras que (D-Ala) deltorfina II es un agonista de receptores $\delta_2$, por lo que los resultados anteriores sugieren que los agonistas de receptores $\delta_1$ producen analgesia por apertura de canales $K_{ATP}$, y los agonistas de receptores $\delta_2$ activan otro/s tipo/s de canales de $K^+$.

En resumen, como se puede apreciar en la tabla II parece evidente que la apertura de canales de $K^+$ está implicada en la producción de analgesia por los agentes activos en receptores acoplados a proteínas $G_o/G_i$, ya que la analgesia inducida por agonistas de todos los receptores estudiados (opioides $\mu$ y $\delta$, adrenoceptores $\alpha_2$, $GABA_B$, $5\text{-}HT_{1A}$, adenosínicos $A_1$) es antagonizada por bloqueadores de canales de $K^+$; la única excepción es la de los agonistas de receptores opioides tipo $\varkappa$ cuya analgesia no es antagonizada por bloqueadores de canales de $K^+$, pero ello es lógico teniendo en cuenta que estos receptores no están acoplados a canales de $K^+$ sino a canales de $Ca^{++}$. Por otra parte, la sensibilidad a bloqueadores de canales de $K^+$ permite diferenciar 3 grupos de fármacos dentro de la familia de agonistas de receptores acoplados a proteínas $G_o/G_i$. El grupo I constituido por fármacos cuyo efecto analgésico es antagonizado por sulfonilureas pero no por 4-AP ni por TEA; el grupo II formado por sustancias cuya analgesia no es antagonizada por sulfonilureas pero sí lo es por 4-AP y TEA, y el grupo III que incluye fármacos cuya analgesia no es sensible a bloqueadores de canales de $K^+$. En cualquier caso, esta clasificación debe ser considerada como provisional pues como veremos a continuación comienzan a existir evidencias de fármacos activos en receptores acoplados a proteínas $G_o/S_i$ que abren canales de $K^+$ y que producen analgesia, pero que se comportan de un modo diferente a los 3 grupos anteriores en cuanto a su sensibilidad a bloqueadores de canales de $K^+$. En este sentido, recientemente, teniendo en cuenta las diferencias entre distintos agonistas de receptores opioides tipo $\mu$ en cuanto a su actividad intrínseca, tolerancia cruzada a sus efectos analgésicos, reversión de su analgesia por hiperglucemia e interacciones con agonistas de receptores opioides $\delta$ y $\varkappa$, nos planteamos la posibilidad de que no todos los agonistas de receptores opioides tipo $\mu$ estuvieran ligados de igual manera a canales de $K^+$ y consecuentemente nos planteamos que quizá la actividad analgésica de distintos agonistas $\mu$ fuera modulada de diferente forma por agentes bloqueadores y activadores de canales de $K^+$. Lo que observamos fue que la analgesia inducida por morfina, metadona y buprenorfina es antagonizada por sulfonilureas y potenciada por cromakalim (lo que sugiere que se debe a la apertura de canales $K_{ATP}$), mientras que la analgesia inducida por fentanilo y levorfanol no es modificada por sulfonilureas ni por cromakalim[33]. Además, ni 4-AP, ni TEA modifican la analgesia inducida por los agonistas de receptores $\mu$ estudiados[33]. Estos datos indican por un lado que no todos los agonistas de receptores opioides tipo $\mu$ actúan del mismo modo, y por otro que fentanilo y levorfanol serían representantes de un grupo de fármacos que producirían analgesia mediante la activación de receptores acoplados a un tipo de canales de $K^+$ insensible a sulfonilureas, TEA y 4-AP, o bien mediante mecanismos no relacionados con la apertura de canales de $K^+$.

## Conclusión

Los datos anteriores muestran que la apertura de canales de $K^+$ neuronales tiene un papel importante en la analgesia inducida por diferentes agonistas de receptores acoplados a proteínas $G_o/G_i$, lo que sugiere que la modificación selectiva de determinados flujos iónicos cerebrales está implicada en el control de las sensaciones dolorosas.

## Agradecimientos

Parte de los experimentos descritos en este artículo han sido financiados por la CICYT mediante los proyectos FAR 89/0410 y SAF 93/0559.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegelbaum SA, Koester J. Ion channels. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editores. Principles of neural science (3ª ed.). Nueva York: Elsevier, 1991; 66-79.
2. North RA. Drug receptors and the inhibition of nerve cells. Br J Pharmacol 1989; 98: 13-28.
3. Bormann J. Electrophysiology of $GABA_A$ and $GABA_B$ receptor subtypes. Trends Neurosci1988; 11: 112-116.
4. Benedetti C, Butler SH. Systemic analgesics. En: Bonica JJ, editor. The management of pain (2ª ed.)Filadelfia: Lea & Febiger, 1990; 1.640-1.675.
5. Pertovaara A. Antinociception induced by alpha-2-adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies. Prog Neurobiol 1993; 40: 691-709.
6. Cartmell SM, Mitchell D. Attenuation of reperfusion hyperalgesia in the rat by systemic administration of benzodiazepines. Br J Pharmacol 1993; 1.067-1.072.
7. Bunerworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. Anesthesiology 1990; 72: 711-734.
8. Tsien RW, Ellinor PT, Horne WA. Molecular diversity of voltage-dependent $Ca^{2+}$ channels. Trends Pharmacol Sci 1991; 12: 349-354.
9. Bonica JJ, Buckley FP. Regional analgesia with local anesthetics. En: Bonica JJ, editor. The management of pain (2ª ed.). Filadelfia: Lea & Febiger, 1990; 1.883-1.966.
10. Baeyens JM. Papel de los canales de calcio y potasio en la analgesia. Rev Farmacol Clin Exp 1992; nº especial: 215-218.
11. MacDonald JF, Nowak LM. Mechanisms of blockade of excitatory aminoacid receptor channels. Trends Pharmacol Sci 1990; 11: 167-172.
12. Eisenberg E, Vos BP, Strassman AM. The NMDA antagonist memantine blocks pain behavior in a rat model of formalin-induced facial pain. Pain 1993; 54: 301-307.
13. Birnbaumer L, Abramowitz J, Brown AM. Receptor-effector coupling by G proteins. Biochem Biophys Acta 1990; 1031: 163-224.
14. Amoroso S, Schmid-Antomarchi H, Fosset M, Lazdunski M. Glucose, sulfonylureas, and neurotransmitter release: Role of ATP-sensitive $K^+$ channels. Science 1990; 247: 852-854.
15. Ocaña M, Del Pozo E, Barrios M, Robles LI, Baeyens JM. An ATP-dependent potassium channel blocker antagonizes morphine analgesia. Eur J Pharmacol 1990; 186: 377-378.
16. North RA, Williams JT. Opiate activation of potassium conductance inhibits calcium action potentials in rat locus coeruleus neurones. Br J Pharmacol 1983; 80: 225-228.
17. North RA, Williams JT. On the potassium conductance increased by opioids in rat locus coeruleus neurones. J Physiol 1985; 364: 265-280.
18. Wild KD, Vanderah T, Mosberg HI, Porreca F. Opioid $\delta$ receptor subtypes are associated with different potassium channels. Eur J Pharmacol 1991; 193: 135-136.
19. Narita M, Suzuki T, Misawa M, Nagase H, Nabechima A, Ashizawa T et al. Role of central ATP-sensitive potassium channels in the analgesic effect and spinal noradrenaline turnover-enhancing effect of intracerebroventricularly injected morphine in mice. Brain Res 1992; 596: 209-214.
20. Ocaña M, Del Pozo E, Baeyens JM. ATP-dependent $K^+$ channel blockers antagonize morphine- but not U-50488H-induced antinociception. Eur J Pharmacol 1993; 230: 203-207.
21. Roane DS, Boyd NE. Reduction of food intake and morphine analgesia by central glybenclamide. Pharm Biochem Behav 1993; 46: 205-207.
22. Ocaña M, Baeyens JM. Differential effects of $K^+$ channel blockers on antinociception induced y $\alpha_2$-adrenoceptor, $GABA_B$ and $\kappa$-opioid receptor agonists. Br J Pharmacol 1993; 1.049-1.054.
23. Cherubini E, North RA. $\mu$ and $\kappa$ opioids inhibit transmitter release by different mechanisms. Proc Nat Acad Sci USA 1985; 82: 1.860-1.863.
24. Xiang JZ, Adamson P, Brammer MJ, Campbell IC. The $\kappa$-opiate agonist U50488H decreases the entry of $^{45}Ca$ into rat cortical synaptosomes by inhibiting N- but not L-type calcium channels. Neuropharmacology 1990; 29: 439-444.
25. Aghajanian GK, Wang YY. Common $\alpha_2$ and opiate effector mechanisms in the locus coeruleus: intracellular studies in brain slices. Neuropharmacology 1987; 26: 793-799.
26. Inoue M, Matsuo T, Ogata N. Baclofen activates voltage-dependent and 4-aminopyridine sensitive $K^+$ conductance in guinea-pig hippocampal pyramidal cells maintained in vitro. Br J Pharmacol 1985; 84: 833-841.

27. Stevens DR, Gallagher JP, Shinnick-Gallagher P. Further studies on the action of baclofen on neurons of the dorsolateral septal nucleus of the rat, in vitro. Brain Res 1985; 358: 360-363.
28. Ocaña M, Baeyens JM. Role of ATP sensitive $K^+$ channels in antinociception induced by an adenosine $A_1$ receptor agonist. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. En prensa.
29. Robles LI, Baeyens JM. Differential effects of ATP-sensitive $K^+$ channel blockers and openers in antinociception induced by 5-$HT_{1A}$ agonists. En preparación.
30. Zgombick JM, Beck SG, Mahle CD, Craddok-Royal B, Maayani S. Pertussis toxin sensitive guanine nucleotide-binding protein(s) couple adenosine $A_1$, and 5-$HT_{1A}$ receptors to the same effector systems in the rat hippocampus: biochemical and electrophysiological studies. Mol Pharmacol 1989; 35: 484-494.
31. Kirsch GE, Codina J, Birnbaumer L, Brown AM. Coupling of ATP-sensitive $K^+$ channels to $A_1$ receptors by G proteins in rat ventricular myocytes. Am J Physiol 1990; 259 (Heart Circ Physiol 28): H820-H826.
32. North RA, Williams JT, Surprenant A, Christie MJ. $\mu$ and $\delta$ receptors belong to a family of receptors that are coupled to potassium channels. Proc Nat Acad Sci USA 1987; 84: 5.487-5.491.
33. Baeyens JM, Ocaña M. Diferente implicación de los canales de potasio ATP-dependientes en la analgesia inducida por morfina, buprenorfina y fentanilo. Rev Farmacol Clin Exp 1993; nº especial: 244.

## DISCUSIÓN

R. Carlos: En relación a lo que ha dicho del antagonismo de los efectos de la morfina por la glucosa ¿conoce usted alguna referencia sobre los efectos de los analgésicos en paciente diabéticos, en el contexto de la mayor o menor sensibilidad al dolor de este tipo de pacientes?

J.M. Baeyens: En general los datos con glucosa en animales de experimentación se han obtenido no sólo con una hiperglucemia aguda, sino tambien en modelos de diabetes experimental. Me parece que la diabetes humana se comporta de un modo parecido ya que en general parece que las condiciones de hiperglucemia aguda o crónica pueden generar un aumento de la sensibilidad dolorosa y una pérdida de eficacia analgésica. Sin embargo, el estudio de estos efectos es complejo ya que no es lo mismo una hiperglucemia aguda que una situación de hiperglucemia crónica, donde por ejemplo puede existir una glucosidación de proteínas.

M.M. Puig: ¿Qué test emplean en analgesia?

J.M. Baeyens: Todos los datos presentados corresponden a tests con estímulo térmico. Los resultados de 8-OH-DPAT se han obtenido con el test de *hot plate* y el resto con *tail flick*.

M.M. Puig: Otra pregunta que quería hacerle es la siguiente: ¿qué efectos tienen las sulfonilureas sobre la liberación de transmisores excitatorios?

J.M. Baeyens: En el sistema nervioso central y fundamentalmente en las neuronas de la sustancia negra, que es donde se encuentra el mayor número de receptores para sulfonilureas, se ha demostrado que estos fármacos aumentan la liberación de GABA. Hay algún estudio con liberación de noradrenalina en sinaptosomas de corteza frontal y también se observa un aumento de la liberación de noradrenalina, pero no se ha observado nada en cuanto a liberación de aminoácidos excitatorios.

J. Flórez: Creo haber oído alguna vez al Dr. Baños comentar que en niños, la glucosa es un buen analgésico, lo cual iría en contra de lo que aquí se ha expuesto. Tengo la impresión de que los efectos de la glucosa son controvertidos. La segunda cuestión, más relacionada con su trabajo es: ¿cómo explica las diferencias entre tres tipos de opiáceos agonistas $\mu$ y el fentanilo?

J.M. Baeyens: Lo que sabemos por el momento es cuáles son las razones que no explican las diferencias, más que cuál puede ser la razón que explique las diferencias. Estas diferencias podrían deberse a las distintas actividades intrínsecas; fentanilo es el producto con más actividad intrínseca, buprenorfina es el que tiene menos y podría ser que el grado de actividad intrínseca dependiera de que se abrieran más o menos canales o que hubiera diferencias en la sensibilidad de los canales de potasio. No es así porque no existe correlación entre la actividad intrínseca y la sensibilidad a las sulfonilureas. Nuestros datos tampoco se pueden explicar por la diferencia clásica entre receptores $\mu_1$ y $\mu_2$ porque la analgesia de todos estos productos parece debida a estímulo de receptores $\mu_1$. Es intere-

sante señalar que se han descrito pequeñas diferencias en cuanto a la sensibilidad de la analgesia inducida por distintos agonistas $\mu$ a la toxina pertúsica. Esto de algún modo sugiere que podría haber diferencias en las proteínas G acopladas al receptor y mi idea es que probablemente la diferencia entre los agonistas $\mu$ no se encuentre en el receptor, sino después del mismo. En este sentido, hay algunos datos muy interesantes no relacionados con canales de potasio, sino con canales de calcio. Por ejemplo, según datos del grupo del Dr. Flórez la analgesia inducida por sufentanilo es revertida por Bay k 8644, lo cual induciría a pensar que interviene un canal de calcio; sin embargo, la analgesia por morfina es una analgesia bastante difícil de revertir con un agonista de canales de calcio. Por otro lado, dentro del receptor $GABA_B$ está claramente establecido que dependiendo de que el receptor sea pre o postsináptico pueda estar acoplado a una proteína $G_0$ que va a cerrar un canal de calcio o a un determinado tipo de proteína $G_i$ que va a abrir un canal de potasio; pienso que las diferencias entre los agonistas $\mu$ pueden estar ahí.

F.S. MIRALLES: Querría dar una pincelada clínica en cuanto a la utilidad o no utilidad de la morfina en pacientes diabéticos. La experiencia en la unidad del dolor de Murcia, es que las perfusiones durante un tiempo corto, entre 2 y 3 semanas, de dosis bajas de morfina, 2-6 mg por vía epidural, en pacientes con neuropatía diabética establecida, consiguen un alivio del dolor durante meses, y lo que es más importante, después del cese de las perfusiones.

F. VIDAL: Otro comentario clínico. Hay trabajos publicados donde el dolor de la neuropatía diabética aumenta en el paciente con cifras de glucemia más altas, y se alivia cuando las tasas de glucosa se normalizan.

M.I. MARTÍN: ¿Cuál es el efecto de las sulfonilureas en la percepción del dolor?

J.M. BAEYENS: Las sulfonilureas no modifican en absoluto la percepción del dolor.

M.I. MARTÍN: ¿Han utilizado solamente un tipo de test para cada prueba?, ¿no se ha hecho un estudio cruzado con diferentes tipos de test de analgesia?

J.M. BAEYENS: No, entre otras cosas porque en principio el objetivo era estudiar un mismo test, de tal modo que pudieran ser comparables los datos obtenidos con agonistas de distintos tipos de receptores que funcionan de un modo similar. Obviamente, una continuación del trabajo es tratar de ver qué ocurre cuando se utilizan otros tests diferentes, pero no lo hemos hecho todavía ni tampoco hay datos de otros grupos que empleen estímulos dolorosos no térmicos.