
Bases fisiológicas de los analgésicos no convencionales

M.M. Puig Riera de Conías

Unidad de Investigación de Anestesiología. IMIM. Barcelona.

Introducción

A pesar de la amplia información disponible sobre la fisiología y la farmacología del dolor, su tratamiento representa un problema no resuelto en la medicina actual. La investigación de los mecanismos fisiológicos que participan en la transmisión/modulación de los impulsos nociceptivos tiene especial importancia como base para el desarrollo y el uso racional de nuevos analgésicos, evitando la utilización empírica de fármacos y modalidades terapéuticas. En el presente trabajo se hará referencia exclusivamente al tratamiento farmacológico del dolor, revisando las bases fisiológicas de la transmisión nociceptiva, con el fin de establecer los posibles lugar(es) y mecanismo(s) de acción de los analgésicos. La mayoría de analgésicos utilizados en la práctica clínica pertenecen a dos grandes grupos cuyo(s) mecanismo(s) de acción, aunque aparentemente conocidos, están en constante revisión; de esta forma podríamos considerar «analgésicos convencionales» a aquellos que actúan bien por un mecanismo opiáceo (unión a receptores y alteración de la permeabilidad iónica) o por inhibición enzimática del metabolismo del ácido araquidónico (AINE). Sin embargo, la reciente demostración de lugares de acción periféricos para los opiáceos, y centrales no relacionados con la síntesis de prostaglandinas (AINE), abre nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor. Revisaremos con especial detalle las posibilidades terapéuticas de dos modalidades analgésicas «no convencionales»: la analgesia periférica con opiáceos y la producida por activación del sistema antinociceptivo noradrenérgico α_2 .

Bases neurofisiológicas

La transmisión nociceptiva conlleva, por lo general, la activación de terminaciones periféricas (nociceptores) de neuronas aferentes pri-

marias (bipolares) cuyos cuerpos celulares forman los ganglios de las raíces dorsales. La terminación central sinapsa en el asta posterior de la médula (láminas I, II y V) con neuronas de proyección, cuyos axones (haces espinotalámico, reticular y mesencefálico) transmiten la información nociceptiva a centros superiores (tálamo-corteza, formación reticular, pons, cerebro medio, sustancia gris del periacueducto, etc.). En las sinapsis, la transmisión se realiza por medio de la liberación de neurotransmisores (pre) que actúan sobre receptores específicos de membrana (post). Las neuronas aferentes primarias contienen transmisores excitatorios (SP, CGRP, AAE) que son transportados en ambas direcciones, es decir, hacia la periferia y hacia la médula. El transporte neuronal en sentido periférico podría tener importancia en la respuesta fisiológica frente a la lesión tisular, mientras que la liberación central tiene como función la transmisión de la información o estímulo nociceptivo hacia centros superiores. Los neurotransmisores implicados a nivel supraspinal no están bien definidos, sin embargo, se acepta que tanto AAE como péptidos y aminas pueden actuar como transmisores excitatorios. La información aferente nociceptiva es modificada, a su paso, por las distintas estructuras neuronales, por mecanismos moduladores/reguladores situados a nivel periférico, espinal y supraspinal. Entre los sistemas inhibitorios endógenos implicados en la modulación de la transmisión sensorial, mencionaremos como más relevantes y mejor conocidos el opioide endógeno (SOE), α_2 -adrenérgico, serotoninérgico, GABA, y colinérgico. En los mamíferos, la percepción del dolor se produce, por tanto, como consecuencia de la activación simultánea de los sistemas excitatorios e inhibitorios, que determinan la magnitud e intensidad del dolor. Desde un punto de vista teórico, la transmisión nociceptiva puede ser modificada con el fin de producir analge-

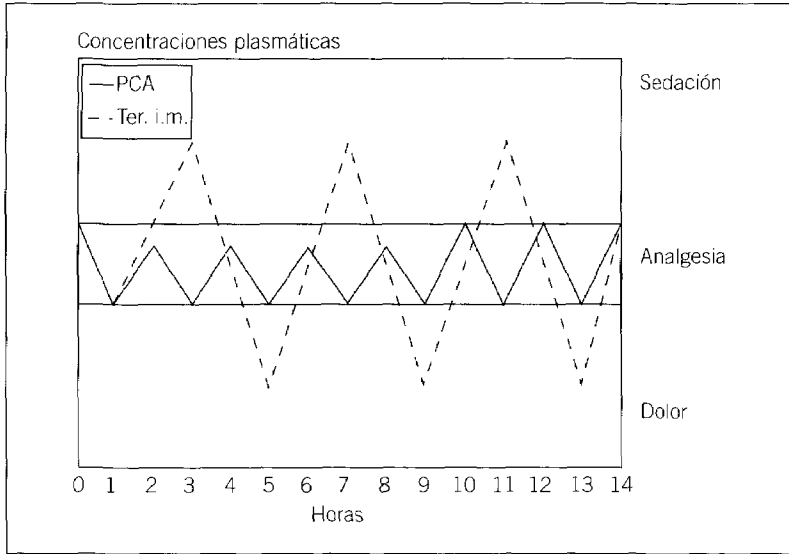


Fig. 3. Esquema de la evolución de las concentraciones plasmáticas de un analgésico administrado por vía i.m. y por autoanalgesia por el paciente (PCA).

gesia y la aparición de efectos adversos de forma gradual, facilitando así su prevención. También la vía epidural permite la técnica de PCA basándose en los mismos principios que cuando se hace por vía intravenosa, lo que permite que el paciente tenga el autocontrol sobre su dolor.

Para disminuir el riesgo de efectos secundarios y potenciar la calidad de la analgesia, los opiáceos, por esta vía epidural, se han asociado a distintos fármacos, particularmente a anestésicos locales y agonistas α_2 -adrenérgicos. La administración conjunta de anestésicos locales del tipo de la bupivacaína a bajas concentraciones obtiene buenos resultados, disminuyendo las dosis necesarias de morfínicos y con ello la posibilidad de aparición de los efectos indeseables propios de estos fármacos. La asociación de agonistas α_2 -adrenérgicos se fundamenta en que estos fármacos producen analgesia al remedar las acciones del sistema noradrenérgico descendente, y actúan presinápticamente inhibiendo la liberación de sustancia P y postsinápticamente inhibiendo la excitación neuronal de la sustancia gelatinosa de Rolando. Aunque los agonistas α_2 -adrenérgicos pueden también tener una acción periférica, la mayoría de los autores opinan que su acción es predominantemente espinal. La clonidina ha sido el fármaco más estudiado a este respecto. La administración de esta sustancia durante el período intraoperatorio redujo la cantidad de

morfina necesaria para producir analgesia durante las primeras 12 h del postoperatorio²⁰.

En los últimos tiempos se han propugnado vías para administrar opiáceos distintas a las utilizadas clásicamente. La vía transdérmica es la técnica más reciente de administración de opiáceos y puede tener un gran interés en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio con fármacos de carácter liposoluble como fentanilo y sufentanilo. Las ventajas de esta vía de utilización incluyen la menor biodegradación gastrointestinal y hepática, la estabilidad en las concentraciones plasmáticas, el mejor cumplimiento en la prescripción y la disminución del riesgo infeccioso que siempre conllevan otras vías. La mayor desventaja es la incapacidad del sistema de adaptarse con prontitud a cambios en la demanda de analgésicos y probablemente el potencial de abuso será grande. En general después de aplicar el parche con fentanilo las concentraciones plasmáticas ascienden progresivamente hasta las 12-18 h en que se alcanza un máximo que se mantiene hasta que el sistema es retirado. Estas concentraciones máximas pueden dar lugar a una analgesia eficaz para distintas situaciones de dolor postoperatorio incluso en casos de dolor intenso (postoracotomía)²¹. La aplicación de parches con fentanilo antes de la intervención disminuye el consumo de morfina en el período postoperatorio²².

Otro concepto que se ha desarrollado últimamente es el de analgesia preventiva o preanal-

sia por dos mecanismos: inhibición de la transmisión excitatoria (antagonistas NMDA, inhibidores NO sintetasa, antagonistas SP, AINES¹, etc.) o mediante la estimulación o activación de los sistemas moduladores inhibitorios (opiáceos, α_2). Puesto que ambos mecanismos están presentes en cada uno de los niveles (periférico, espinal, supraspinal) donde se procesa la información nociceptiva, ambos son, o deberían ser, susceptibles de manipulación farmacológica.

Mecanismos de la acción analgésica

Los analgésicos pueden modificar la transmisión sináptica actuando a nivel pre y/o postsináptico, sin que se conozcan de forma precisa los mecanismos moleculares implicados. La activación (despolarización) de una terminación nerviosa (pre) induce un incremento de calcio intracelular a través de canales voltaje-dependientes, indispensable para la liberación del transmisor excitatorio. Cualquier mecanismo que limite o impida el flujo de calcio a la célula disminuirá la liberación del neurotransmisor y, por tanto, impedirá la transmisión sináptica (bloqueadores del calcio, agonistas opiáceos, α_2 -adrenérgicos). A nivel postsináptico, los transmisores excitatorios se unen a receptores específicos que están directa o indirectamente (Gs, adenilato ciclasa) acoplados a canales iónicos; su activación induce la despolarización de la membrana neuronal y la transmisión del impulso. La hiperpolarización de la membrana postsináptica, al elevar el umbral de activación, dificulta/impide la transmisión del impulso nociceptivo y, como consecuencia, se produce analgesia. La hiperpolarización es consecuencia de un incremento en la conductancia al potasio que provoca su salida de la célula; este fenómeno requiere la movilización de calcio intracelular a partir de retículo endoplasmático (inositol trifosfato, IP-3).

Las características de la transmisión nociceptiva (excitación/inhibición) en cada uno de los niveles de integración, así como los posibles mecanismos de incidir sobre ella, serán revisadas brevemente.

En la periferia, la lesión tisular/inflamación produce la liberación de mediadores químicos que actúan directa o indirectamente sobre¹: 1) las terminaciones sensoriales, produciendo excitación (a) y/o sensibilización (b) del nociceptor, a la vez que liberación de transmisores excitatorios (c), y 2) las fibras simpáticas postganglionares induciendo la liberación de pros-

taglandinas (PG), purinas, neuropéptido Y, noradrenalina (NA), etc. (d); estas sustancias (PG), al actuar sobre la terminación sensorial, favorecen y perpetúan la liberación de transmisores excitatorios (neuropéptidos) y/o la sensibilización de los nociceptores.

Siguiendo el planteamiento inicial, podríamos producir analgesia periférica, por inhibición de los mecanismos excitatorios, es decir: impedir la síntesis/liberación de mediadores (AINE, dexametasona, capsaicina, inhibidores NO-sintetasa), antagonizar su efecto sobre la terminación sensorial (antagonistas receptores, bradicina, serotonina), impedir la excitación de los nociceptores (anestésicos locales, AL) o bien antagonizar la acción de los neuropéptidos sobre las células efectoras (antagonistas SP, CGR P). Debido a la cantidad de mediadores implicados y a la complejidad de los mecanismo(s) de transmisión nociceptiva a este nivel, sólo se ha utilizado con más o menos éxito la aplicación local de AL, AINE, capsaicina y esteroides¹.

Recientemente se ha demostrado que la lesión tisular/inflamación activa también periféricamente sistemas endógenos moduladores de la nocicepción, cuya importancia y función fisiológica no están totalmente establecidos². De esta forma, se ha observado la liberación local de péptidos opioides endógenos (POE) a partir de células inmunes (linfocitos, macrófagos, etc.) así como la expresión de receptores opiáceos y α_2 -adrenérgicos en las terminaciones sensoriales y simpáticas. La activación de estos receptores de nueva aparición por agonistas endógenos (POE, NA) o exógenos (morfina, clonidina) inhibe la liberación de transmisores nociceptivos (c), la sensibilización de los nociceptores (b) y la liberación de mediadores de la terminación simpática (d). Utilizando métodos farmacológicos, hemos podido demostrar en dos modelos de inflamación en animales (artritis inducida por carragenina y diarrea inflamatoria) la liberación local de POE, así como una «sensibilización» de los receptores opiáceos (RO), lo que sugiere un papel importante de los sistemas antinociceptivos endógenos en la modulación de la respuesta fisiológica a la lesión tisular. Estos hallazgos abren nuevas perspectivas para diversas modalidades terapéuticas «no convencionales»: 1) la introducción de agonistas opiáceos y/o α_2 -adrenérgicos con acciones exclusivamente periféricas (es decir que no atraviesen la BHE); 2) la aplicación tópica de agonistas, en forma encapsulada o no, como alternativa en el tratamiento de los procesos in-

flamatorios periféricos, y 3) la aplicación local de inhibidores de las enzimas que inactivan los transmisores inhibitorios putativos (POE, NA), liberadas como parte de la respuesta fisiológica a la inflamación.

El asta dorsal de la médula espinal es el nivel de procesamiento sensorial mejor estudiado. Las fibras aferentes primarias liberan en su terminación central neuropéptidos (SP, CGRP, CCK, angiotensina II) y AAE (glutamato, aspartato) que, al actuar sobre receptores específicos (primera sinapsis), transmiten la información nociceptiva a centros supraspinales³. Un hecho curioso es la coexistencia de transmisores en la misma terminación, lo que podría tener importancia en codificación del mensaje específico de un determinado axón. La posibilidad de producir analgesia espinal por medio de antagonistas (competitivos o no) de los transmisores excitatorios es motivo de investigación exhaustiva. Entre los mejor estudiados tenemos los antagonistas del glutamato (receptores NMDA, ketamina) y de la CCK que a nivel espinal producen analgesia moderada en distintos modelos experimentales. Sin embargo, no se dispone de momento de antagonistas específicos y selectivos que puedan ser utilizados en la clínica humana como analgésicos espinales. En el asta dorsal de la médula, el estímulo nociceptivo activa simultáneamente sistemas intrínsecos espinales y de proyección bulbospinal capaces de modular/inhibir la transmisión nociceptiva⁴. Ambos sistemas actúan de forma coordinada y probablemente simultánea sobre distintas estructuras produciendo inhibición de las neuronas de proyección y/o de las interneuronas y excitación de las neuronas inhibitorias locales. Los sistemas de intrínsecos espinales y los de proyección ejercen su acción inhibitoria por medio de la liberación (espinal) de neurotransmisores (opiáceos, NA, 5HT) que actúan a través de receptores específicos situados a nivel pre y/o postsináptico^{5,6}. Aparentemente, los sistemas moduladores noradrenérgicos y serotoninérgicos espinales son interdependientes, mientras que la relación funcional con el sistema opiáceo no está establecida de forma definitiva.

La localización y la función de los distintos grupos celulares situados en el tronco del encéfalo que constituyen el origen de los sistemas de proyección espinal no están bien establecidos. Sin embargo se acepta, que la mayor parte de fibras descendentes opiáceas, serotoninérgicas y noradrenérgicas tienen su origen en la formación reticular mesencefálica, el rafe magno y el

locus ceruleus, respectivamente. Estas fibras terminan en el asta dorsal de la médula donde inhiben (directa o indirectamente) la transmisión de las neuronas de proyección talámica. Aunque desde un punto de vista fisiológico la modulación de la nocicepción espinal no puede separarse de la supraspinal, en la práctica clínica utilizamos la administración espinal de agonistas específicos de los receptores implicados en la modulación de la nocicepción (opiáceos, α_2) con el fin de producir analgesia. La administración de analgésicos cerca de su lugar de acción (espinal) pretende una mejor calidad de la analgesia y, a la vez, una disminución de los efectos indeseables observados por vía sistémica.

A nivel supraspinal los conocimientos actuales sobre los circuitos encargados de la transmisión/modulación nociceptiva, así como de los transmisores implicados, no son completos ni de momento definitivos. Su estudio está limitado por la complejidad de los circuitos neuronales, sus conexiones, la multiplicidad de sinapsis y transmisores y por la posibilidad de activar/inhibir células (*on/off*) que, a su vez, transmiten información estimuladora/inhibitoria. Aparentemente, existen tres lugares anatómicos en el tronco del encéfalo que participan en la modulación inhibitoria de la transmisión nociceptiva: la sustancia gris del periacueducto (GPA), el *locus ceruleus* (LC) y núcleos específicos de la médula oblongada que incluyen el rafe magno (RM) y el núcleo reticular gigantecelular (RGC). Entre los transmisores que participan en la transmisión/modulación nociceptiva mencionaremos el GABA-A (excitatorio), opioides (inhibitorios), 5-HT (inhibitorio), AAE (excitación/inhibición), neurotensina (inhibitoria), NA (excitatorio/inhibitorio), etc. Estos hechos ponen de manifiesto la dificultad de producir analgesia selectiva relacionada con un determinado transmisor o sistema, por manipulación farmacológica de las sinapsis centrales.

Desde un punto de vista terapéutico, podríamos pensar que la activación de cada uno de los sistemas moduladores endógenos presentes en el SNC produciría analgesia efectiva. Sin embargo, en la práctica, los agonistas opiáceos y α_2 son analgésicos, mientras que la estimulación del sistema serotoninérgico no tiene, de momento, relevancia terapéutica. La reciente introducción de agonistas α_2 como analgésicos abre un nuevo campo en el tratamiento del dolor. El prototipo de agonista α_2 -adrenérgico es la clonidina que fue introducida y es utilizada en la clínica humana en el tratamiento de la hipertensión arterial. La presencia de recepto-

res α_2 -adrenérgicos fue demostrada por primera vez al establecer que la NA liberada de las terminaciones simpáticas actuaba sobre receptores α presinápticos inhibiendo su propia liberación⁷. Actualmente se conoce que existen diversos subtipos de receptores genéticamente independientes (A, B, C y D) situados a nivel pre, post y extrasináptico⁸. Los receptores α_2 -adrenérgicos están ampliamente distribuidos en el organismo y el único transmisor endógeno conocido es la NA. Respecto a su distribución, destaca su presencia en el SNC tanto a nivel supraspinal (LC, tálamo, hipotálamo, sistema límbico, corteza) como espinal⁹. Este sistema participaría, entre otras funciones fisiológicas, en el control de la presión arterial, el estado de vigilia, la transmisión sensorial, la función hipofisaria, etc. Su participación en la modulación inhibitoria de la transmisión sensorial ha permitido su introducción terapéutica como analgésicos. De esta forma se ha demostrado que los agonistas α_2 (clonidina, dexmedetomidina) producen analgesia dosis-dependiente tanto en animales de experimentación¹⁰ como en humanos. Sin embargo, el estudio y la caracterización de sus propiedades analgésicas están dificultados por la sedación/hipotonía que producen (enmascara la respuesta al dolor) y el bloqueo de la respuesta simpaticoadrenal frente al estímulo nociceptivo, lo que dificulta la evaluación de su acción analgésica/anestésica. La clonidina, tras su administración sistémica se une a receptores α_2 espinales y supraspinales para producir analgesia. En el asta posterior de la médula, disminuye la liberación de transmisores excitatorios (SP, CGRP) y a la vez hiperpolariza las membranas neuronales (post), inhibiendo de esta forma la transmisión sensorial. En humanos, la clonidina produce analgesia dosis-dependiente cuando se administra por vía intravenosa, intramuscular, subaracnoidea y epidural. Se ha utilizado a distintas dosis (1-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) en bolo, infusión y PCA, en el tratamiento del dolor postoperatorio de moderada intensidad, crónico (benigno y maligno) y dolor resistente a los opiáceos (desafereñación). Aparentemente, incrementa el efecto analgésico de los opiáceos siendo la interacción sinérgica cuando ambos fármacos se administran por vía espinal. Sin embargo, los agonistas α_2 no producen liberación de POE, no interaccionan con receptores opiáceos, ni su efecto es reversible por naloxona, lo que sugiere una interacción a nivel de sistema¹¹. La analgesia va acompañada de sedación, hipotensión y bradicardia y no afecta a la respiración. La clonidina espinal se ha aso-

ciado, de forma tentativa, a anestésicos locales y AINE administrados por la misma vía.

Conclusión

A nuestro entender, el concepto de «analgesia balanceada» utilizando asociaciones medicamentosas es el que mejor resume las posibilidades del tratamiento del dolor en el futuro. Como posibilidades relacionadas con la presente revisión sugerimos la estimulación simultánea de dos o más sistemas antinociceptivos endógenos (SOE y α_2) o la asociación de fármacos capaces de inhibir la transmisión excitatoria (antagonistas del NMDA, bloqueadores de los canales del Ca) junto a otros que estimulan los sistemas endógenos inhibitorios (opiáceos, α_2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dray A, Bevan S. Inflammation and hyperalgesia: highlighting the team effort. *TIPS* 1993; 14: 287-290.
2. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 1993; 342: 321-324.
3. Annonson LM, Lei S, Wilcox GL. Excitatory aminoacid receptors and nociceptive neurotransmission in rat spinal cord. *Pain* 1990; 41: 309-321.
4. Duggan AW, Morton CR. Tonic descending inhibition and spinal nociceptive transmission. En: Fiel HL, Besson JH, editores. *Progress in Brain Research* (Vol. 77). Nueva York: Elsevier North-Holland, 1988; 193-207.
5. Hammond DL, Tyce GM, Yaksh TL. Efflux of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into the spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. *J Physiol* (Londres) 1985; 359: 151-162.
6. Hammond DL, Yaksh TL. Antagonism of stimulation-produced antinociception by intrathecal administration of methysergide or phentolamine. *Brain Res* 1984; 298: 329-337.
7. Kirpekar SM, Puig MM. Effect of flow-stop on noradrenaline release from normal spleens and spleens treated with cocaine, phentolamine or phenoxybenzamine. *Br J Pharmacol* 1971; 43: 359-369.
8. Aantaa R. Alpha-2-adrenergic agents in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 1-16.
9. Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 845-858.
10. Vargas ML, Bansinath M, Turndorf H, Puig MM. Antinociceptive effects of azepexole (BHT 933) in mice. *Pain* 1989; 36: 117-123.
11. Puig MM, Turndorf H, Warner W. Effects of azepexole on opioid receptors and endogenous opioid release in the guinea pig ileum. *Anesthesiology* 1990; 72: 846-850.

DISCUSIÓN

A.G. FERNÁNDEZ: ¿Dispone de alguna evidencia de que son los receptores μ los implicados en este efecto?

M.M. PUIG: En el intestino podemos comparar los efectos de la morfina con diarrea o en el animal sin diarrea. Allí hemos estudiado diferentes agonistas, y antagonistas específicos y vemos que el efecto es fundamentalmente en los receptores μ . En la actualidad estamos intentando utilizar la autorradiografía intestinal para localizar estos receptores y caracterizarlos.

M.I. MARTÍN: ¿Existe alguna posibilidad de determinar qué péptidos son los que se están liberando en esa inflamación?

M.M. PUIG: Hay datos publicados de que se libera betaendorfina. En un principio se creía que era betaendorfina hipofisaria, pero en realidad está dentro de los macrófagos y demás células inmunes.

S. ERILL: En sus estudios, ¿han incluido inhibidores de la degradación de los péptidos endógenos?

M.M. PUIG: Todavía no.

S. ERILL: Lo decía porque hay algunos investigadores que se están desarrollando en distintas indicaciones: antidiarreica, antihipertensiva, etc., y evidentemente esto podría tener trascendencia terapéutica.

M.M. PUIG: A pesar de que el componente periférico puede que no sea muy importante, un posible enfoque sería evaluar la analgesia local producida por un agonista μ . Aunque sería desaprovechar los efectos centrales, quizá de esta manera se evitarían efectos indeseables como la somnolencia. Esta sería una opción. Otra opción sería la aplicación de opiáceos o agonistas α_2 liposomados, a fin de favorecer el paso a través de la piel. Esto lo están estudiando actualmente la Dra. Planas y su equipo para comprobar si este tipo de agentes podrían tener una acción local prolongada y producir una analgesia efectiva. En cuanto a los inhibidores de la inactivación enzimática pienso que si lo que se libera realmente es betaendorfina las peptidasas tardan ya cierto tiempo en inactivarla porque el tamaño de la molécula es considerable.