VITAE
Academia Biomédica Digital
Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela
Febrero-Abril 2000 N°3
ISSN-1317-5874

Artículos

- Generalidades
- Una visión diferente
- El aporte de nuestro laboratorio
- Lista de abreviaturas
- Referencias

Neurociencia

En búsqueda de un sitio de acción para el efecto central de los analgésicos no opioides

Fecha de recepción: 3/12/2000
Fecha de aceptación: 31/12/2000

Víctor Tortorici
victort@ctb.ucv.ve
Biólogo-Neurofisiólogo

El esclarecimiento del mecanismo a través del cual ciertos analgésicos no opioides pueden ejercer un efecto en el sistema nociceptivo central ha sido motivo de controversia. Además de su acción periférica, principalmente dirigida al bloqueo de la enzima que permite la síntesis de prostaglandinas, los analgésicos no opioides también son capaces de activar el sistema endógeno para el control del dolor. En este artículo se describen algunos hallazgos experimentales que revelan la acción central de este grupo de analgésicos y se suministran evidencias de las similitudes en los mecanismos de acción de los analgésicos en general.

Generalidades

La identificación del sitio de acción de los analgésicos ha sido tema de estudio por más de 100 años, y aún hoy día es motivo de controversia para varios de esa fármacos. De estos estudios se ha llegado a la conclusión que la percepción del dolor puede ser inhibida bien sea por un efecto a nivel de los receptores para dolor (nociceptores), por un efecto a nivel central en los sistemas que procesan la información del dolor, o por ambas alternativas (Zimmermann, 1984).

Los experimentos clásicos de Lim y col. (1964) diferenciaron los analgésicos de acción "central", tales como los opioides, de los analgésicos de acción "periférica", como el salicilato de sodio, el ácido acetilsalicílico (ASA), el N-acetil-para aminofenol y la fenilbutazona. Investigaciones posteriores demostraron que los analgésicos de acción periférica pueden tener además un efecto antinociceptivo cuando son administrados en el sistema nervioso central (SNC) (Ferreira y col., 1978; Zimmermann, 1984). Algunos autores han sugerido la que pudiera mencionarse la "concepción viceversa", es decir, que los opioides también podrían bloquear el dolor a nivel de los nociceptores y que la mayoría de los llamados analgésicos de acción periférica pudieran ejercer algunos efectos adicionales en el SNC (Ferreira y col., 1978). Siguiendo ese razonamiento, estos últimos autores encontraron que la inyección intraventroventricular (i.c.v.) de paracetamol, ASA, fenacetina o indometacina disminuye el incremento de la sensibilidad ante estímulos nocivos (hiperalgesia), producida por una inyección previa del irritante carragenina en una de las patas posteriores de la rata.

El mecanismo a través del cual los analgésicos no opioides producen antinociceptión, cuando son administrados a nivel central, es aún desconocido. Este grupo de compuestos es frecuentemente usado de manera sistémica para tratar la hiperalgesia asociada con inflamación, en la cual varios mediadores, incluidas las prostaglandinas (PGs) pueden sensibilizar a los nociceptores (Ferreira, 1972; Ferreira y col., 1973). Hoy se acepta que los analgésicos no opioides previenen la producción de hiperalgesia inducida por PGs porque inhiben su mecanismo de síntesis a nivel periférico (Ferreira, 1972).

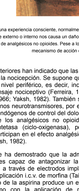

Figura 1. El dolor es una experiencia consciente, normalmente referida a una región específica del cuerpo, que se produce cuando algún agente externo o interno nos causa un daño real o potencial. La primera línea de ataque a la que se suele recurrir supone el uso de analgésicos no opioides. Pese a lo difundido de su uso, aún no se conoce con precisión cuál es el mecanismo de acción central de estos fármacos.

Experimentos posteriores han indicado que las PGs también pueden tener una acción en el SNC que contribuiría a la nociception. Se supone que ellas actúan centralmente de la misma manera como lo hacen a nivel periférico, es decir, incrementando la sensibilidad de las neuronas que transmiten el mensaje nociceptivo (Ferreira, 1983; Ferreira y col., 1978; Flower y Vane, 1972; Ramwell y col., 1966; Yaksh, 1982). También se ha sugerido que las PGs pudieran controlar la liberación de algunos neurotransmisores, por ejemplo la norepinefrina, capaces de participar en los mecanismos endógenos de control del dolor (Yaksh, 1982). Así mismo, se ha sugerido que la acción central de los analgésicos no opioides, a través de su acción inhibitoria sobre la prostaglandina-sintetasa (ciclo-oxigenasa), podría involucrar la activación de los mismos substratos que participan en el efecto analgésico de los opioides (Carlsson y col., 1986; Taiwo y Levine, 1988; Yaksh, 1982).

Por otra parte, se ha demostrado que la administración de PGs por vía intratecal (i.t.) en la médula espinal, es capaz de antagonizar la analgesia producida, tanto por la estimulación eléctrica cerebral, a través de electrodos implantados mediante cirugía estereotáxica, como la generada por la aplicación i.c.v. de morfina (Taiwo y Levine, 1988). En contraste, la aplicación i.t. de drogas del tipo de la aspirina produce un efecto sinérgico tanto con la estimulación eléctrica del cerebro, como con la aplicación de morfina por diferentes vías. Además, algunos antagonistas alfa-adrenérgicos son capaces de prevenir la hiperalgesia inducida por la aplicación i.t. de PGs (Taiwo y Levine, 1988). Estos resultados sugieren que las PGs pueden bloquear, a nivel espinal, el componente inhibitorio noradrenérgico bulbo-espinal del sistema endógeno de modulación del dolor (Taiwo y Levine, 1988; Yaksh, 1982).

Una visión diferente

La idea de que todos los analgésicos no opioides alivian el dolor mediante la inhibición de la síntesis de PGs no es una explicación satisfactoria de su modo de acción. Algunas de estas drogas, como la dipirona (DIP) y el paracetamol, por ejemplo, han sido tipificadas como poco eficientes en relación a la inhibición de la síntesis de PGs (Taiwo y Levine, 1988; Yaksh, 1982), por lo que se requiere de explicaciones que sirvan de alternativa a casos como estos.

Para algunos autores, el mecanismo de acción de la DIP supone una disminución en la sensibilidad de los nociceptores, tal como lo había demostrado en animales luego de su administración intravenosa (i.v.) (He y col., 1990), y en humanos luego de la administración oral (Handwerker y col., 1990). En ambos estudios se sugirió que el efecto de la DIP en la vía nociceptiva, tanto periférico como central, no incluía un componente anti-inflamatorio, por lo que su interacción con las PGs resultaba poco probable.

A pesar de todas estas incertidumbres y controversias, se hace cada vez más obvio que la tipificación de los analgésicos no opioides como fármacos de acción puramente periférica (Lim y col., 1964) no puede seguirse sosteniendo. Por ejemplo, la DIP al ser administrada intraperitonealmente (i.p) o por vía i.t. en ratas, prolonga de manera dosis-dependiente la latencia de un reflejo de tipo evitativo o de retirada, conocido clásicamente como el reflejo de sacudida de la cola (RSC), el cual ocurre al aplicar calor radiante de temperatura nociva sobre la piel de la cola del animal. Si las ratas son espinalizadas la inyección i.t. no tiene efecto, es decir, ahora las ratas que reciben la DIP no mantienen la cola sobre la fuente nociva por más tiempo que los animales controles. De igual manera, la inyección de la DIP por vía i.v. sólo tiene efectos en animales no espinalizados. De lo anterior se concluye que, para que se produzca analgesia, el sistema modulador descendente debe estar intacto (Carlsson y col., 1986).

Al ser microinyectada a nivel supraespinal, específicamente en la sustancia gris periacueductal (SGPA) del mesencéfalo, la DIP produce un incremento en la actividad de las neuronas de esa zona, al tiempo que aumenta la latencia del RSC y disminuye la actividad de los axones descendentes que responden a la estimulación eléctrica de las fibras C- tipo-polimodales relacionadas con la transmisión de información dolorosa (Carlsson y col., 1986). Estos resultados sugieren que el efecto analgésico de la DIP implica una acción central y que esta acción se manifiesta mediante la activación del sistema inhibitorio para el control del dolor que se origina a partir de la SGPA. Como prueba de lo anterior, la microinyección de procaína en la SGPA de ratas bloquea el efecto de la administración i.p. de la DIP sobre el incremento de la latencia del RSC (Carlsson y col., 1986).

El aporte de nuestro laboratorio

Desde hace más de una década, nuestro grupo de investigación ha venido estudiando la manera como los analgésicos producen su efecto a nivel central. Una de las estructuras que ha sido blanco de nuestro interés es precisamente la SGPA y en especial, la forma en la que su manipulación permite la activación del sistema endógeno para el control nociceptivo, promoviendo así el cierre de la llamada "compuerta del dolor" que opera a nivel espinal.

Existen evidencias de que los efectos analgésicos de la SGPA son canalizados a través de un relevo en la formación reticular bulbar. Allí se encuentran las llamadas células on y off de la región rostroventromedial (RVM) del bulbo raquídeo (Fields y col., 1983), que reciben conexiones desde la SGPA (Vanegas y col., 1984a) y envían sus axones al asta dorsal de la médula espinal (Vanegas y col., 1984b). La evidencia hasta ahora colectada indica que las células on facilitan y las células off inhiben, la transmisión nociceptiva a nivel espinal en ratas. Esto se pone en evidencia, por ejemplo, al administrar un opioide como la morfina, tanto por vía sistémica como mediante su microinyección en la SGPA. Estos tratamientos provocan una disminución del nivel de actividad de las células on, el incremento de la actividad de las células off y simultáneamente logran inhibir el RSC, lo cual se puede interpretar como una interferencia en la transmisión nociceptiva a nivel de la médula espinal, capaz de provocar antinociception (Fields y col., 1983).

Figura 2. Diagrama esquematizado del circuito de modulación descendente del dolor (flecha hacia abajo), el cual involucra como estructuras claves a la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y a la región rostroventromedial de la formación reticular bulbar. La activación de las neuronas de estos dos sitios es capaz de producir la inhibición conductual de las respuestas ante estímulos nocivos. En nuestro laboratorio hemos demostrado que los analgésicos no opioides son capaces de promover este efecto como parte de su mecanismo de acción central. La flecha ascendente indica el sentido normal de conducción que sigue la información nociceptiva cuando un estímulo nocivo es aplicado en una región del cuerpo.

Las células on y off de la RVM también están involucradas en el efecto central de los analgésicos no opioides. La administración de DIP o de lisina-acetilsalicilato en ratas (Tortorici y Vanegas, 1994; 1995), ya sea i.v. o por una microinyección en la SGPA, produce, al igual que la morfina pero en menor grado, una disminución en la actividad de las células on y una excitación de las células por vía sistémica, o por microinyección en el mismo sitio de la SGPA donde previamente se inyectó DIP, produce una reversión parcial del efecto antinociceptivo de esta última, lo cual pone en evidencia la participación de los opioides endógenos presentes en la SGPA (Tortorici y col., 1996).

Más recientemente, y empleando para ello ratas despiertas a las cuales se les habían implantado cánulas permanentes mediante cirugía estereotáxica, se logró demostrar que la microinyección repetida de DIP en la SGPA genera tolerancia a su efecto analgésico, y más importante aún, tolerancia cruzada a una microinyección de morfina en el mismo sitio de la SGPA. En estos animales ahora tolerantes a la DIP, la administración de naloxona provocó la aparición de síntomas de abstinencia (Tortorici y col., 1999c). Esta demostración progresiva de la eficacia analgésica de la DIP es similar al estado de tolerancia que se produce al microinyectar morfina en forma repetida en la SGPA de ratas (Tortorici y col., 1999a).

Estas evidencias revelan similitudes en los mecanismos de acción de los analgésicos opioides y los no opioides. Además de su tradicional acción periférica, los analgésicos no opioides también actúan a nivel central. Es decir, junto a la clásica inhibición de la síntesis de PGs, también tiene lugar la puesta en marcha de un mecanismo descendente de inhibición nociceptiva, que involucra al eje SGPA-RVM-médula espinal, al parecer activado a través de la participación de los opioides endógenos y que promueve la inhibición de la transmisión nociceptiva, cerrando la "compuerta espinal". En este posible mecanismo, el blanco de la acción de los opioides (endógenos o exógenos) sería la inhibición local de interneuronas inhibitorias, que contienen ácido γ-amino-butírico (GABA) y que estarían normalmente ejerciendo una restricción tónica del sistema endógeno para el control del dolor (Moreau y Fields, 1986; Vaughan, 1997).

Estos experimentos señalan la posibilidad de que en la práctica médica, la administración repetida de un analgésico no opioide pudiera inducir un estado de tolerancia cruzada con opioides, tanto endógenos como exógenos, y el riesgo de aparición del síndrome de abstinencia, lo cual tendría serias consecuencias tanto clínicas como sociales.

Lista de abreviaturas

ASA	ácido acetilsalicílico
DIP	dipirona
GABA	ácido γ-amino-butírico
i.c.v.	intraventroventricular
i.p.	intraperitoneal
i.t.	intratecal
i.v.	intravenosa
SNC	sistema nervioso central
PGs	prostaglandinas
RSC	reflejo de sacudida de la cola
RVM	región rostroventromedial del bulbo raquídeo
SGPA	sustancia gris periacueductal

Referencias

1. Carlsson K-H; Helmreich J; Juma I. Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone). Pain 1986; 27:373-390.
2. Ferreira SH. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. Nature New Biol. 1972; 240:200-203.
3. Ferreira SH. Prostaglandins: peripheral and central analgesia. Adv. Pain Res. Ther. 1983; 5:627-634.
4. Ferreira SH; Lorenzetti BB; Correa FMA. Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs. Eur. J. Pharmacol. 1978; 53:39-48.
5. Ferreira SH; Moncada S; Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. Br. J. Pharmac. 1973; 49:86-97.
6. Fields HL; Bry J; Hentall I; Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. J. Neurosci. 1983; 3:2545-2552.
7. Flower RJ; Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). Nature (Lond. 1980; 1972:410-411.
8. Handwerker HO; Beck A; Forster C; Gall T; Magerl W. Analgesic effects of dipyrone as compared to placebo: Birkhauser; 1990. pp10.
9. He X; Neugebauer V; Schaible HG; Schmidt RF. New aspects of the mode of action of dypirone: Birkhauser, 1990. pp9.
10. Lim RKS; Guzman F; Rodgers DW; Goto K; Braun C; Dickerson GD; Engle RJ. Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. Arch. Int. Pharmacodyn. 1964; 152:25-58.
11. Moreau J-I; Schmitt P; Karli P. Morphine applied to the ventral tegmentum differentially affects centrally and peripherally induced aversive effects. Pharmacol. Biochem. Behav. 1985; 23:931-936.
12. Ramwell PW; Shaw JE. Spontaneous and evoked release of prostaglandins from cerebral cortex of anesthetized cats. Am. J. Physiol. 1966; 211:125-134.
13. Taiwo YO; Levine JD. Protaglandins inhibit endogenous pain control mechanisms by blocking transmission at spinal noradrenergic synapses. J. Neurosci. 1988; 8:1346-1349.
14. Tortorici V; Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. Pain. 1994; 57:197-205.
15. Tortorici V; Vanegas H. Antinociception induced by systemic or PAG-microinjected lysine-acetylsalicylate in rats. Effects on tail-flick related activity of medullary off- and on-cells. Eur. J. Neurosci. 1995; 7:1857-1865.
16. Tortorici V; Robbins CS; Morgan MM. Tolerance to the antinociceptive effect of morphine microinjections into the ventral but not lateral-dorsal periaqueductal gray of the rat. Behav. Neurosci. 1999a; 113:833-839.
17. Tortorici V; Rodríguez F; Vanegas H. Progressive decrease of the antinociceptive effect of dipyrone following repeated microinjection into the ventromedial PAG of the rat. Abstracts; 6th World Congress on Pain 1999b:23.
18. Tortorici V; Vásquez E; Vanegas H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected in the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. Brain Res. 1996; 725:106-110.
19. Vanegas H; Barbaro NM; Fields HL. Midbrain stimulation inhibits tail-flick only at currents sufficient to excite rostral medullary neurons. Brain Res. 1984a; 321:127-133.
20. Vanegas H; Barbaro NM; Fields HL. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. Brain Res. 1984b; 321:135-141.
21. Vanegas H; Tortorici V; Eblen-Zajur A; Vásquez E. PAG-microinjected dipyrone (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulation in rats. Brain Res. 1997; 759:171-174.
22. Vaughan CW; Ingram SL; Connor MA; Christie MJ. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. Nature (Lond.) 1997; 390:611-614.
23. Yaksh TL. Central and peripheral mechanisms of the antialgesic action of acetylsalicylic acid. Raven; 1982. pp 137.
24. Zimmermann M. Neurobiological concepts on pain; its assessment and therapy: Elsevier, 1984. p15.

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.