

Los nuevos mecanismos de acción de los analgésicos. I

Miguel Luján*

El dolor agudo representa un mecanismo de protección a estímulos nocivos, asimismo, aporta al médico información importante; la persistencia del dolor puede generar el deterioro de la calidad de vida y lejos de ser protector, induce cambios fisiológicos que pueden complicar el estado de salud del individuo.

En la actualidad se conocen, parte de las vías que transmiten el dolor desde la periferia a centros cerebrales superiores; este proceso implica la participación de vías transmisoras del impulso doloroso y vías moduladoras, así como neurotransmisores que facilitan o inhiben este fenómeno. A la fecha se ha establecido la participación de muchas sustancias endógenas en el proceso doloroso, existen algunas que facilitan el impulso doloroso (sustancia P, prostaglandinas, neurokininas, citocinas, glutamato, AMPc, etc.) y otras que lo inhiben (opioides, serotonina, óxido nítrico, gaba, noradrenalina, colecistocinina, etc.) En muchas ocasiones el efecto facilitador o inhibitorio depende del sitio de acción y de las condiciones en que ocurre; de hecho, el dolor crónico, puede modificar la expresión fenotípica de las células nerviosas.

El manejo del dolor debe de estar dirigido a establecer y eliminar la causa de aquello que lo está produciendo. Sin embargo, en muchas ocasiones es necesario la utilización de analgésicos, ya sea por que se conoce la causa y se tiene control de la misma, o por que no se puede aliviar el dolor a pesar de conocer aquello que lo produce. El alivio del dolor agudo severo, reduce una serie de cam-

bios en el sistema nervioso central que puede originar complicaciones si este se mantiene sin aliviarse. El dolor crónico disminuye la calidad de vida del paciente y aumenta el sufrimiento del mismo, por lo que su alivio es de extraordinaria importancia.

Para el alivio del dolor existen una variedad de sustancias, sin embargo, sólo las que se llaman "analgésicos" son de utilidad clínica. Estos fármacos se pueden dividir en tres grandes grupos: los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINEs); los analgésicos opioides y los analgésicos adyuvantes.

El efecto farmacológico de estos medicamentos es la analgesia, sin embargo, para que ésta sea de utilidad clínica hay que evaluar adecuadamente al paciente con dolor para establecer el tipo de dolor, el sitio de origen, la intensidad del mismo y, en base a la semiología establecer que tipo de medicamentos analgésicos se utilizarán en un paciente determinado. Es cierto, todos estos fármacos alivian el dolor, aunque no en todos los pacientes. Asimismo, difieren en sus acciones farmacológicas, en sus efectos adversos y en su sitio y mecanismo de acción.

De hecho, en relación al sitio de acción farmacológica, en los años sesentas, el grupo de Lim y col realizaron una serie de estudios farmacológicos y demostraron, de una manera elegante y contundente, que el sitio de acción de los analgésicos del tipo de la aspirina es periférico y que el de los analgésicos del tipo de la morfina es en el sistema nervioso central.

*Unidad de Farmacología Clínica. Depto de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM

Esto originó la búsqueda del probable mecanismo de acción de los fármacos señalados. A finales de los años sesentas y a principios de los años setentas, el doctor Vane y sus colaboradores reportaron que los fármacos del tipo de la aspirina eran capaces de inhibir la síntesis de prostaglandinas, y que su efecto antiinflamatorio se relacionaba con esta propiedad. Mas adelante se correlacionó este efecto con las acciones analgésicas y antipiréticas de estos fármacos. Asimismo, a finales de los años setentas se demostró la existencia de receptores específicos para la morfina y se descubrió la existencia de los péptidos opiáceos, lo que sugirió que las acciones de los fármacos del tipo de la morfina, está relacionada con la ocupación de estos receptores.

Las observaciones descritas señalaron el probable mecanismo de acción de estos grupos de medicamentos. Actualmente estos descubrimientos forman parte del conocimiento farmacológico y se describen en los libros de texto y son parte fundamental de la explicación del mecanismo de acción de estos fármacos, de su clasificación y de los efectos secundarios que producen.

Sin embargo, desde esos años algunos experimentos también sugirieron que la acción farmacológica de los fármacos del tipo de la aspirina no sólo es periférica sino que posiblemente también sea central. Lo mismo sucedió con los fármacos del tipo de la morfina, ya que se obtuvo evidencia de que su efecto no es sólo central, sino que en ciertas condiciones también es periférico. Estas observaciones señalan que algunos fármacos poseen, más de una acción farmacológica como analgésicos y obviamente más de un mecanismo de acción. De hecho, en farmacología, el estudio de múltiples neuromediadores ha generado un número equivalente de vías de investigación en el área del dolor que pueden conducir al descubrimiento de nuevas sustancias analgésicas, así como al conocimiento de cómo y dónde actúan los fármacos, lo que permitirá aplicar de una manera racional estos medicamentos al paciente. Recientemente se ha demostrado la participación de los receptores de glutamato en la modulación del estímulo doloroso. Uno de los receptores más importantes en este grupo es el de NMDA, ya que su estimulación evoca una respuesta hiperalgésica. Se ha considerado, en base a múltiples estudios

básicos y clínicos, que parte de la acción de los llamados analgésicos antiinflamatorios no esteroides es a través de una acción espinal, posiblemente de bloqueo indirecto de los receptores NMDA.

Desde los años setentas a la fecha han aparecido una gran variedad de nuevos analgésicos, de los llamados de acción periférica y de los que se piensa producen su efecto a través de inhibir la síntesis de prostaglandinas. ¿Cuáles son las ventajas que ofrecen?, ¿Es uno mejor que otro?, ¿Se puede considerar que realmente son cuantitativamente diferentes o existen diferencias cualitativas? ¿Producen efectos secundarios de una manera diferencial o producen los mismos efectos secundarios?

Desde el punto de vista químico, los fármacos analgésicos antiinflamatorios no esteroides son un grupo heterogéneo de sustancias, que poseen propiedades similares en mayor o en menor grado, que tienen acciones clínicas similares y se ha considerado que su mecanismo de acción es similar, ya que inhiben la síntesis de prostaglandinas. A pesar de las diferencias farmacocinéticas entre los AAINES, existen marcadas diferencias en su actividad analgésica o antiinflamatoria. La disociación entre su capacidad para producir analgesia y aquella para producir desinflamación indica la existencia de otros mecanismos de acción.

Actualmente esta visión no es sostenible, ya que existe evidencia de diferencias en el mecanismo de acción analgésica de los fármacos que se conocen como analgésicos antiinflamatorios no esteroides y que esta acción no está relacionada con la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas. Existe evidencia de que parte de las acciones de algunos fármacos AAINES sea central.

El clínico conoce perfectamente que el acetaminofén es un fármaco con un efecto analgésico modesto, con una actividad antiinflamatoria casi nula y con un efecto antipirético importante; se sabe que la dipirona es un analgésico más potente, con propiedades antipiréticas muy importantes; el naproxen es un antiinflamatorio potente, con un efecto analgésico modesto y el ketoprofeno es un fármaco con actividad analgésica importante, efecto antiinflamatorio potente y efecto antipirético modesto. Estas diferencias entre los fármacos cono-

cidos como AAINES dejan ver que es obvio que existen otros mecanismo de acción por los cuales producen sus acciones farmacológicas. La explicación de la mayoría de los efectos deseados de los AAINES son consecuencia de la inhibición periférica de que la síntesis de prostaglandinas, no puede mantenerse por más tiempo. Existen evidencias que señalan que estos fármacos inhiben la transmisión del influjo talámico, inhiben la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central, aumentan la actividad de la triptofano^{2,3} deoxigenasa, lo que incrementa la concentración cerebral de ácido quinureico, que reduce la activación del receptor NMDA, asimismo, se ha observado que facilitan, algunos de ellos, y otros óxido nítrico.

Por otro lado, el clínico también conoce que existen fármacos que producen menos efectos secundarios, a pesar de que se dice que inhibe de la misma manera la síntesis de protaglandina. Esto se ha explicado recientemente por la observación de que existen dos tipos de cicloxigenasas: una

constitutiva y otra inducible. Los AAINES poseen diferente afinidad por esta enzima. Esto explica en parte la diferencia en los efectos adversos de los AAINES en los pacientes de dolor.

Referencias

- 1 **Woolf CJ.** Central mechanisms of acute pain. *Proceeding on the With World Congress on Pain 1991*; chapter 2, p 25 to 34.
- **Mc Cormack KJ, Bruneb K-** Dissociation between the antinociceptive and inflammatory effects in the non-steroidal anti-inflammatory drug. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs*, 1991;41:533-547.
- **Malberg AB, Yaks TL.** Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formation test in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992;263:136-146.
- **Vane JR.** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-235.
- **Lim RKS, Guzmán F, Rodgers DW et al.** Site of action of narcotics and non-narcotics analgesics determine by blocking bradykinin evoked visceral pain. *Arch int pharmacolyn ther.* 1964;152:25-58.