

AINES, OPIOIDES, CANABINOIDES Y EL CONTROL ENDÓGENO DEL DOLOR INFLAMATORIO Y NEUROPÁTICO EN LA ELABORACIÓN DE PRODUCTOS DE RÉGIMENES ESPECIALES

HORACIO VANEGAS

*Instituto Venezolano
de Investigaciones Científicas (IVIC)
Universidad Central de Venezuela (UCV).*

horaciov@gmail.com

Resumen

Los analgésicos opioides y los cannabinoides naturales o sintéticos inducen analgesia porque activan sistemas endógenos de reducción del dolor. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) inducen analgesia porque, además de inhibir la síntesis de prostaglandinas, interactúan en forma sinérgica con los sistemas endógenos de opioides y cannabinoides. Esta interacción puede ser útil para desarrollar tratamientos combinados que mejoren la analgesia y reduzcan efectos secundarios. Sin embargo, hay que actuar con cautela para que esta interacción no dé lugar al desarrollo de tolerancia cruzada y de susceptibilidad a un síndrome de abstinencia.

Palabras Clave: *AINES, analgésicos, opioides, cannabinoides, gabapentina, sistema nervioso central.*

Abstract

Opioid analgesics and the natural or synthetic cannabinoids induce analgesia because they activate endogenous pain control systems. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) induce analgesia not only because they inhibit prostaglandin synthesis but also because they synergize with the endogenous opioid and cannabinoid systems. This interaction may be useful for developing combined treatments that will improve analgesia and avoid side effects. Caution is advisable, however, since such interactions may give rise to cross-tolerance and the risk of a withdrawal syndrome.

Keywords: *NSAIDs, Analgesics, Opioids, cannabinoids, Central Nervous System.*

Introducción

Para sentir dolor cuando hay un daño en alguna parte del cuerpo, es necesario que el cerebro sea informado. Las neuronas aferentes primarias detectan el daño e informan a la médula

espinal; la médula entonces informa al tálamo, y éste a su vez a la corteza cerebral. Esta es la vía ascendente del dolor. Hay también una vía descendente, que se origina en la sustancia gris del acueducto de Silvio (SGAS), en el mesencéfalo, y se encarga de regular la transmisión de información dolorosa por parte de la vía ascendente a nivel de la médula espinal. Es lo que se llama el sistema endógeno descendente de control nociceptivo (Fields, 2004; Vanegas, 2007). Muchos analgésicos ejercen su efecto porque actúan sobre este sistema.

Hay dos grandes tipos de analgésicos: 1) los opioides (morfina, fentanil, oxicodona, etc.); y 2) los llamados anti-inflamatorios no esteroideos o AINEs (aspirina, dipirona, ibuprofeno, etc.), que actúan inhibiendo a las ciclooxigenasas (COXs) y por tanto la síntesis de prostaglandinas. Hay además otros tipos, menos generales, de analgésicos.

El objetivo de esta presentación es discutir algunos ejemplos de interacción entre los fármacos analgésicos y los mecanismos endógenos de control del dolor en varios niveles anatómicos.

Neuronas aferentes primarias

Durante la inflamación de un tejido, las COXs sintetizan cantidades elevadas de prostaglandinas y éstas aumentan la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias, lo cual genera un mayor número de potenciales de acción que alcanzan la médula espinal y liberan neurotransmisores excitatorios. Esto produce una exageración del dolor. Los AINEs son los fármacos de elección en estos casos, porque disminuyen la síntesis de prostaglandinas (Brunton y col., 2006). Sin embargo, no se puede hablar aquí de una interacción entre los AINEs y los sistemas endógenos de control.

Tal interacción sí existe cuando se trata con gabapentina o pregabalina el dolor producido por daño a las aferentes primarias. Normalmente, la llegada de potenciales de acción a los terminales sinápticos de las aferentes primarias en la médula espinal hace que se abran sus canales de calcio y por lo tanto se liberen neurotransmisores

que excitan a las neuronas espinales. Cuando hay lesión de las aferentes primarias, sus terminales sinápticos sobre-expresan canales de calcio y además son excitados por axones del sistema descendente de control, todo lo cual hace que aumente la liberación de neurotransmisores y la excitación de las neuronas que envían mensajes dolorosos al cerebro. La gabapentina y la pregabalina alivian el dolor porque bloquean a los canales de calcio y ponen así un freno a la liberación exagerada de neurotransmisores excitatorios (Bauer y col., 2008; Bee y Dickenson, 2008).

Médula espinal

La inflamación de un tejido periférico induce un aumento de las prostaglandinas no sólo en ese tejido, sino también en la médula espinal, lo cual aumenta la excitación de las neuronas espinales y por tanto exagera el dolor. Los AINEs producen analgesia porque inhiben la síntesis de prostaglandinas (Vanegas y Schaible, 2001), pero trabajos realizados en Alemania demuestran que el efecto analgésico de los AINEs a nivel espinal se debe, además, a que interactúan con los endocannabinoides (Telleria-Diaz y col., 2009).

Los derivados de la marihuana, llamados canabinoides, producen sus efectos porque activan a los receptores CB1 y CB2 ubicados en las membranas de nuestras células. Los endocannabinoides son moléculas que nuestras células producen y que activan los CB1 y el CB2. Tanto los canabinoides naturales o sintéticos, como los endocannabinoides, tienen efecto analgésico. Los endocannabinoides forman parte de nuestro sistema endógeno de control nociceptivo, y normalmente mantienen a bajo nivel nuestra sensibilidad al dolor (Piomelli, 2003; Fowler y col., 2005). Así como son producidos continuamente, los endocannabinoides son continuamente degradados, lo cual hace que se mantengan a un nivel óptimo. Entre las enzimas que degradan a los endocannabinoides están las COXs. Cuando hay inflamación, se eleva la expresión de las COXs, aumenta entonces la degradación de los endocannabinoides, y por tanto disminuye su efecto analgésico normal. Al actuar los AINEs sobre la médula espinal, inhiben a

las COXs, y esto disminuye la degradación de los endocannabinoides y restaura sus niveles y su acción analgésica (Telleria-Diaz y col., 2009). Estos hallazgos constituyen un ejemplo de interacción entre los AINEs y los sistemas endógenos de control nociceptivo.

Sistema descendente

En la SGAS hay neuronas que forman parte del sistema descendente de control nociceptivo y cuya función es disminuir la sensibilidad al dolor. En efecto, estas neuronas son activadas por nuestros opioides endógenos y por los analgésicos opioides (Fields, 2004). Sus axones descienden hasta la región rostro-ventro-medial (RVM) del bulbo raquídeo. Allí activan neuronas llamadas células off, cuyos axones descienden hasta la médula espinal e inhiben allí a las neuronas que envían impulsos dolorosos al cerebro. De esta manera, el sistema descendente disminuye nuestra sensibilidad al dolor.

En resultados obtenidos en una investigación realizada en el IVIC, se descubrió que los AINEs, igual que los opioides, al actuar sobre la SGAS activan a las células off de la RVM y así disminuyen el dolor (Tortorici y Vanegas, 1994, 1995; Tortorici y col., 1996). Curiosamente, este efecto de los AINEs sobre la SGAS está mediado por los opioides endógenos, lo cual constituye un ejemplo más de interacción entre los AINEs y los sistemas endógenos de control nociceptivo. Más aún, recientemente se ha encontrado en el IVIC que la acción de los AINEs en la SGAS se debe también a una interacción con los endocannabinoides. Concretamente, cuando es inflamada una pata en ratas de laboratorio, la actividad exagerada de las neuronas espinales se reduce si se microinyecta dipirona directamente en la SGAS. Sin embargo, el efecto de la dipirona disminuye si son bloqueados los receptores CB1 de la SGAS (Vazquez-Rodriguez y col., 2008).

La vía final común de opioides, AINEs y canabinoides en la SGAS parece ser una disminución de la inhibición GABAérgica. En efecto, las neuronas de la SGAS encargadas de la inhibición descendente del dolor parecen estar continuamente inhibidas

por neuronas locales GABAérgicas (Moreau y Fields, 1986; Park y col., 2010). Los opioides y los AINEs, al aumentar la disponibilidad de ácido araquidónico, generan mediadores intracelulares que inhiben la liberación sináptica de GABA (Vaughan y col., 1997). Por otra parte, los AINEs también, al inhibir a las COXs, disminuyen la degradación de los endocannabinoides y aumentan su disponibilidad para inhibir la liberación sináptica de GABA (Vaughan *et al.*, 2000). Libradas de inhibición GABAérgica, aumentan entonces su actividad las neuronas de la SGAS encargadas de la inhibición descendente.

Conclusiones

- La analgesia producida por los AINEs se debe en parte a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

- Se debe también a que los AINEs interactúan con los endocannabinoides en la médula espinal, y con los opioides endógenos y los endocannabinoides en la sustancia gris del acueducto de Silvio.

- En la SGAS el resultado final de esta interacción es una reducción de la inhibición GABAérgica, lo cual conduce a un aumento en la actividad de las neuronas de proyección responsables de la inhibición descendente del dolor.

- La interacción positiva de los AINEs con sistemas endógenos que son también accesibles por fármacos opioides y canabinoides, puede ser útil para desarrollar tratamientos combinados que mejoren la analgesia y reduzcan efectos secundarios.

- Sin embargo, hay que actuar con cautela, porque la interacción de los AINEs con los opioides endógenos y los endocannabinoides podría causar tolerancia cruzada y síndrome de abstinencia.

Referencias

- BAUER C.S., NIETO-ROSTRO, M., RAHMAN, W., RANJAN Y.S., FERRON, L., DOUGLAS, L., MILLAR, N.S., DICKENSON, A.H., LUJAN, R., DOLPHIN, A.C. (2008) Up-regulation of $\alpha_2\delta$ -1 calcium channel subunits in neuropathic pain visualized: an immunohistochemical study to investigate the effect of pregabalin-132.1. *Neurosci. Meet. Planner*.
- BEE, L.A., DICKENSON, A.H. (2008) Descending facilitation from the brain stem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury an efficacy of pregabalin. *Pain* 140:209-223.
- BRUNTON, L.L., LAZO, J.S., PARKE, R. K.L. (2006) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; pp. 671ss.
- FIELDS, H. (2004) State-dependent opioid control of pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 5:565-575.
- FOWLER, C.J., HOLT, S.C., NILSSON, O., JONSSON, K.O., TIGER, G., JACOBSSON, S.O.P. (2005). The endocannabinoid signaling system: Pharmacological and therapeutic aspects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 81:248-262.
- MOREAU, J.-L., FIELDS, H.L. (1986) Evidence for GABA involvement in midbrain control of medullary neurons that modulate nociceptive transmission. *Brain Res.* 397:37-46.
- PARK, C., KIM, J.H., YOON, B.E., CHOI, E.J., LEE, C.J., SHIN, H.S. (2010) T-type channels control the opioidergic descending analgesia at the low threshold-spiking GABAergic neurons in the periaqueductal gray. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107:14857-14862.
- PIOMELLI, D. (2003) The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat. Rev. Neurosci.* 4:873-884.
- TELLERIA-DIAZ, A., SCHMIDT, M., KREUSCH, S., NEUBERT, A.K., SCHACHE, F., VAZQUEZ, E., VANEGAS, H., SCHAIBLE, H.-G., EBERSBERGER, A. (2009) Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain* 148:26-35.
- TORTORICI, V., VANEGAS, H. (1994) Putative role of medullary off- and on-cells in the Antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 57:197-205.
- TORTORICI, V., VANEGAS, H. (1995) 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.* 7:1857-1865.
- TORTORICI, V., VASQUEZ, E., VANEGAS, H. (1996) 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.* 725:106-110.
- VANEGAS, H., SCHAIBLE H.-G. (2001) Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog. Neurobiol.* 64:327-363.
- VANEGAS, H. (2007) Descending control of pain during persistent peripheral damage. *Rev. Analg.* 9:55-70.
- VAUGHAN, C.W., INGRAM, S.L., CONNOR, M.A., CHRISTIE, M.J. (1997) How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature (Lond.)* 390:611-614.
- VAUGHAN, C.W., CONNOR, M., BAGLEY, E.E., CHRISTIE, M.J. (2000) Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol. Pharmacol.* 57:288-295.
- VAZQUEZ-RODRIGUEZ, E., ESCOBAR, W., RAMIREZ, K., AVILA, C., VANEGAS, H. (2008) The Antihyperalgesic effect of PAG-microinjected metamizol is mediated by endocannabinoids in the PAG-RVM axis. 12th World Congr. on Pain, Glasgow, IAS Press, Seattle. 2008:Abstract Nr 2515.