

Los nuevos mecanismos de acción de los analgésicos II

Miguel Luján*

Tradicionalmente, el concepto que manejan los médicos, es que los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AAINES), ejercen su efecto analgésico a nivel periférico y que éste se explica por la inhibición de la ciclooxigenasa. Esto sin duda, surge de los experimentos de Ferreira, Vane, Smith (1971), quienes logran señalar el papel de las prostaglandinas en el dolor y la correlación de la inhibición de su producción con el fenómeno analgésico observado; esto satisfizo inicialmente el razonamiento de causalidad y fue el fundamento para explicar el mecanismo de diversos analgésicos integrados en este grupo; es así como en la actualidad, la mayoría de los textos en farmacología para la enseñanza de la materia en Medicina, fundamentan el mecanismo de acción de los AAINES.

Al respecto, en un importante libro de referencia en farmacología, editado por Goodman y Gilman en 1965, se señala que los salicilatos son capaces de aliviar ciertos tipos de dolor, por un efecto depresor del SNC, a través de un mecanismo no determinado aún. Se sugiere un sitio subcortical, ya que las dosis analgésicas no producen alteraciones mentales o cambios en otras modalidades sensoriales. En este mismo texto, para 1980, se señala que: las acciones analgésicas de la morfina son centrales y de la aspirina son periféricas, al prevenir la síntesis y la liberación de PGs en la inflamación, y en su más reciente edición de 1991, refiere que: la aspirina es particularmente útil en escenarios en los cuales la inflamación ha producido

sensibilización de los receptores al dolor a estímulos químicos o mecanismos normalmente inocuos.

Con anterioridad, se ha señalado que este grupo de medicamentos es muy heterogéneo, debido a que presentan además del efecto analgésico, otras propiedades en grado variable como: antipiréticas, antiinflamatorias, metabólicas, antitrombóticas, uricosúricas o relajantes de músculo liso. Sin embargo, se diferencian del efecto analgésico observado por medicamentos esteroideos y opiáceos; asimismo, es común que los médicos en el ejercicio de la práctica médica, observen diferencias entre los medicamentos de este grupo, con relación en su potencia analgésica, su tolerancia y sus efectos colaterales.

Dos aspectos importantes han prevalecido en la actualidad, para contribuir en el conocimiento del mecanismo de acción de los AAINES y su aplicación terapéutica. Por un lado, las diferencias observadas en cuanto a las propiedades analgésicas de estos medicamentos, que ha estimulado a diversos grupos de investigación a determinar sus propiedades, y con base en sus diferencias, correlacionar las principales propiedades con la respuesta terapéutica en diversos estados patológicos en donde el dolor juega un papel importante, y por otro, las numerosas aportaciones en la comprensión de la fisiopatología del dolor. Aspectos que discutiremos a continuación, para fundamentar finalmente los efectos centrales de los AAINES y su papel terapéutico.

* Unidad de Farmacología Clínica, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina UNAM

Consideraciones relacionadas al dolor agudo

El dolor agudo representa un mecanismo de protección a estímulos nocivos, asimismo aporta al médico, información importante para identificar la enfermedad de su paciente. No obstante, la persistencia del dolor puede generar el deterioro de la calidad de vida y lejos de ser protector, induce cambios fisiológicos que pueden llegar a complicar el estado de salud del individuo.

En la actualidad, se conocen las vías que transmiten el dolor desde la periferia hasta los centros de integración en que se hacen conscientes los estímulos; este proceso implica la participación de vías trasmisoras y moduladoras, así como neurotransmisores que facilitan o inhiben la sensación dolorosa.

Es así como hay sustancias reguladoras que facilitan el impulso doloroso (sustancia P, prostaglandinas, neurokinina, citocinas, glutamato, péptido vasoactivo intestinal o AMPc) y otras que lo inhiben como: opioides, serotonina, óxido nítrico, GABA, galanina, noradrenalina, etc. En ocasiones, el efecto facilitador o inhibidor también depende del sitio de acción, principalmente cuando se trata de segundos mensajeros.

El dolor agudo es evocado por la estimulación periférica de los receptores sensoriales que reciben información mecánica, térmica o química.

El dolor clínico se genera por daño tisular, (con inflamación) asociado a enfermedad; en este caso, el estímulo patogénico genera cambios locales con liberación de sustancia, algunas con propiedades de quimioatracción celular, principalmente del sistema fagocítico-mononuclear; este grupo de células también libera sustancia de "ataque" que finalmente coadyuva a generar el estímulo de dolor.

En la fisiopatogenia se ha observado que algunos de estas citoquinas y estos péptidos, en combinación con las prostaglandinas, promueven el estímulo doloroso a nivel periférico, éste sigue su transmisión por las fibras amielínicas C y las fibras mielínicas delta; a este suceso se le conoce como periférico, de aquí las fibras nerviosas que están constituidas por axones de neuronas (y en conjunto forman los nervios), conducen su estímulo a los cuerpos neuronales en la médula espinal. Aquí en la médula, existen vías ascendentes propias al

dolor como la espinotalámico-cortical y la espinotalámico-lateral. Asimismo se reconocen vías descendentes moduladoras de la sensación del estímulo doloroso (andrenérgicas, opiopeptidérgicas o serotoninérgicas principalmente). Los sucesos que acontecen a nivel medular y en cerebro, se consideran como centrales del sistema nervioso.

Cabe señalar que recientemente se ha demostrado la participación de los receptores de glutamato en la modulación del estímulo doloroso; con anterioridad se descubrieron dos grupos de receptores a glutamato: los metabotrópicos y los ionotrópicos, éstos son activados por el glutamato, pero además por sustancias que tiene afinidad específica para algún grupo de receptores; en estudios con modelos de color se ha observado que la administración de estas sustancias afines a los receptores de glutamato administradas por vía central, generan una respuesta de hiperalgesia.

Consideraciones sobre los efectos de los AAINES

La diferencia en cuanto a la eficacia analgésica entre los AAINES y su diversidad de propiedades, fundamenta no sólo la posibilidad de actuar con potencia variable, sino que muy probablemente participen diversos mecanismos de acción en la génesis de su respuesta terapéutica.

Jurna en 1992, mediante un modelo de dolor en humanos, informa encontrar una respuesta analgésica equipotente entre el ácido acetilsalicílico y la indometacina; sin embargo, estudios *in vitro* demuestran que la indometacina es cinco veces más potente para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Si el efecto analgésico dependiera directamente de la inhibición de ciclooxigenasa con la consecutiva inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ésta observación implicaría que deben investigarse otros mecanismos de acción.

Los AAINES pueden tener diferencias significativas en cuanto a su farmacocinética, aun cuando la mayoría se absorbe adecuadamente al ser administrados por vía oral; algunos de ellos se biotransforman generando metabolitos activos y se eliminan a veces coincidiendo en su vida media; no obstante, algunos autores sustentaron las diferencias analgésicas con relación en sus diferencias farmacocinéticas.

Brune K., realizó un estudio interesante, en el cual utilizó el flurbiprofen como analgésico separado en sus dos enantiómeros: flurbiprofen R(-) y flurbiprofen S(+) en un modelo de dolor en humanos. Sus resultados determinaron que los dos enantiómeros presentaron casi similares parámetros farmacocinéticos, y su respuesta analgésica fue equipotente; sin embargo el flurbiprofen R(-) es 500 a 1000 veces menos potente para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Esto apoya que además de las diferentes farmacocinéticas existen diferencias farmacodinámicas en cuanto a su mecanismo de acción.

Se sabe por cuantificación de niveles de AAINES en líquido cefalorraquídeo, que varios de estos medicamentos atraviesan la barrera hematoencefálica, y que probablemente la respuesta máxima analgésica se correlacione en algunos casos con los niveles pico que se alcanzan en líquido cefalorraquídeo, esto se ha observado con medicamentos como acetaminofén, dipirona y en grado variable con ketoprofén, nimesulide y aún con ácido acetilsalicílico.

Con el fin de diferenciar la respuesta periférica de la central y caracterizar estas últimas, en la última década se ha estudiado la respuesta de los AAINES con aplicación intratecal a dosis muy pequeñas (del orden pico-molar) en modelos animales de dolor; refiriéndose a que los AAINES son capaces de inhibir los impulsos nociceptivos evocados por estímulos eléctricos supraumbrales de fibras C (Shroderet 1971), asimismo la administración intratecal se correlaciona con la disminución de la conducta nociceptiva inducida por sustancias como SP y glutamato aplicados a nivel espinal.

Ahora bien, si existe una respuesta periférica y una central de los AAINES, ¿cuáles son los mecanismos propuestos para tal respuesta analgésica?

Sin duda que las prostaglandinas juegan un papel importante en la modulación del dolor como lo demostró Ferreira (1971), como se sabe, las prostaglandinas se sintetizan de novo en todas las células mamíferas (sin encontrarse en eritrocitos), produciéndose a nivel central y periférico por la ciclooxigenasa (enzima que puede ser inhibida por diversos AAINES).

Estudios bioquímicos de esta enzima, han logrado diferenciar dos tipos de ciclooxigenasa: la tipo 1 (COX1) y la tipo 2 (COX2), la primera identi-

ficándose en la mayoría de los tejidos humanos y la segunda correlacionando su presencia con estados de daño tisular e inflamación, generando hiperalgesia en el sujeto. Individualmente diversos medicamentos han demostrado su capacidad para inhibir con diferente potencia a las ciclooxigenasas, es así como aun los medicamentos parecidos al ácido salicílico y el ácido acetilsalicílico se diferencian; el ácido acetil salicílico inhibe más COX2 que el salicílico y éste primero tiene mayor potencia antiinflamatoria que el segundo.

Participación de las vías serotoninérgicas

Las vías serotoninérgicas se han correlacionado con la percepción del dolor, inhibiéndolo. Existen modelos animales y humanos que correlacionan la experiencia dolorosa con mayor actividad neuronal en ciertas áreas corticales. La administración de serotonina y los precursores de ésta como el triptofano y la 5 hidroxil triptamina por vía intratecal, generan inhibición de la actividad neuronal, que se correlaciona con disminución de las conductas nociceptivas (disminución o abolición del dolor).

Steinman 1987, encontró que al administrar ácido acetilsalicílico en pequeñas cantidades, se genera un fenómeno analgésico que es antagonizado parcialmente por par-clorofenil-alanina (PePA antagonista de serotonina) y que revierte su efecto al agregar serotonina.

Posiblemente diversos AAINES sean también capaces de estimular las vías serotoninérgicas; sin embargo, se requieren de mayores estudios para caracterizar su efecto individual de cada AAINES.

Implicación de los receptores de glutamato

El estímulo de receptores NMDA produce un estado de hiperalgesia, esta modulación del dolor puede ser evocada directamente con la excitación del receptor o ser mediada por algunos procesos de modulación postreceptor, en donde se ven involucrados segundos mensajeros como AMPc y el óxido nítrico. Este último, anteriormente se había considerado como sustancia de "ataque" celular y ahora se reconocen propiedades importantes de "comunicación intracelular".

Los AAINES pueden afectar diversos puntos de esta vía; se refiere que puede afectar la actividad de receptores glutamato por la inhibición en la actividad de fosfolipasa A2, esta enzima aumenta los niveles de glutamato a nivel central y por tanto facilita la activación de receptores NMDA.

Futuro de los AAINES

Como se sabe, los AAINES constituyen un grupo prolífico de medicamentos, asimismo, son los medicamentos más utilizados por automedicación en la población.

El conocer los avances científicos con relación al mecanismo de acción de los AAINES, además de ayudar en la comprensión de las diferencias que existen en este grupo de medicamentos, puede ser útil para elegir el analgésico idóneo en el manejo del dolor agudo, relacionando las propiedades de los AAINES con las características de la patología asociada al dolor y a las características individuales del paciente.

Se podría afirmar, que el AAIINE que describa mejor su efecto central y/o periférico y sus propiedades farmacodinámicas, será empleado con mejor criterio médico y establecerá mejor su margen de seguridad.

Referencias

1. Brune K, Geisslinger G, Menzel-Soglowek S, Peskar B. Pure enantiomers of 2-arylpropionic acids: tools in pain research and improved drugs in rheumatology. *J Clin Pharmacol* 1992;32:944-952.
2. Cashnan J, McAnulty G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. *Drugs* 1995;(1)49: 51-70.
3. Ferreira SH, Vane JR. New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1974;14:57-53.
4. Jurnal I, Spohrer B, Bock R. Intrathecal injection of acetylsalicylic acid, salicylic acid and indomethacin depress C fibre-evoked activity in the rat thalamus and spinal cord. *Pain* 1992;49:249-256.
5. Mc Cormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1991;(4)14: 533-547.
6. Mc Cormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs* 1994; (5)47:28-45.
7. Willer JC, De Broucker T, Bussel B, Roby-Brami A, Harrewyn JM. Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 1989;38:1-7.