

I. INTRODUCCION

Excelentísimos Sres. Académicos, Sras y Sres.

Las circunstancias de un orden reglamentario de la Comisión 4^a de Higiene y Sanidad de la Real Academia de Farmacia me permiten mostrar mi gratitud a esta Academia y mi satisfacción por el honor de ocupar esta tribuna en esta Sesión Solemne de la apertura de curso en este año de 1989.

Este solemne Acto Inaugural está rodeado de un sello especial con un matiz de pasado y con un ideal de futuro, todo ello rodeado de un alborozo se alegría, porque en él, como punto final está la entrega de Premios a los estudiosos que más despuntaron en sus trabajos de investigación, entiendo que para todos aquellos que por sus méritos logrados les corresponde recibir un Premio debe ser una de las emociones más placenteras en su percepción. Hace más de 40 años se me otorgó el Premio de la Real Academia Nacional de Medicina, pero nunca pude percibir esa alegre dicha porque al hallarme fuera de España por estudios en el extranjero, el Premio lo recibió un familiar muy querido.

Es la segunda vez de mi vida que me corresponde efectuar un Discurso Inaugural, la primera vez fue el Discurso de Apertura en la Universidad de Valladolid para el curso 1967-68.

El tema del presente Discurso lo he titulado: "**Bases experimentales en la farmacología y terapéutica del Dolor**". El dolor como signo patológico o respuesta afectiva es tan antiguo como la existencia del hombre, por ello es un tema que en el transcurso de los siglos ha estado y está de actualidad permanentemente.

El tema lo hemos dividido en 10 apartados o capítulos, lo suficientemente amplios para que en 40 minutos exponamos sólo un esbozo o unas pinceladas de los puntos más interesantes del mismo; a la vez que deseamos guardar la cortesía con esta prestigiosa audiencia de no abrumarles con una rígida exposición de todos los problemas científicos-experimentales que encierra el tema dolor.

II. HECHOS EXPERIMENTALES DE MAYOR RELIEVE

La importancia del dolor en medicina viene dada según *Bonica* en 1982, porque 1/3 de la población de países industriales padecen dolor crónico, lo cual supone unas pérdidas de 700 millones de días de trabajo y más de 60.000 millones de dólares al año.

Steernbach considera que el dolor como propia enfermedad, acompañado de trastornos del sueño y del apetito, de irritabilidad, de aislamiento social y de depresión; mientras que el dolor agudo es uno de los síntomas de la enfermedad, del cual puede decirse que sirve de advertencia beneficiosa, al ir acompañado de aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto, de hipertensión, de hiperventilación respiratoria y de un estaso de ansiedad. En los casos intensos, este dolor agudo lleva inherente un incremento excesivo en un principio de la actividad adrenérgica, contracturas de la musculatura esquelética, para después en el caso de no ser tratado, producir un aumento de los reflejos vagales, hipotensión y shock, todo ello por faltar las encefalinas como consecuencia final del agotamiento suprarrenal.

La terapéutica farmacológica del dolor a doce años del siglo XXI, está borrando o desvaneciendo en gran parte la frase que en 1680 escribió *Sydenham*: “Entre los remedios legados por la Divina Providencia al hombre ninguno tan universal y tan eficaz como el opio”; el opio ha venido siendo la “droga mágica” para combatir todo síndrome doloroso, puesto que el dolor ha sido etiquetado como siniestro regalo para la humanidad, ya que en un elevado número de enfermedades ni tan siquiera constituye un signo de advertencia beneficiosa.

No obstante, a la hora de enjuiciar las modalidades terapéuticas anti-dolor, nosotros en la Tabla I las hemos catalogado en 5 grupos. En el primer grupo cabe citar los agentes que bloquean los factores álgicos de la inflamación, los NSAID o antitérmicos-analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, cuyo representante tipo es la Indometacina, bloqueantes de la ciclooxigenasa de prostaglandinas y tromboxanos, a los cuales a modo de apéndice habría que añadir también los glucocorticoides con bloqueo preferencial de la fosfolipasa A₂. El segundo grupo comprende los agentes que impiden la diapedesis leucocitaria, agentes que constituyen la nueva directriz terapéutica del bloqueo de la lipooxigenasa por los antileucotrienos, por ser entre ellos el LTB₄ el más potente componente álgico dependiente de la migración leucocitaria, además de ser bronco-constrictor y vasodilatador (*Levine et al.* 1984, *Barnes et al.* 1988).

En el tercer grupo incluimos los agentes que se oponen al dolor isquémico engendrado por el vasoespasmo, entre los cuales son incluidos los distintos tipos de vasodilatadores incluyendo los antagonistas de Ca²⁺ y los compuestos de Mg²⁺ (ver *Fleckenstein et al.* 1985; *Altura et al.* 1984; *García de Jalón et al.* 1985 y *Frey et al.* 1988).

En cuarto grupo incluimos los barredores de radicales libres Dimetil-sulfóxido (DMSO) y superóxido-dismutasa, por ser los radicales libres tremendamente injuriantes y los que inician los fenómenos de la disrupción celular de la isquemia y de la inflamación (ver *De la Torre, 1983* y *García de Jalón, et al 1985*).

Finalmente queda el último grupo al cual vamos a dedicar gran parte de nuestra atención en este escrito y en el que incluimos los agentes que bloquean los circuitos neuronales álgicos en sus modalidades: a) bloqueantes de receptores opioides y b) bloqueantes de receptores no opioides.

TABLA I

TERAPEUTICA FARMACOLOGICA ANTIDOLOR	1. ↓ FACTORES ALGICOS Liberados en inflamación	NSAID
	2. ↓ MIGRACION LEUCOCITARIA	ANTI LT's
	3. ↓ VASOESPASMO E ISQUEMIA	ANTAG. DE Ca ⁺⁺ Mg ⁺⁺ VASODILATADORES
	4. "BARREDORES" DE RADICALES LIBRES	DMSO SOD
	5. BLOQUEO CIRCUITOS NEURO- NALES ALGICOS	A) RECEPT. OPIOIDES B) RECEPT. NO OPIOIDES

"NSAID" : Non Steroid Antinflammatory Drugs

"Anti-LT's" : Antileucotrienos

"DMSO" : Dimetil-Sulfóxido

"SOD" : Superóxido-Dismutasa

↓ : Disminuyendo

III. FACTORES ALGICOS Y SUS ANTAGONISTAS FARMACOLOGICOS.

El dolor inflamatorio implica a nociceptores polimodales de umbral elevado asociado con fibras C finas amielínicas.

La existencia de muy diversa gama de factores álgicos producidos en lesiones de muy diversa índole tales como: radicales libres, histamina, 5-HT, bradiquinina, prostaglandinas, leucotrienos, sustancia P y su liberador (capsaicina, yohimbina, etc...), causan probablemente una disminución

del umbral a los estímulos mecánicos, químicos o térmicos (*Perl*, 1976) fenómeno denominado hiperalgnesia o bien desecadenan el dolor por excitación directa de los nociceptores.

- 1) En el grupo de *Sustancias hiperalgésicas* se encuentran los derivados de los fosfolípidos de la membrana que tras activación de la fosfolipasa A_2 dan lugar a tres tipos de ácidos grasos eicosanoicos, siendo el más estudiado el ácido eicosatetraenoico o araquidónico. Este último da lugar, por vía del enzima *ciclo-oxigenasa* a una serie de compuestos intermedarios inestables denominados cicloendoperóxidos (PGG_2 , PGH_2) (*Samuelsson* y col. 1978). Estos derivados se isomerizan para formar las prostaglandinas estables, PGE_2 , PGF_2 y PGD_2 . Asimismo los endoperóxidos se transforman enzimáticamente en otros productos inestables como la prostaciclina (PGI_2) de la pared arterial y tromboxano (TXA_2) sintetizado en el interior de las plaquetas (*Vane*, 1982). Prostaciclina y PGE_2 se encuentran en concentraciones similares en los exudados inflamatorios (*Higgs* y *Salmon*, 1979). Las prostaglandinas no producen dolor cuando se instilan en la base de una flictena (*Horton*, 1963), pero por vía intradérmica se ha puesto de manifiesto que producen hiperalgnesia (*Michaelsson*, 1970). Solamente producen dolor de la larga duración por vía intramuscular (*Karim*, 1971) y causan cefalea y dolor a lo largo de los vasos cuando se administran por vía intravenosa (*Collier* y col. 1972). La hiperalgnesia inducida por prostaciclina es de aparición inmediata y de menor duración que la producida por PGE_2 (*Ferreira* y col. 1978). Se ha sugerido asimismo que los endoperóxidos cíclicos son importantes mediadores de la inflamación habiéndose demostrado que PGG_2 causa dolor y edema (*Vane*, 1976) (Fig. 1). Experimentos llevados a cabo en ratas, demuestran que la inyección intraplantar de compuestos diversos como PGE_2 , dibutilil AMP cíclico, isoproterenol, Cl_2Ba , y el ionóforo de calcio (A23187) producen una hiperalgnesia con un curso temporal similar (*Ferreira* y col. 1987). Todos estos agentes producen un efecto que es dosis-dependiente y que se potencia por la administración local de metilxantinas, sugiriendo que pueden actuar disminuyendo el umbral de los nociceptores a través del aumento de las concentraciones de calcio intracelular.

El ácido araquidónico puede también formar derivados por vía del sistema *lipo-oxigenasa*, entre los que se encuentran el ácido 5-hidroperóxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HPETE) precursor del 5,6-epóxido del ácido araquidónico también denominado leucotrieno A_4 (LTA_4) (*Murphy* y col. 1979). El epóxido LTA_4 se puede convertir a 5,12-dihidroxiácido (LTB_4) o en 5-hidroxi-6-s-glutationil-7,9,11,14-eicosatetraenoico (LTC_4). Recientemente se ha confirmado la conversión de LTA_4 sintético en LTC_4 en leucocitos polimorfonucleares humanos (*Radmark* y col. 1980). El metabolismo adicional de LTC_4 da lugar al

derivado cisteinilglicina (LTD_4) y al derivado cisteinil (LTE_4). Los leucotrienos que contienen un residuo cisteinil son broncoconstrictores muy potentes (*Dahlen* y col. 1980) y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) es probablemente una mezcla de LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 . Además estos leucotrienos poseen efectos específicos sobre la microcirculación. El LTB_4 influencia la migración leucocitaria facilitando la adhesión de los leucocitos al endotelio en las vénulas postcapilares (*Dahlen* y col. 1981). Además de ser un potente agente quimiotáctico leucocitario, produce exudación del plasma en la piel del conejo, efecto que se potencia por la presencia de prostaglandinas, bradiquinina e histamina. Estos resultados subrayan la importancia de los leucotrienos como mediadores en las reacciones inflamatorias agudas y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. A partir de los antes citados endoperóxidos PGG_2 y PGH_2 , posiblemente también a partir del LTA_4 y de algunos otros factores endógenos, son engendrados *radicales libres* los cuales son considerados los factores con mayor potencial de injuria hística, que en condiciones normales, son antagonizados en el organismo por el enzima superóxido dismutasa (fig. 2).

- 2) Se han diseñado múltiples test animales para detectar antagonistas de factores álgicos. Entre los más utilizados se incluyen el test de retorcimiento, inducido por fenilbenzoquinona (*Siegmund* y col. 1957), que es poco específico. El test de *Randall* y *Selito* (1957) es el primero que se ha ideado para medir actividad analgésica en el tejido inflamado, y tiene la particularidad de que detecta la acción de los analgésicos no-narcóticos en la pata inflamada mientras que los narcóticos incrementan el umbral doloroso en la pata sana. Otro test es el de la artritis inducida por el adyuvante en la rata (*Pircio* y col. 1975) que indica una correlación positiva con la potencia clínica de los analgésicos. El test de la carragenina (*Winter* y col. 1962), permite valorar los efectos antiinflamatorios agudos e indometacina restaura rápidamente el umbral doloroso cuando se administra antes o después del estímulo inflamatorio, habiéndose sugerido que prostaciclina es el mediador endógeno de la hiperalgesia inducida por carragenina.

El mecanismo de acción de los fármacos tipo aspirina se ha podido aclarar tras observarse que estos fármacos inhiben en pequeñas concentraciones la producción enzimática de prostaglandinas (*Ferreira* y col. 1971). Aspirina e indometacina inhiben a dosis terapéuticas la biosíntesis de prostaglandinas en humano (*Hamberg*, 1972) y, *el orden de correlación de los fármacos tipo aspirina para inhibir la ciclooxigenasa "prostaglandina-sintetasa" se corresponde con el orden de actividad antiinflamatoria* (*Flower* y *Vane* 1974). El efecto de inhibición enzimática no está restringido a ningún tejido, con la posible excepción de los eritrocitos que "in vivo" depende de la farmacodis-

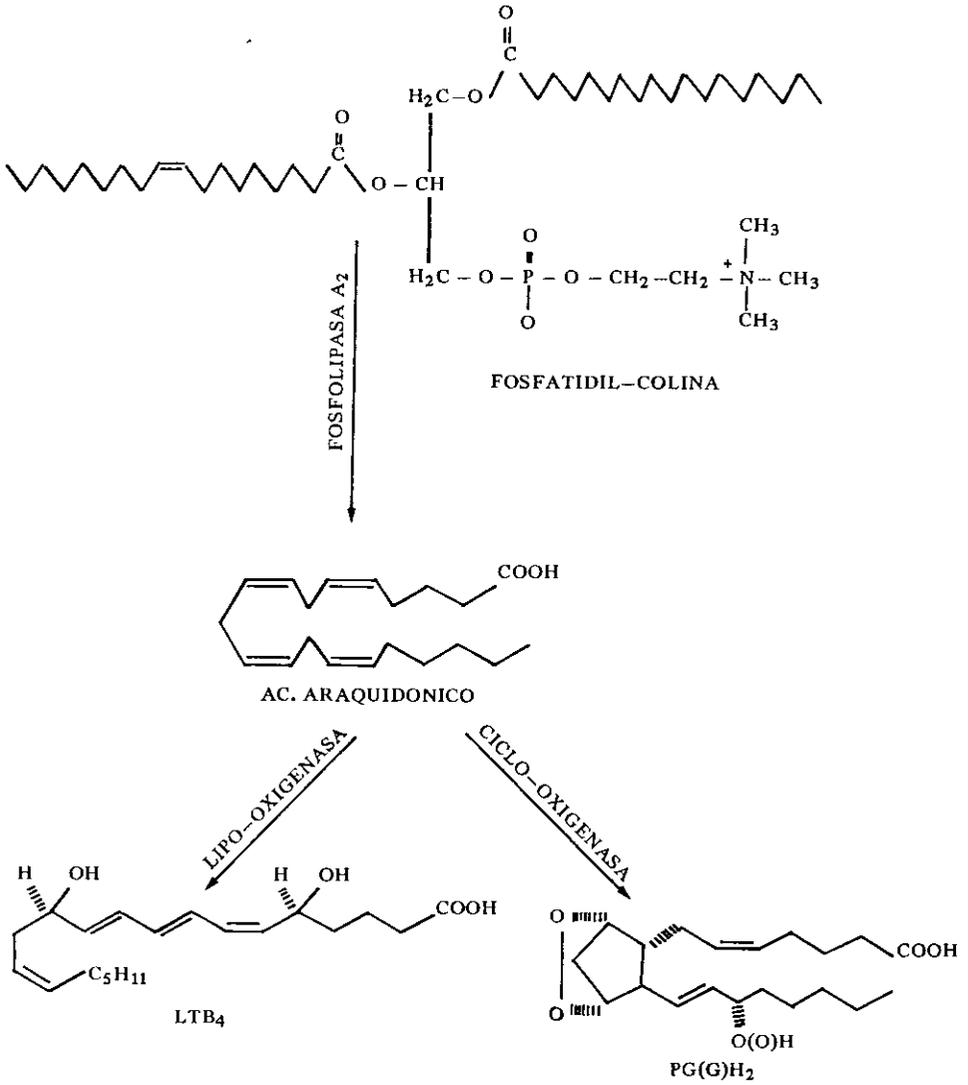
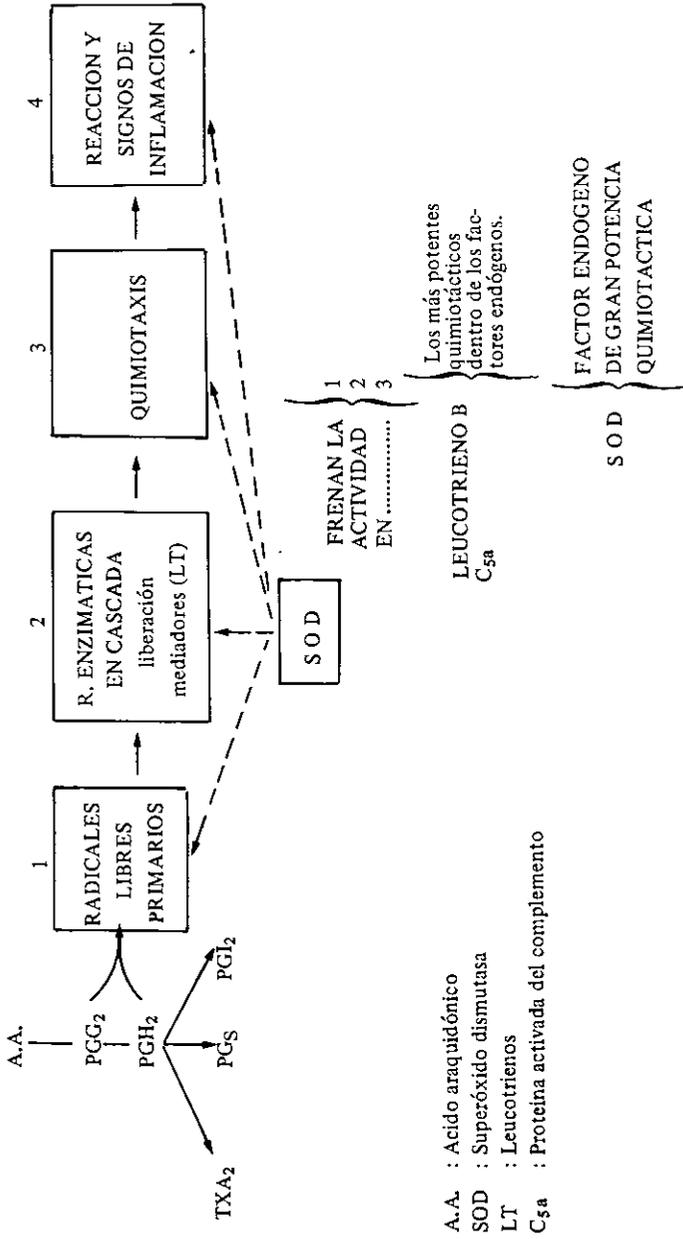


Figura 1.- Vías de síntesis y metabolismo del ácido araquidónico.



A.A. : Acido araquidónico
 SOD : Superóxido dismutasa
 LT : Leucotrienos
 C_{5a} : Proteína activada del complemento

Figura 2.- Cascada de reacciones producida por la generación de radicales libres y sitios de acción de la superóxido dismutasa

ponibilidad del enzima (Flower, 1974). Sin embargo el grado de inhibición de la "prostaglandina-sintetasa" microsomal por los fármacos tipo-aspirina tiene especificidad hística. Así acetaminofen posee efectos analgésicos-antipiréticos pero apenas tiene actividad antiinflamatoria, siendo considerablemente más activo sobre la síntesis de prostaglandinas en sistema nervioso central (Flower y Vane, 1974). Aspirina y flurbiprofén se muestran más activas sobre la ciclooxigenasa de la mucosa gástrica (Whittle y col. 1980) que no se afecta por salicilato sódico ni por BW 755 (Higgs y col. 1979). Recientemente se ha puesto de manifiesto que tumores en crecimiento producen prostaglandinas además de bradiquinina y 5-hidroxitriptamina. El contenido de prostaglandinas es elevado en las metástasis óseas del cáncer de mama, bronquial y prostático, y se relaciona con las propiedades osteoclásticas de estos tumores (Powles y col. 1973; Bennet y col. 1975). Estos resultados abren nuevos horizontes para los fármacos tipo-aspirina que sobrepasan los efectos meramente analgésicos o antiinflamatorios.

Los fármacos tipo-aspirina "clásicos" no inhiben o incluso aumentan la formación de derivados del ácido araquidónico vía 5-lipo-oxigenasa (Higgs y col. 1980) (Fig. 1). Entre estos productos se incluyen al principal metabolito quimiotáctico (LTB₄) que favorece la migración leucocitaria y que supone un componente importante de la inflamación. Además los fármacos tipo-aspirina pueden inducir accesos asmáticos en pacientes sensibles por desviar el metabolismo del ácido araquidónico vía lipo-oxigenasa entre otros SRS-A (Szczeklik, 1980).

Por todo lo expuesto, la inhibición de la síntesis de derivados de lipo-oxigenasa como HPETE y leucotrienos puede ser una ventaja terapéutica. Hasta el momento se desconocen agentes inhibidores específicos de la lipo-oxigenasa, aunque se han obtenido inhibidores de ciclo- y lipo-oxigenasa. Entre estos últimos se incluyen el 5, 8, 11, 14, eicosatetraenoico (Hamberg y Samuelsson, 1974) el 3-amino-1-m(trifluorometil)fenil-2-pirazolina (BW 755C), que es equipotente para reducir la concentración de prostaglandinas y el número total de leucocitos en el área de la inflamación, resultado de la inhibición de la síntesis de 5-HETE, LTB₄ y SRS-A y el benoxaprofén (Walker y Dawson, 1979). También se han demostrado los efectos de FPL 55712 como antagonista del SRS-A y el antagonismo por dietilcarbamacina de la vasoconstricción y el edema pulmonar inducido por el factor de activación plaquetaria (PAF) en condiciones experimentales que no se afectan por la indometacina (Voelkel y col. 1982).

Los glucocorticoides inhiben la síntesis hística de prostaglandinas, aunque este efecto no se ha podido demostrar en homogeneizados. Hidrocortisona inhibió la liberación de prostaglandinas inducida por norepinefrina en el lecho mesentérico, inhibición que era revertida por la infusión de ácido araquidónico (Gryglewski y col. 1975). Dadas las di-

ferencias entre las propiedades antiinflamatorias de corticosteroides y fármacos tipo-aspirina se intuyó que el ácido araquidónico podría originar derivados tipos pro-inflamatorios independientes de ciclo-oxigenasa. Posteriormente se confirmó que el orden de potencia de los esteroides como agentes antiinflamatorios se correlacionaba con el orden de inhibición de la actividad fosfolipasa (*Nijkamp* y col 1976).

IV. COMPLEJIDAD DE LA RESPUESTA ALGICA Y SU MEDICION EN HUMANOS.

La respuesta al dolor (*García de Jalón y Pelayo*, 1983; *Harrison*, 1986) lejos de ser sencilla es una reacción extraordinariamente compleja: *Loesser* en 1980 admite estos 4 componentes: Nocicepción, Dolor, Sufrimiento y Conducta del sujeto humano a la respuesta álgica.

La *Nocicepción* es definida como la detección y localización del tejido injuriado por estímulos lesivos recaídos sobre receptores situados en las fibras nerviosas dolorosas finas aferentes de conducción lenta, que son del tipo A-delta mielínicas y sobre todo del tipo de las fibras C amielínicas. La nocicepción es el componente inicial que conduce al *Dolor*, el cual es definido como "percepción dolorosa" percibido por nuestro SNC como molesta y desagradable; mientras que nocicepción es un acontecimiento periférico, el dolor es un fenómeno de la conducción nerviosa aferente y del cerebro.

La unión entre nocicepción y dolor puede ser interrumpida por medios quirúrgicos, farmacológicos y psíquicos, lo cual ha permitido determinar que puede existir nocicepción en ausencia del dolor; tal son los casos citados por *Larrey*, cirujano de Napoleón, quien en la campaña de Rusia, logró a un soldado ebrio de triunfo amputarle un miembro sin anestesia y sin dolor, ó los casos citados por *Beecher* en 1956, que de 215 soldados seriamente heridos en combate, solo el 25 % necesitaron el uso de narcóticos para aliviar el dolor ó el caso de la cogida mortal de Paquirri en la plaza de toros de Pozoblanco, cuya estancia en el quirófano de dicha plaza, con un tremendo patetismo fue filmado por TVE.

Por el contrario el dolor puede también acontecer aún en ausencia de nocicepción, como sucede en la neuralgia postherpética, en el dolor del miembro fantasma, en los dolores del síndrome talámico, en los dolores parapléjicos, en la causalgia, en neuralgias, etc.

El dolor como componente de la respuesta álgica conduce indefectiblemente al *Sufrimiento*, el cual puede ser definido como una reacción afectiva negativa y en la cual se ven reflejados determinados síntomas, tales como: depresión, aislamiento, ansiedad y temor.

El sufrimiento conduce al 4º y último componente de la respuesta álgica: *La Conducta o Comportamiento Doloroso* que es la interacción entre lo

individual y su entorno y en él aparecen cambios posturales, facies dolorosa, toma de medicamentos, petición de asistencia médica, etc...

La tarea del médico-terapéutica consiste en analizar cual de estos cuatro componentes juegan significantes papeles en la génesis del problema patológico del paciente para aplicar una terapéutica apropiada.

Medición del dolor.

La medición de la cuantía del dolor, va encaminada a la evaluación cuantitativa del efecto analgésico de los medicamentos tenidos como tales. Este hecho hállase erizado de dificultades en la persona humana, entre las cuales deseamos destacar 3 principalmente:

1) Por la complejidad de la reacción dolorosa, influida por las circunstancias en que se halle el sujeto o el paciente; sabido es que la ansiedad disminuye el grado de analgesia; que la tranquilidad aumenta dicho grado.

2) Los pacientes con un dolor sometidos a placebos responden con efectos alagésicos en un 35 % de los casos (*Laurence*, 1980); este efecto analgésico del placebo es antagonizado por naloxona y desaparece con la repetición del placebo y cuya explicación radica en la liberación de opioides endógenos; los voluntarios sanos sólo responden en un 3 %.

3) Los analgésicos mayores, tipo morfina, al actuar en el SNC lo hacen de dos maneras: una por disminuir la capacidad en la percepción y otra por reducir muy ostensiblemente las respuestas emocionales.

De la complejidad de la respuesta dolorosa aguda viene muy bien expresada por la Figura 3 de la Tesis Doctoral de *Harrison*.

Por ello, la algesimetría en Farmacología Clínica en humanos sean voluntarios sanos o pacientes, hállase erizada en dificultades y para una idea de éstas, queremos referirnos a los principales objetivos perseguidos por la algesimetría (Tabla II) y de los test ó modelos algesimétricos propuestos para ser realizados en el hombre (Tabla III) de *Harrison*.

En 1985 propusimos juntamente con *Harrison* y la colobaración del Instituto de Farmacología Clínica de Munich del Prof. Kozma, un método de la actividad analgésica en voluntarios sanos por la llamada técnica Modificada de Estimulación fría. La técnica en sí, a grandes rasgos consta de un dispositivo estimulador compuesto de dos tanques: uno A) conteniendo una solución isotónica de ClNa a 37°C y otro B) a 0°C conteniendo una solución de Etilen-glicol al 15 %.

De otro lado un registrador con un dispositivo cronométrico computarizado, permitía al sujeto sometido a ensayo, tras introducir la mano de-

recha en el tanque B y mediante un pulsador medir en segundos el tiempo de percepción de estos cinco niveles:

1. Sensación de frío
2. Sensación de discomfort
3. Inicio de la sensación dolorosa
4. Sensación dolorosa marcada
5. Sensación de dolor insoportable.

La sumación de los tiempos de los 3 primeros niveles nos señala el umbral doloroso (NUD) y la suma de la totalidad de los cinco, la tolerancia al dolor el NMTD o nivel máximo de tolerancia al dolor, y ambos datos sufren cambios ostensibles discriminativos y significativos durante las 7 horas diurnas de ensayo de cada paciente, de cada analgésico administrado y de cada una de sus dosis.

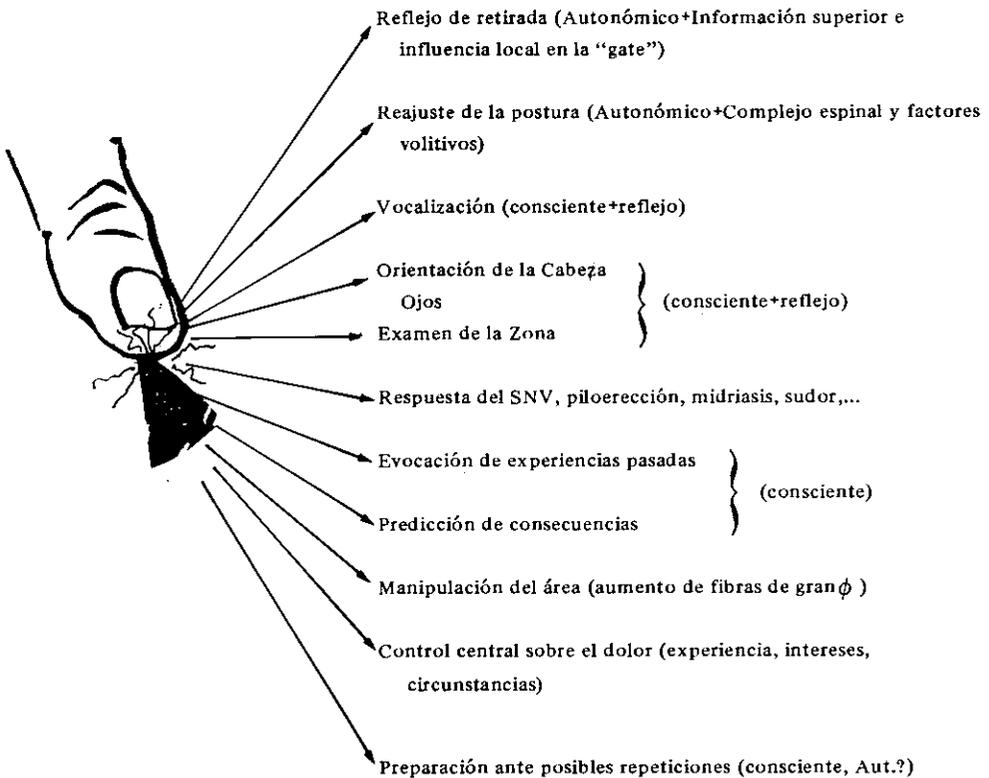


Figura 3.— Complejidad de la respuesta dolorosa

T A B L A II

-
- Medir la potencia efectiva de un fármaco respecto al placebo.
 - Medir la potencia relativa de un fármaco respecto a un comparativo de referencia.
 - Establecer relaciones de dosis-efecto analgésico, dosis útil.
 - Establecer la eficacia comparada de otras vías de administración.
 - Estudiar la Farmacocinética, niveles terapéuticos en relación con nalgesia y metabolismo.
 - Probar el efecto del Fármaco en diversos tipos de dolor.
 - Estudiar las posibilidades de combinación, valoración y proporciones apropiadas, su comparación.
 - Establecer la duración del efecto analgésico.
 - Estudiar las ventajas terapéuticas.
 - Realizar estudios especiales para otros usos específicos o nuevas indicaciones.
 - Estudiar otros efectos sistémicos y los efectos de tratamientos concomitantes no analgésicos.
 - Efectos adversos.
 - Conclusiones, comprobación y valoración final del perfil analgésico de un fármaco.
 - Ventajas e indicaciones para su uso clínico.
-

T A B L A III

Tipos de modelos de algesimetría en el hombre

Pruebas Algesimétricas Experimentales en Voluntarios Sanos	Eléctricos	<ul style="list-style-type: none"> • Estimulación dental • Estimulación en encía • Estimulación piel • Estimulación dedos • Estimulación neural
	Mecánicos	<ul style="list-style-type: none"> • Método de von Frey • Método de Grass • Método de Torniquete • Método de distensión • Método de presión-tendón
	Químicos	<ul style="list-style-type: none"> • Método de blister • Método de inyecciones hipo/hipertónicas • Métodos de subs. álgicas
	Térmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Radiant heat • Conducted heat • Laser • Cold pressure • Modified cold pressure
Tipos de modelos Algesimétricos en pacientes (modelos clínicos)	<ul style="list-style-type: none"> • Extracción de III molar • Extracción bilateral • Extracción quirúrgico • Extracción mínimo de dos simultáneas/miscelánea • Cirugía Ortopédica (miembros) • Cirugía Abdomen y Tórax • Cirugía Menor • Cirugía Ambulatoria • Cirugía Lesiones deportivas • Obstetricia, post-parto • Obstetricia, episiotomía • Obstetricia mixto • Obstetricia calambres post-parto • Ginecología, dolor menstrual • Lumbalgia • Procesos cancerosos • Cefalea tensional • Migraña • Medicina del trabajo • Procedimientos diagnósticos • Traumatología • Dolores reumáticos, A.R. • Dolores reumáticos, O.A. • Dolores reumáticos, miscelánea 	

Los pacientes fueron previamente seleccionados se eligieron los diestros y se rechazaron los zurdos para una mayor regularidad de los resultados y para una mayor sensibilidad del método. Durante el ensayo a cada sujeto se le colocó el manguito en el brazo derecho y se mantuvo una presión de 15-20 mmHg por debajo de su presión arterial diástolica medida previamente y de esta forma se bloqueó el retorno venoso y la capacidad de adaptación por el enfriamiento de la mano sumergida.

V. LAS BASES DE ADMISION DE RECEPTORES ANALGESICOS Y DE OPIOIDES ENDOGENOS

A) Generalidades

El mecanismo químico de la transmisión sináptica implica la existencia de un sistema de amplificación de la señal eléctrica viajando a través de un tronco nervioso hasta su terminal. El uso del término receptor a nivel pre-sináptico postsináptico, dendritas y soma neuronal, constituye un intento para explicar la acción de los fármacos y agentes endógenos o mediadores biológicos sobre los órganos efectores, pero ello refleja también nuestra ignorancia de la verdadera estructura a nivel molecular del sitio de acción.

Un receptor posee dos distintas funciones: 1) afinidad o capacidad para reconocer al ligando específico y 2) actividad intrínseca o capacidad para traducir la interacción fármaco-receptor en actividad farmacológica.

Definición y concepto de receptor

Morley en 1983 ha definido así en términos moleculares el receptor: "Aquel sitio específico de una molécula que tras de interactuar con el agonista posee la capacidad de iniciar una serie de eventos o de reacciones enzimáticas en cascada, conducentes a una respuesta o efecto farmacodinámico". Esta definición, en nuestra opinión, la encontramos muy completa porque, de un lado, nos aclara un concepto que aparece muy confuso en la farragosa bibliografía médica de los últimos lustros, y de otro, atiende a la primera idea establecida por *John Newport Langley* (1852-1925) de que el receptor y efecto farmacológico son inseparables. Dentro de la visión actual de receptor se perpetúan errores de denominación cuando muy numerosos autores de gran prestigio mundial en este terreno científico, como *Leflowitz y cols.* (1984), insisten en llamar "receptor" al sitio específico de reconocimiento celular por el agonista.

García de Jalón y Ramón en 1984 explicaron así lo que es el complejo receptorial expuesto en el esquema 1, recogiendo el pensar, entre otros, de *Cuatrecasas* (1975), *Birdsall* (1981), *Berridge* (1980); *Costa* (1984), *Axelrod*

y cols. (1981), Langer (1982), Burgen (1984), Morley (1983), Venter y Fraser (1983), etcétera. El receptor es un complejo compuesto de muy variados sistemas que siguen una intervención sucesiva: 1) Las señales extracelulares o primeros mensajeros; 2) Los aceptores o sitios de ligazón; 3) Los sistemas transductores; 4) Señales intracelulares (segundos o terceros mensajeros); 5) Proteínas transmisoras de información; 6) Interacciones ribosomales y 7) En último lugar, la respuesta farmacodinámica. Quede bien claro que lo que conocemos propiamente hablando como tipos y subtipos de adrenoceptores, triptaminoceptores, dopaminoceptores, acetilcolinoceptores, opioceptores, etc., quedan tan solo relegados a los *binding-sites*, aceptores o sitios de ligazón, y tan sólo señalan la afinidad o interacción esteroespecífica y con la ayuda de agonistas o antagonistas marcados pueden darnos idea de la densidad o número de aceptores, pero jamás nos informarán de este cajón de sastre que llamamos actividad intrínseca o eficacia, señalados en el esquema 1 con los números 3, 4, 5 y 6, que en su conjunto constituyen la capacidad conducente a desencadenar una respuesta farmacodinámica.

Pueden cometerse grandes errores de interpretación en la patogenia de un proceso o en los mecanismos de acción de fármacos o de medicamentos, si tan sólo se considera la afinidad y no los archicomplejados sistemas o reacciones enzimáticas en cascada de la actividad intrínseca y que se hallan localizadas en la membrana plasmática, en el retículo endoplásmico y en los orgánulos intracelulares.

El gran problema estriba en concatenar la integración de todas las sustancias de los sistemas efectores y transductores, que van desde la afinidad hasta la respuesta farmacodinámica, pasando por la actividad intrínseca.

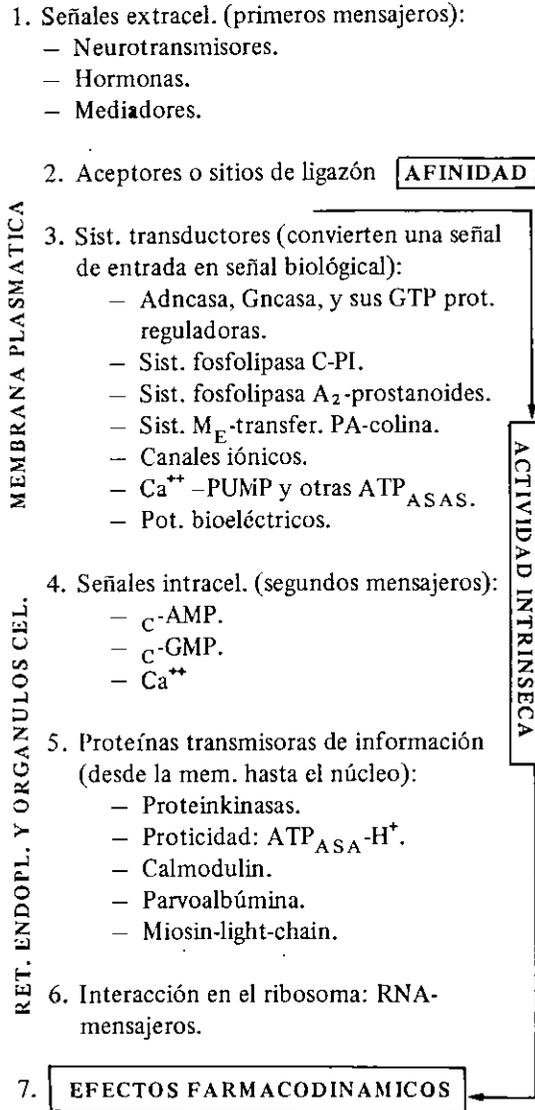
Ninguno de los sistemas que en su totalidad forman la actividad intrínseca pueden concebirse que en su actividad funcionen separadamente unos de otros: potenciales bioeléctricos, canales iónicos, ATPasas, enzimas, proteinkininas y mensajeros en el estado de normofuncionamiento celular lo hacen como un conjunto modulador y armónico.

Nunca debemos olvidar que todo receptor posee una ZONA VARIABLE, pero específica, capaz de reconocer cada agonista o antagonista y una ZONA CONSTANTE común para todos, que es el motor del receptor, que en su objetivo final origina las acciones farmacodinámicas y que es lo que se ha denominado ACTIVIDAD INTRINSECA.

El internamiento y reciclización del receptor en el sentido de Cuatrecasas (1984) o de fragmentos de membrana en el concepto de Dantry-Varsat y cols. (1984), en el que por una endocitosis y de un modo reversible pueden internarse dentro del citosol: receptores y sus ligandos, canales iónicos, ATPasas, etc.. Las células pueden llegar a internar hasta el 50% de la totalidad de los receptores de sus membranas en el transcurso de una hora. Todo lo cual presupone lo mucho que el futuro tiene que aclarar en la problemática del complejo receptorial.

ESQUEMA 1

COMPLEJO RECEPTORIAL
INTERVENCION SUCESIVA:



PI: Fosfatidil Inositol.

PA: Colina = fosfatidil-colina.

3) *Mediadores endógenos*

Ante la diversa variedad de agentes endógenos causantes del dolor y la idea del opio junto con sus principios activos como droga analgésica ideal, ha movido en favor de este ideal los hechos experimentales aportados en los últimos 3 lustros:

- 1) Obtención de analgesia eléctrica mediante la estimulación eléctrica del área gris periacueductal (PAG) por *Reynolds* (1969) y *Akil* (1972).
- 2) La naloxona, antagonista competitivo de morfina, fue capaz de inhibir, además de la analgesia eléctrica, los efectos analgésicos por la administración de morfina i.v. o en aplicación por microiontoforesis en PAG (*Periacueductal-Gray substance*).
- 3) Existencia en PAG de sitios específicos de ligazón reconocidos por ³H-ligandos específicos para: Dihidromorfina, Etorfina y Naloxona (*Pert y Snyder*, 1973).
- 4) El aislamiento en SNC por LI en 1964 de la beta-lipotropina precursora de encefalinas y de endorfinas y el aislamiento de Met- y de Leu-encefalinas por *Morris* y *Kosterlitz* (1975) mediante cromatografía de masas.

Estos hallazgos llevaron a *Martin et al.* (1976) a evidenciar la existencia de varios tipos de receptores opiáceos (más propiamente denominados aceptores), los cuales a la luz de los estudios de *Ling y Pasternak* (1983), de *Pfeiffer et al.* (1979) y de *Takemori et al.* (1985) admiten como más importantes: μ , κ , δ , σ y ϵ (ver Tabla IV) y cuyos agonistas de mayor selectividad figuran en la Tabla V. Pero todo resulta complicado en los aceptores opiáceos, además de ser numerosos, se admiten también diferentes subtipos, además de que la existencia de agonistas y antagonistas puros solo es relativa en contados casos, en la mayoría se trata de agonistas parciales con también relativa especificidad para actuar simultáneamente sobre más de un aceptor o sitio de ligazón, tal es el caso de morfina, buprenorfina, beta-endorfinas y encefalinas, etc.; sin olvidar el efecto dual de algunos otros agentes como Nalorfina o como Pentazocina, antagonistas sobre " μ " y el primero de ellos agonista parcial sobre " κ " y agonista sobre " σ " (*Rance*, 1979).

Otro problema, es que todos los opiodes endógenos se hallan en forma de precursores, *Lewis, Akil et al.* (1980) y *Holt* en 1983 y 1986 señalan la existencia de 3 precursores de 256-265 AA cada uno:

1. *Pro-opio-melanocortina (POMC)*.

Precursor de las endorfinas en cuya cadena polipeptídica pueden ser distinguidos 4 segmentos peptídicos:

γ MSH - Joining Peptide - ACTH - β -LPH

TABLA IV

Receptores Opioides

Tipo Receptor	Agonista Endógeno	Agonista Prototipo	Agonistas Selectivos	Antagonistas Selectivos	Ensayos in vivo
μ	Beta-endorfina	Morfina	Morficeptina DAGO	-funaltrexamina Naloxona	guinea-pig ileum
δ	Leu-encefalina	Leu-encefalina	DADLE	Naloxona ICI-154.129 ICI-174.864	mouse vas. def. guinea-pig ileum
κ	Dinorfina 1-17	Ketociclazocina	U-50.488 dinorfina 1-17	Naloxona WIN-44441,3	rabbit vas. def. guinea-pig ileum
ϵ	Beta-endorfina	β -endorfina	β -endorfina	Naloxona	rat vas. def. guinea-pig ileum
σ		N-alil-nor-metazocina	Feniciclidina		guinea-pig ileum

TABLA V

Los agentes de mayor selectividad de receptores opiáceos (?)

μ -AGONISTAS	{	- SULFENTANIL - DAGO - MORFICEPTIN
δ -AGONISTAS	{	- DPDPE - DSLET - DADLE
κ -AGONISTAS	{	- U50,488 - DYNORFIN A (1-B) amida - EKC
μ -ALQUILANTES	{	- BETA-CLORNAL-TREXAMINA (β CNA) - BETA-FUNAL-TREXAMINA (β FNA)

Goldstein y James, Dec. 1984

ABREVIACIONES:

DAGO: TYR-D-ALA-GLY-(ME)PHE-HLY-OL

DADLE: [D-ALA²-D-LEU⁵]ENKDSLET: [D-SER²-D-LEU⁵]ENK-THR⁶DPDPE: [D-PEN²-D-PEN²]ENK

EKC: ETHYLKETAZOCINE

De la ACTH derivan la α -MSH (α -Melano-Stimulant-Hormone) y el CLIP (corticotropin-like-intermediate-lobe-peptide). De la β -LPH (β -Lipotropin-Hormone) derivan todas las endorfinas: β .endorfina 1-31, β .Endorfina 1-27; β .Endorfina 1-26, γ .Endorfina 1-17 y α -endorfina; las más importantes son la β -E-1-31 y β .E-1-27 las cuales interactúan con los sitios de ligazón μ , δ y ϵ pero no con los Kappa. Aunque todas las endorfinas tienen en su cadena polipeptídica una molécula de encefalina (Met-Enk 1-7), nunca se libera ésta a partir de aquéllas.

2. Pro-Encefalina A

Precursor con 4 moléculas de Met-Enk y de 1 molécula de Leu-Enk, constituida por las siguientes fracciones peptídicas:

“*Syn-Enk*” es un segmento peptídico sin contener secuencias opioides (encefalinas).

Octapéptido: Met-Enk-Arg-Gly-Leu

Heptapéptido: Met-Enk-Arg-Phe

Péptido F: De 3,8 Kdaltons con 2 moléculas de Met-Enk, solamente activos sobre receptores ϵ . Cuando pierde 1 molécula de Met-Enk el péptido resultante es la amidorfina.

Péptido E: De 3,2 KDaltons, con 1 molécula de Met-Enk y otra de Leu-Enk, pueden originarse varios péptidos y particularmente los de 22, 20, 18 y 12 AA, poseen una alta afinidad y selectividad sobre los sitios de ligazón μ y κ pero con muy pequeña afinidad sobre los δ ; hecho que contrasta con las encefalinas simples: Met-Enk y Leu-Enk con afinidad selectiva sobre estos últimos sitios de ligazón.

3. *Proencefalina B o Prodinorfina* precursora de las dinorfinas, en cuya cadena polipeptídica existen 3 moléculas de Leu-Enk y dos segmentos peptídicos:

1) de 8 K-Daltons con una molécula de Leu-Enk y 2) de 6 K-Daltons con 2 moléculas de Leu-Enk, en este último es de donde se originan las Dinorfinas A y B con 1 molécula de Leu-Enk en cada una y siendo las Dinorfinas A 1-17 y 1-8 las más activas y de mayor afinidad sobre los sitios de ligazón Kappa.

La fragmentación proteolítica de los 3 precursores opioides dentro del SNC, es todavía muy pobremente comprendida; no obstante, *Holt* en 1986,

afirma que dicha proteólisis tiene lugar en diferentes zonas del cerebro e hipófisis. Los péptidos que se originan a partir de POMC interactúan con los aceptores μ , δ y ϵ ; los derivados de la Proencefalina A sobre los μ , δ , κ y ϵ , siendo los pentapéptidos Met-Enk y Leu-Enk los que actúan más selectivamente sobre los receptores δ los más abundantes en vas deferens de ratón. Por último, los péptidos procedentes de Prodinorfina o Proencefalina B, las dinorfinas actúan como anteriormente hemos dicho de modo preferente sobre los Kappa.

Aunque algunos péptidos como β -endorfinas y péptido E poseen preferencia para interactuar sobre μ , esta selectividad es muy relativa y ambos resultan insuficientes para ser aceptados como candidatos de primera magnitud en la analgesia, ya que ninguno de los dos han logrado desplazar a la morfina.

Bien es verdad que este vasto y complejo campo de péptidos opioides hállese distribuido en muy diversas y diferentes áreas como: a) áreas relacionadas con la percepción del dolor, láminas I y II de la raíz posterior de la médula espinal y zona periacueductal, b) área límbica reguladora de la modulación del comportamiento afectivo, c) áreas reguladoras del SNV de la médula oblongada, d) áreas endocrinas hipotálamo-hipófisis-suprarenal y e) plexos nerviosos periféricos y glándulas exocrinas del aparato digestivo; pero es importante recordar que los receptores opioides se hallan todavía pobremente definidos y aún no está perfectamente explicado el papel específico que puedan tener en las múltiples funciones biológicas.

Los péptidos opioides endógenos entran de lleno en el capítulo de los mediadores biológicos en donde se acostumbra a incluir: hormonas, autacoides, neurotransmisores, neuromoduladores y factores de crecimiento. A la complejidad de los mismos es preciso añadir el fenómeno de coexistencia entre péptidos opioides y neurotransmisión, fenómeno que engloba dentro de esta semántica, los términos de coliberación o "correlease" y el de la co-transmisión (Campbell, 1987).

En voz de Loh *et al.* (1983), Smith *et al.* (1983) y Lewis *et al.* (1984) a excepción de la beta-endorfina (1-31) con poder claramente analgésico, ninguno de los demás opioides endógenos apenas poseen efectos analgésicos entre los que incluyen: las Met- y Leu-encefalinas, las endorfinas alfa 1-16 y gamma 1-17 y beta 1-27-endorfinas, las Nacetil-1-27 y las N-acetil-1-31-beta-endorfinas y las dinorfinas A y B. En el SNC existen numerosos péptidos no analgésicos, opioides o no, pero poseyendo capacidad moduladora o de inhibición o de desplazamiento no competitivamente a morfina y beta-endorfina de sus sitios de ligazón: μ , δ y κ . De estos 3 opioceptores los verdaderamente productores de analgesia son los " μ " y en grado menor los " κ ".

Pero existe una clara evidencia (Lewis *et al.* 1984) de que en la analgesia eléctrica únicamente un 40% es mediada a través de los opioides endógenos y de sus opioceptores descritos, el 60% restante transcurre por intermedio de péptidos endógenos no-opioides. También es sabido la existencia de diferentes clases de dolor y la diferente participación de los opioceptores: μ y δ pe-

ro no “ κ ” participan en el bloqueo del dolor térmico y “ μ ” y “ κ ” pero no “ δ ” participan en la inhibición del dolor visceral (Schmauss y Yaksh, 1983).

La analgesia por el stress en la rata

En sus dos formas experimentales (Akil *et al.* 1976, Terman *et al.* 1984 y Lewis *et al.* 1984): por “choques intermitentes” en las patas cada 5 min. y de 1 segundo de duración, breves de 3 min. o largos durante 20-30 min., o bien mediante “choques contínuos” de 4 min. de duración, no parecen obedecer a un mismo mecanismo, mientras que en el último la analgesia no es afectada por naloxona; en los primeros tiene un mecanismo antidolor merced a los péptidos opioides endógenos, en el cual intervienen las encefalinas de las S-R, cuyo efecto analgésico se inhibe por la suprarrenalectomía y se incrementa por tratamiento previo con reserpina, que como es conocido eleva el contenido de encefalinas en la médula suprarrenal.

Además no deja de ser curioso el mecanismo analgésico de nuestro SNC (ver Cap. VIII) es diferente según la región periférica estimulada eléctricamente (Walkins y Mayer, 1982), así la estimulación de las patas anteriores en la rata induce una analgesia por mecanismo opioide y es anulada por fuertes dosis de naloxona, mientras que si se estimulan las patas posteriores, la analgesia que se origina no interviene el sistema opioide endógeno y no es afectada por naloxona.

Los autores mencionados creen que el mecanismo de la analgesia por el *stress* sería debido a una activación de POMC (Pre-Opio Melano-Cortin) formada por el lóbulo anterior hipofisario y el SNC con la consiguiente liberación de beta endorfina 1-31 y de ACTH 1-39. La tolerancia observada tras repetidos “tests” con choques de *stress* conducen a un cambio en la sensibilidad de los opioceptores conocido como “*down-regulation*”

VI. PROBLEMAS EN EL ESTABLECIMIENTO DE CRITERIOS A CERCA DE LA CLASIFICACION DE TIPOS Y SUBTIPOS DE OPIOCEPTORES

Por el fenómeno de interconversión entre los diversos tipos de opioceptores señalado por Bowen *et al.* (1981), están los datos de Sadee y colaboradores (referido por Lewis *et al.* 1984), los cuales al comparar “in vivo” e “in vitro” han llegado a caracterizar 3 subtipos de *opiate-binding-sites*:

- Sitio 1: igual al receptor μ
- Sitio 2: al parecer como una combinación de “ δ ” y “ κ ”.

- Sitio 3: no identificable “in vitro” pero si como el representante “in vivo” del sitio de unión para naloxona.

La analgesia se correlaciona con la ocupación del sitio 1 (“ μ ”), puesto que la inhibición del dolor, ocurre siempre que un 2% de estos sitios de binding se hallan ocupados (*Rosenbaum et al.* 1984).

El hecho de comportarse de modo distinto los “binding-sites” in vivo o in vitro, hace aún más compleja la interpretación en conjunto de los opioceptores. *Pert y Snyder* (1976) y *Bardo et al.* (1983) encontraron (sólo in vivo) que la administración de una dosis analgésica de morfina en rata, produjo en su SNC en sólo 10 minutos, un aumento notable en el número de receptores “ μ ” sin afectar para nada al número de “ κ ” ni de “ δ ”, lo cual conlleva a un predominio evidente de μ sobre κ .

Goldstein y James (1984) apuntan algunas dificultades para el establecimiento de criterios:

- Los agentes opioides despliegan distinto rango de potencia en diferentes tejidos:
 - Encefalinas son más potentes que morfina en “mouse vas deferens”.
 - Encefalinas son menos potentes que morfina en “guinea pig ileum”.
 - Beta-endorfina es más potente que morfina en “rat vas deferens”.

Igualmente sucede con los antagonistas opioides, tal es el caso de los agentes de bloqueo irreversible como los derivados de Naltrexona, β -FNA que en su antagonismo de receptores μ fue mucho mayor en “mouse vas deferens” que en guinea-pig ileum” y α -CNA produjo bloqueo irreversible por unión covalente de los receptores μ , κ y δ en “guinea-pig ileum” pero no en “mouse vas deferens” (*Takemori y Portoghese*, 1985 y *Sayre y cols.* 1983).

- La constante de disociación (K_e) de Naltrexona dentro de un mismo tejido posee valores diferentes con arreglo al agonista que se desee bloquear: Esta K_e en guinea-pig ileum es 2-3 nM frente a Normorfina y es de 20-30 nM frente a dinorfinas A y B.
- La selectividad o mejor la especificidad farmacológica de un agonista depende de:
 - Afinidad
 - Número de receptores de cada tipo
 - Actividad intrínseca del agonista sobre cada tipo de receptor.

Para medir la selectividad farmacológica se precisan antagonistas altamente selectivos.

Takemori y Portoghese (1985): Naloxona y Naltrexona no son antagonistas altamente selectivos y actualmente se tienden a usar agentes que produzcan enlaces covalentes y bloqueo irreversible del receptor respectivo.

Los autores aludidos consideran en el complex opioide-receptor la presencia de dos grupos: "G" nucleófilo en el receptor y "X" electrófilo en el agonista o antagonista opioide y únicamente se producen efectos permanentes en la unión covalente de estos dos grupos; para la formación del enlace covalente influyen sobre todo la gran reactividad del grupo G y de la mayor proximidad de dichos grupos G y X.

En la catalogación de los efectos farmacológicos y caracterización de los receptores opioides han sido de gran utilidad el uso de naloxona y naltrexona, sin embargo la naturaleza reversible de sus antagonismos y su reactividad han sido desarrollados gran número de esfuerzos para la obtención de antagonistas selectivos de los de tipo de no-equilibrio.

El primero de los antagonistas de este tipo fue la β -CNA o β -clor-naltrexamina, es el derivado Di-cloro-etil-amina de la naltrexona, es de la clase de las mostazas nitrogenadas y por tanto, alquilante de los receptores opioides. Produce un bloqueo irreversible tanto "in vivo" como "in vitro", pero con este orden de potencia $\mu > K > \delta$, fue capaz de bloquear la analgesia por morfina durante 13 días, β -CNA en inyección i.c.v. inhibió la dependencia física por morfina durante 72 h y bloqueó la tolerancia y atenuó el síndrome de abstinencia por morfina. Asimismo, β -CNA inhibió los efectos de analgesia, hipotermia y dependencia física producido por el tetrahidrocannabinol (THC), lo cual prueba que su mecanismo lo realiza por mediación del sistema endógeno opioide.

Otros antagonistas un tanto semejantes son el β -FNA o β -Funal-trexamina y el β -FOA o β -fluoximorfamina son los derivados respectivos, amido-fumarato de Naltrexona, y amido-fumarato-Metil-ester de oximorfona. β -FNA produce el bloqueo reversible de los receptores Kappa y el bloqueo irreversible de los receptores μ , en cambio no bloquea los agonistas δ como met- y leu-encefalinas y DADLE; la β -FNA fue también capaz de depletar en guinea-pig ileum la función de los receptores μ produciendo una población homogénea de receptores Kappa.

Estos agentes del tipo β -FNA por el doble enlace del radical fumárico de su molécula poseen dos tipos de isómeros: el cis y el trans siendo el primero el productor del bloqueo reversible de los receptores μ , en cambio el segundo produce bloqueo irreversible, por su unión covalente con dicho receptor.

Uniones covalentes de acciones ultraprolongadas fueron observadas por hidrazón-derivados de naloxona, naltrexona y oximorfona.

Radical en el N:

Naloxona	-CH ₂ - CH-O-CH ₂
Nalfrexona	-CH ₂ -Δ
Oximorfona	-CH ₃

Posiblemente el metabolismo de estos derivados de Hidrazona (= N-NH₂) de lugar a los correspondientes derivados hidrazínicos (-NH-NH₂) que resultan 20-40 veces de efectos más prolongados que las Hidrazonas.

VII. OPIOCEPTORES: DEPENDENCIA FISICA Y SINDROME DE ABSTINENCIA

La dependencia física entra de lleno en el llamado abuso a los fármacos y medicamentos, esto es, lo que no ha recibido el visto bueno ni por la medicina, ni por la sociedad, lo cual indica el uso no prescrito desde un punto de vista terapéutico y ello conlleva, generalmente, al uso prolongado de medicamentos; esto conduce a la tolerancia y a crear un verdadero problema médico y social, como es la dependencia física y cuya supresión brusca del fármaco en cuestión, produce el "withdrawal" o síndrome de abstinencia.

La tolerancia y la dependencia a los fármacos es un estado de neuroadaptación, (Jaffe, 1985), pero por el uso repetido de estos últimos se engendra la dependencia física que lleva inherentes alteraciones de las constantes fisiológicas del organismo que llegan a su máximo durante el síndrome de abstinencia. El síndrome de abstinencia es la ruptura, o más bien, una contradaptación, en la cual aparecen estados de manifiesta hiperexcitabilidad latente como fenómenos de rebote o de disparo de todo el sistema nervioso cuando tiene lugar la retirada del medicamento.

La neuroadaptación es conceptualmente semejante al fenómeno de la desensibilización, consiste en una modificación covalente del receptor (Levitzi, 1986) que engendra un desacoplamiento funcional de la Adenilciclasa. La consecuencia del ligazón covalente del receptor beta, según Lefkovitz es una fosforilación del residuo serínico por una beta-adrenérgico-receptor-kinasa (ARK) y ésta fosforilación producida por esta ARK conduce a la inactivación y al internamiento celular del receptor-beta. En cuanto a la desensibilización de los receptores adrenérgicos alfa-1, su inactivación tiene lugar porque la fosforilación activa la proteinkinasa C por intermedio de la hidrólisis del PIP₂ (fosfatidil inositol-difosfato) que origina el IP₃ (Inositol trifosfato) activador del Ca⁺⁺ intracelular y del DAG (Diacil glicerol) el verdadero activador de la proteinkinasa C.

Referente a la desensibilización de los opio-receptores se debe a que éstos son capaces en sus efectos analgésicos, de acoplarse de forma inhibitoria a la Adenilciclasa (Adcasa). Tras la exposición prolongada de los opio-

receptores a morfina se engendra un incremento de la actividad intrínseca de la Adncasa. La administración crónica de morfina más que una pérdida de los sitios de ligazón (opioceptores) produce un cambio covalente de la proteína "Gs" (*stimulatory-guanine-nucleotide-binding-regulatory protein*) todo lo cual, conduce a un aumento de la actividad de la Adncasa.

Como se desprende de lo expuesto en párrafos precedentes, la neuroadaptación es una consecuencia de la acción de la morfina (prototipo de todos los opioides) y ella lleva consigo una amortiguación de los mecanismos de excitación adrenérgica; pero cuando se producen los fenómenos de tolerancia y dependencia física es originada una contraadaptación acompañada de estados de hiperexcitabilidad o de rebote de índole simpático que tienen su cumbre con el síndrome de abstinencia.

Esta excitación simpático-adrenérgica es amortiguada por el hecho de que los opioides suprimen la actividad del locus ceruleus, efecto que es antagonizado por naloxona (*Jaffe*). Es importante recordar aquí la tesis sostenida por el grupo sueco de Thomas *Holfelt* (*ver García de Jalón, 1983*) que afirman que a nivel del sistema nervioso central, justamente en el segmento bulbo-protuberancial existen dos áreas reguladoras de numerosas funciones neurovegetativas: A₁) *vasopresora* muy abundante en neuronas noradrenérgicas, situada a nivel del locus ceruleus y A₂) *vasodepresora*, muy abundante en neuronas adrenalinérgicas, situada a nivel del núcleo del tracto solitario (NTS). El NTS posee somas y terminales axónicos con aceptores y portadores de NE, EP, 5-HT, Ach, Enks, ADH, SP y PG's; el NTS para DE JONG y cols. (1981) es una "relay-station" y a ella acceden todos los aferentes procedentes de los baroceptores y aferentes sensoriales, viscerales y gustativos de los pares craneales V, VII, IX y X; las influencias de la vigilia y del sueño y de ella parten las influencias para la regulación de la liberación de ADH y ACTH por la hipófisis (*Blessing et al. 1982*). La destrucción del NTS origina hipertensión arterial y las microinyecciones en dicho núcleo de alfa-Me.NE y de EP producen una caída de la presión arterial.

Toda la hiperexcitabilidad simpática y fenómenos de rebote de la morfina es explicada por un incremento de la actividad de las neuronas NE del locus ceruleus, precisamente los efectos farmacológicos de los agonistas de autoreceptores alfa₂, como clonidina y guanfacina, se explican a su vez por actuar a este nivel: 1) disminución de la actividad de las neuronas NE del locus ceruleus, neuronas que además están reguladas por receptores opioides μ y K y por receptores GABA. 2) Clonidina actuando en este área del sistema nervioso aumenta la liberación de beta-endorfina, lo cual explica los efectos analgésicos de la misma, efectos que son abolidos por yohimbina pero no por naloxona. 3) La clonidina por disminuir la actividad del locus ceruleus puede tener una explicación fehaciente de sus efectos hipotensores y supresores del síndrome de abstinencia desencadenado por metadona y morfina.

El efecto cardiovascular periférico de clonidina se borra casi totalmente por los efectos sobre el SNC en las interrelaciones a nivel del núcleo tracto

solitario (NTS) y del LC y por la liberación de beta-endorfina por la hipófisis (Kunos, 1981 y Holladay, 1983). *García Sevilla et al.* (1984) estudiando los alfa₂-adrenoceptores en plaquetas humanas, observan que en los heroinómanos existe una hiperactividad de estos adrenoceptores y encuentran que la clonidina produce una desensibilización de los mismos, lo cual contribuye a explicar en parte, su acción en el síndrome de abstinencia. Aunque el efecto de clonidina, opuesto a toda descarga o liberación del simpático, es de predominio central, es justo reconocer que también posee componentes periféricos.

Algunos autores (*Ulibarri et al.* 1987) han encontrado una correlación significativa entre la severidad del síndrome de abstinencia por morfina y la densidad de adrenoceptores alfa₂ en hipotálamo de rata, aunque será necesario precisar, si este aumento en la densidad de este tipo de adrenoceptores va acompañado de hiper o de hipoactividad de los receptores alfa₂; téngase presente, que en dicho nivel acontecen numerosas interacciones moduladoras o reguladoras como es el caso del neuropéptido "Y", considerado por *Luindberg* (1986) como un coneurotransmisor noradrenérgico.

Repitiendo una vez más, la dependencia física por los opiáceos tiende a explicarse a la luz de nuestros conocimientos actuales, como una contraadaptación en la regulación de la homeostasis frente a los efectos agonistas de la morfina sobre los opioceptores, así, frente a la analgesia aparece un rebote de hiperexcitabilidad. Precisamente un estado de hiperactividad del simpático es lo más característico del síndrome de abstinencia, quizás más bien, una ruptura del equilibrio a nivel del sistema nervioso central entre las áreas antes mencionadas la A₁, eminentemente vasopresora, representada por el locus ceruleus y la A₂, eminentemente vasodepresora, representada por el NTS.

Un nuevo horizonte que está cobrando mucho interés en recientes publicaciones, es el sostenido en 1984 por *Ling et al.* sobre la separación de la analgesia morfínica y su dependencia física.

Pasternak y Snyder (1975), *Chang et al.* (1981) en estudios de *binding* identifican dos subtipos de μ -aceptores: " μ_1 " de afinidad común para morfina y encefalinas y " μ_2 " de mucha mayor ligazón para morfina que para encefalinas.

Naloxacina un hidracin-derivado de naloxona (*Snyder et al.* 1979), resulta ser un bloqueante selectivo de " μ_1 " un tanto irreversible y antagoniza los efectos de morfina: por uniones covalentes con el receptor con acción ultraprolongada (*Takemori y Portoghese*, 1985).

La Naloxacina como antagonista irreversible de acción prolongada, bloquea los efectos de morfina debidos al subtipo " μ_1 ":

- analgesia
- catalepsia
- Ach-turnover
- Hipotermia
- Liberación de prolactina

sin afectar a los efectos " μ_2 ":

- depresión respiratoria
- bradicardia
- sedación
- DA turnover
- liberación de GH
- inhibición respuestas eléctricas del ileo de cobayo
- el síndrome de abstinencia por naloxona en ratas adictas a morfina.

Naloxacina bloquea analgesia por morfina pero no el síndrome de abstinencia de ésta, lo cual parece poner en evidencia que analgesia morfínica y síndrome de abstinencia pueden actuar separadamente o independientemente.

Un aspecto especial merece el opioceptor "Kappa" que tiene como agonistas la EKC (etil-ceto-ciclazocina) y a las dinorfinas A(1-13) y B(1-17) cuyos efectos son: producir adicción, sin causar síndrome de abstinencia y sin acompañarse de depresión respiratoria.

Loh et al. (1984) encuentran que las dinorfinas en los animales adictos potencian la acción analgésica de la morfina y de la beta-endorfina a la vez que disminuyen la depresión respiratoria; en cambio en animales no adictos las dinorfinas provocan efectos opuestos en ambos sentidos, inhiben la acción analgésica de la morfina e incrementan los efectos de la depresión respiratoria.

Las implicaciones clínicas de las dinorfinas encuentran su base en el hecho de suprimir bruscamente el síndrome de abstinencia provocado por morfina y análogos, a la vez que potencian la analgesia en los animales adictos.

Las dinorfinas al igual que las encefalinas no son analgésicas "per se", entre otros motivos por destruirse rápidamente en el sistema nervioso central, pero el hecho de impedir el síndrome de abstinencia, habla de la posibilidad de que cuando dicho síndrome acontece, haya un predominio de la actividad μ sobre la actividad "Kappa" y precisamente en los animales en los que se administra morfina, es observado un incremento en la densidad de opioceptores μ , pero sin que se opere ningún cambio en los "K" ni en los " δ " (*Bardo et al.* 1983). La administración de dinorfina origina una disminución de ese predominio en favor de la densidad o actividad kappa.

VIII. MECANISMOS NO OPIOIDES EN LA NOCICEPCION Y ANTINOCICEPCION. PARTICIPACION VEGETATIVA, HORMONAL Y AUTACOIDEA.

Nocicepción y antinocicepción son funciones normales muy complejas de nuestro sistema nervioso central (SNC) y de nuestro sistema nervioso peri-

férico (SNP), y por principio, sus mecanismos de producción no los podemos reducir a una simple o única intervención de los opioides endógenos y de sus sitios de ligazón. En estas funciones del control del dolor y del antidolor, intervienen multitud de agentes neurotransmisores o cotransmisores sean o no de índole peptídico; además, el hecho en sí, no depende siempre de la naturaleza excitadora o inhibidora de tales agentes de la neurotransmisión, sino de la creación de circuitos locales multisinápticos a lo largo de todo el SNC en los que se incluye la llamada citoarquitectura de los fenómenos de desinhibición de *Zieglgansberger* (1979). Por otra parte, debemos tener presente también, la existencia de péptidos como S.P. y ACTH que presentan un efecto dual, capaces de producir analgesia a la vez que desempeñan un papel importante como agentes nociceptivos en la neurotransmisión del dolor.

En el tratamiento del dolor crónico han sido usados con éxito terapéutico los antidepresivos, *Fauman* (1980) y *Walsh* (1983) afirman que reporta beneficios analgésicos la aplicación terapéutica de: antidepresivos, neurolépticos sedativos y psicoestimulantes; la mejoría del dolor observada con estos agentes en los estados depresivos, reumáticos crónicos, causalgia, cefalalgias de tipo migraña, va un tanto paralela con la mejoría de la depresión.

No ajeno a esta interpretación está la posibilidad de que en los estados de ansiedad y de depresión, haya una mayor producción cerebral de las tetrahydrobetacarbolinas y del péptido de 104 aminoácidos DBI (Diazepam-binding inhibitor), de factores anxiógenos, y de factores antisedativos y de anti-GABA, que acompañan a la depresión (*Langer*, 1984 y *Costa*, 1984).

Analgesia y participación vegetativa

La analgesia por clonidina (*Fielding et al.* 1978 *Gold et al.* 1978; *García de Jalón y Pelayo*, 1981) ha demostrado tener mayor potencia analgésica que la morfina en determinadas técnicas experimentales, incrementa los efectos analgésicos y suprime el síndrome de abstinencia de ésta. El mecanismo de acción de clonidina es predominantemente central, bloqueando las descargas del simpático y aumentando las descargas vagales por parte del SNC con la posibilidad de bloquear la liberación de neurotransmisores excitadores (*Starke*, 1977).

Los efectos analgésicos de los anticolinesterásicos y de los agentes parasimpaticomiméticos directos son bien conocidos (*Takemori et al.* 1975; *Pedigo et al.* 1975) además los colinolíticos como atropina y hemicolinium inhiben dicha analgesia. De otro lado, para lograr la analgesia por morfina y análogos, es necesaria la presencia de DA y 5-HT en ciertas áreas del SNC y prueba de ello es el antagonismo morfina-reserpina (*Takagi et al.* 1964).

Los inhibidores del enzima convertidor

Captopril y enalapril, fármacos antihipertensivos por inhibir el enzima convertidor peptidasa, muy semejante a la éncefalinasasa, potencian el efecto analgésico de morfina (Turker *et al.* 1979) el cual pudiera ser explicado en parte, por impedir la destrucción de la SP, y en parte también, por impedir la formación de Angiotensina II, la cual posee una acción desperta-dora en el animal adormilado (Epstein, 1981).

Los antagonistas iónicos

Los compuestos de Mg^{++} en inyección intravenosa producen un estado de relajación muscular, inotropia negativa, hipotensión y pérdida de conciencia, estado de narcosis que es antagonizado por el $Cl_2 Ca$.

En nuestros primeros albores experimentales, en la década de los 40, pudimos demostrar el efecto opuesto en SNC de las sales de Mg^{++} con los efectos depolarizantes del ClK administrado directamente en el 4^o ventrículo. El efecto relajante del Mg^{++} "in vitro" sobre preparaciones aisladas, nos llevó a la conclusión de que era lo mismo el agregar Mg^{++} a las soluciones nutricias que disminuir su contenido en $Cl_2 Ca$; fue precisamente ésto último lo que nos llegó a introducir en Farmacología Básica nuestra solución hipocálcica con el fin de lograr la inhibición de la motilidad espontánea de los preparados biológicos aislados (García de Jalón, 1941, 1945, 1946; Burn, 1952).

El exceso de Ca^{++} es el causante principal de la vasoconstricción y de su inmediata consecuencia la isquemia hística, una vez de haberse engendrado la degeneración de la pared vascular. Con la edad, el contenido cálcico de las paredes vasculares aumenta progresivamente hasta llegar a límites tales, que a los 80-90 años el contenido en Ca^{++} del cayado aórtico supera en 100 veces más, que el que tiene un niño por debajo, de los 10 años (Altura 1984; Frey *et al.* 1988); es el contenido en Ca^{++} el único que aumenta, porque el contenido en Mg^{++} continúa inalterable con la edad. Para nuestro entender lo que verdaderamente se altera es el cociente Ca^{++}/Mg^{++} de la pared vascular, que resulta tremendamente aumentado, y que engendra una desarmonía o desequilibrio iónico grave.

La acción antinociceptiva de la morfina fue antagonizada por la administración intracerebro-ventricular de Ca^{++} en el ratón, mientras que dicho efecto fue potenciado por el quelante de Ca^{++} EGTA (Harris *et al.* 1975). De otro lado, La^{+++} ha sido encontrado de inhibir el "binding" y el transporte de Ca^{++} en una variedad de tejidos (Weiss, 1974), potencia el efecto analgésico de la morfina y desarrolla efectos antinociceptivos, los cuales pueden ser antagonizados en administración intracerebro-ventricular por Ca^{++} , como por naloxona (Iwamoto *et al.* 1978).

Morfina en administración aguda (*Guerrero-Muñoz et al.* 1979) disminuye el "uptake" sinaptosómico de Ca^{++} , mientras que en administración crónica aumenta este "uptake", hecho que puede explicarnos las dos fases de la morfina: 1) analgésica y depresora y 2) euforizante (*Tatum et al.* 1929).

Los estudios en fibras miocárdicas revelan que durante la excitación de la membrana se produce una corriente lenta de Ca^{++} , la $i\text{Si}$, la cual fue incrementada por beta agonistas y disminuida por muscarín-agonistas. En nuestro laboratorio *Ramón y Lastra* (1980) con la técnica del clamp de voltaje en fibras aisladas de Purkinje, la morfina en concentraciones de 10^{-6} M disminuyó la magnitud del potencial de acción, su duración y abolió la actividad espontánea y las oscilaciones de la membrana a nivel plateau y produjo una clara reducción de la $i\text{Si}$ o corriente lenta de calcio.

Una inhibición de la entrada de Ca^{++} en los terminales nerviosos, es uno de los hechos más importantes para que tengan lugar los efectos analgésicos originados por la administración de opioides; por ello cationes trivalentes (La^{+++}) y los quelantes de Ca^{++} (EGTA) producen efectos opuestos de antinocicepción.

La administración crónica de morfina y levorfanol (*Ross et al.* 1977) en ratas, incrementa el Ca^{++} reuptake en sinaptosomas cerebrales debido probablemente a un aumento en el número de canales de Ca^{++} ; precisamente la dependencia física pudiera estar relacionada por la posible regulación del número de canales de Ca^{++} que origina la morfina. A este respecto *Rankumar et al.* en 1988 demuestran que los antagonistas de Ca^{++} derivados de la dihidropiridina (Nimodipina) aumentan el número de sus sitios de ligazón en los canales de Ca^{++} en el tejido cerebral. Nimodipina, aunque de un modo semejante a clonidina pero con mecanismo totalmente distinto, resultó muy eficaz en la reducción de la severidad del síndrome de abstinencia provocado por Naloxona en ratas adictas a morfina.

Polipéptidos, circunstancias y agentes no opioides de acción analgésica

Sustancia P

La sustancia P y ACTH en determinadas ocasiones se comportan como mediadores de impulsos nociceptivos en la neurotransmisión del dolor y sin embargo, en otros momentos fisiológicos, son claros productores de analgesia.

La liberación de sustancia P, péptido de 11 AA, a partir de las fibras aferentes primarias, desempeña la propulsión de la transmisión dolorosa en el asta posterior de la médula *Levine et al.* 1984; la capsaicina en administración crónica al depleccionar la sustancia P, perturbaría dicha transmisión; pero esta transmisión nociceptiva interneuronal de la raíz posterior hállase

modulada y frenada por encefalinas y por 5-HT liberadas ambas por influencias superiores (Jessell, 1981 e Iversen, 1977 y 1984).

Stewart *et al.* (1976) producen un estado de analgesia al administrar sustancia P por vía sistémica o intra cerebro-ventricular, estado, que es inhibido por naloxona; sustancia P abole el síndrome de abstinencia por morfina. Pero la analgesia por sustancia P, posee un mecanismo complejo, puesto que en él, están también envueltos además de los efectos vasodilatadores de este undecapéptido, el papel desempeñado por los 3 precursores de los opioides-endógenos (Lewis *et al.* 1984), son moduladores de toda la aferencia de los baro-receptores periféricos, regulan el equilibrio ACTH-beta-endorfina de la hipófisis y modulan tanto los efectos analgésicos como los vasodilatadores de sustancia P.

Miller *et al.* en 1988, han descrito canales de Ca^{++} voltaje-dependientes (VSCC) en las células del ganglio de la raíz dorsal (DRG) de la médula espinal. Como es bien conocido en la conducción nociceptiva existe una liberación de sustancia P por parte de las células de este DRG y dicha liberación resulta interceptada por un diferente número de neurotransmisores entre los que se incluyen NE(alfa₂), Gaba, dinorfinas, neuropéptidos "Y" y adenosina; para Miller *et al.* el mecanismo de este bloqueo, parece envolver una directa inhibición de la corriente de Ca^{++} más bien que otras posibilidades sobre alteraciones de las corrientes de K^+ . Por otra parte, parecen ser de cierto interés las diferencias en el mecanismo de liberación de sustancia P y de NE, ambos agentes han sido encontrados dentro de un mismo terminal nervioso, pero en distintos tipos de vesículas secretoras. También resulta de interés el hecho de que terminales de sustancia P abundan en alta proporción en los núcleos de origen de las vías dopaminérgicas (sustancia nigra y ventral tegmentario); microinfusiones de sustancia P en estas áreas nerviosas, originan signos de actividad dopaminérgica (rotación), estos efectos son abolidos por 6.OH-DA y por los neurolepticos, agentes que destruyen los terminales de dopamina y sus receptores respectivamente (Iversen, 1984).

Calcitonina

Hormona de 32 AA producida por las células C (claras) del tiroides de los mamíferos, es considerada como hormona hipocalcémica e hipofosfátémica con un papel regulador del Ca^{++} plasmático, todo ello a causa de una disminución de la resorción ósea, por lo cual se comporta con acciones un tanto opuestas a la parathormona (PTH).

La utilización de la calcitonina (CT) en el tratamiento de afecciones óseas crónicas y dolorosas (enfermedades de Paget, osteoporosis, osteolisis tumoral) reveló que esta hormona posee un efecto antiálgico potente.

El efecto analgésico de calcitonina no puede ser exclusivamente atribuido a la inhibición de la osteolisis ósea, puesto que este efecto se manifiesta

con anterioridad al inicio de dicho proceso inhibitorio. El mecanismo de acción de este efecto analgésico lo han intentado explicar *Pecile et al.* (1983), a que calcitonina inhibiría por un lado la síntesis de prostaglandinas y de tromboxano A_2 a través de la activación de la adenilciclase y del AMP cíclico formado. Por otro lado, calcitonina es capaz de liberar beta-endorfinas y cuando es inyectada en los ventrículos cerebrales produce una analgesia persistente que es antagonizada por naloxona (*Gennari et al.* 1983).

Indiscutiblemente el quid de este asunto radica en las acciones opuestas que PTH y calcitonina tienen sobre el metabolismo del Ca^{++} , la primera aumenta el Ca^{++} citosólico y la segunda lo disminuye, todo lo cual conduce a pensar que el efecto antidolor de calcitonina se ejerza por intermedio de una activación de la Ca^{++}/Mg^{++} —ATPasa de la membrana plasmática y de la membrana del retículo endoplásmico.

IX. VIAS DE CONDUCCION E INTEGRACION DEL DOLOR

Terman et al. (1984) afirmaron que los mecanismos neuroquímicos y nerviosos sobre la conducción y percepción del dolor, sufrieron un gran incremento explicativo con la introducción por *Melzack y Wall* en 1965 de un sistema central para la modulación de la nocicepción, conocido como “*Gate Central Theory*” o “teoría de la compuerta” cuya principal consecuencia fue el descubrimiento de una sustancia dentro del SNC cuya función normal aparece ser como inhibitoria del dolor.

En el esquema de *Melzack y Wall* (Fig. 4) intervienen como neuronas moduladoras de la nocicepción las neuronas que constituyen la sustancia gelatinosa de Rolando (SG). Estas neuronas reciben múltiples señales informativas provenientes del núcleo del rafe bulbo-protuberancial y de la sustancia periacueductal (PAG) y periventricular, por intermedio de las fibras descendentes que constituyen el dorso-lateral-funiculus (DLF) y que son portadoras de terminales de sustancia P, de 5TH, de opioceptores y otros neurotransmisores. El papel de las neuronas encefalínérgicas (N-Enk) inhibitorias de la nocicepción en el asta posterior, es realizada al menos en parte, por frenar la liberación de sustancia P en los terminales de dicha zona (*Chapman y Bonica*, 1983; *Yaksh et al.* 1985); es evidente que toda la información procedente del tejido lesionado, no es pasivamente recibida, sino que es activamente filtrada a nivel de la primera sinapsa sensitiva por un sistema modulador muy complejo (*Watkins et al.* 1982).

Es sorprendente que Don Santiago Ramón y Cajal en 1909, adelantándose en más de 60 años, expuso tal como ahora lo conocemos las vías aferentes de la conducción de la nocicepción a su entrada en el asta posterior de la médula espinal; en su esquema, Cajal expone así: “*las fibras aferentes primarias “E” terminan en una arborización “F”, estas arborizaciones se disponen*

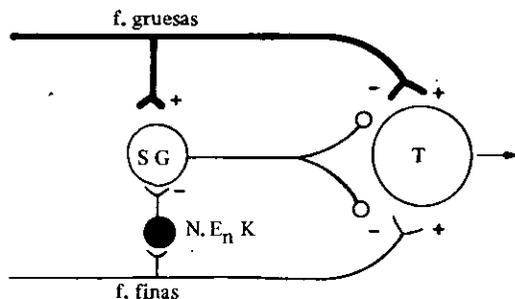


Figura 4.— Esquema de Melzack y Wall. Nocicepción vehiculada por fibras gruesas y fibras finas. Las interneuronas SG (S. gelatinosa de Rolando) actúan como neuromoduladores de la nocicepción.

La inhibición de SG de las fibras finas se realiza por intermedio de una interneurona encefalínérgica (N.Enk). "T", representa las neuronas de proyección suprasegmentaria.

alterándose con las neuronas de la S. gelatinosa de Rolando "D" en la Lámina II y con las grandes neuronas del Núcleo Propius "A" en la Lámina IV". En 1975, Kerr actualizó de una forma clara toda esta serie de hechos y hallazgos científicos, pero de todo ello quedó un hecho notorio que fue Don Santiago el precursor de considerar a las neuronas de la sustancia gelatinosa como los verdaderos moduladores de todos los impulsos nociceptivos.

El mecanismo de la analgesia producida mediante estímulos SPA (stimulus produced analgesia) y de la analgesia opioide OA es revelado por (Fig. 5):

- 1) Locus efectivos para ambas analgesias SPA y OA localizadas en PAG (*peri-acueductal-gris substance*) y sustancia gris peri-ventricular del tronco cerebral.
- 2) SPA y OA son mediadas por la activación de un sistema de control de salida, del cual forma parte la vía descendente del FLD (funiculus lateral dorsal) de la médula espinal.
- 3) La última inhibición de la transmisión de la información nociceptiva, tiene lugar en los inicios de los estadios del proceso en el asta posterior de la médula espinal.

Los estudios de *Watkins y Mayer* en 1982 sobre analgesia inducida por shock eléctrico en las patas (FSIA) recaída en la rata sobre las patas delanteras FP-FSIA y sobre las patas traseras HP-FSIA, además de la analgesia condicionada clásicamente, proveen un fuerte soporte de la existencia de múltiples sistemas endógenos moduladores del dolor dentro del SNC.

Para los autores anteriormente citados hay una asequible evidencia de que existen 4 clases de analgesia: 1) Neural-opioide, 2) Hormonal-opioide, 3) Neural-No opioide y 4) Hormonal-No opioide.

La analgesia neural-opioide, incluye la analgesia producida por morfina, la FP-FSIA y la analgesia clásicamente condicionada. Estos tipos de analgesia son estrictamente semejantes, ninguno es atenuado por la extirpación de la hipófisis o de las suprarrenales y cada una de ellas es reducida o abolida, por naloxona, por tolerancia a morfina o por lesiones del DLF (Fig. 5).

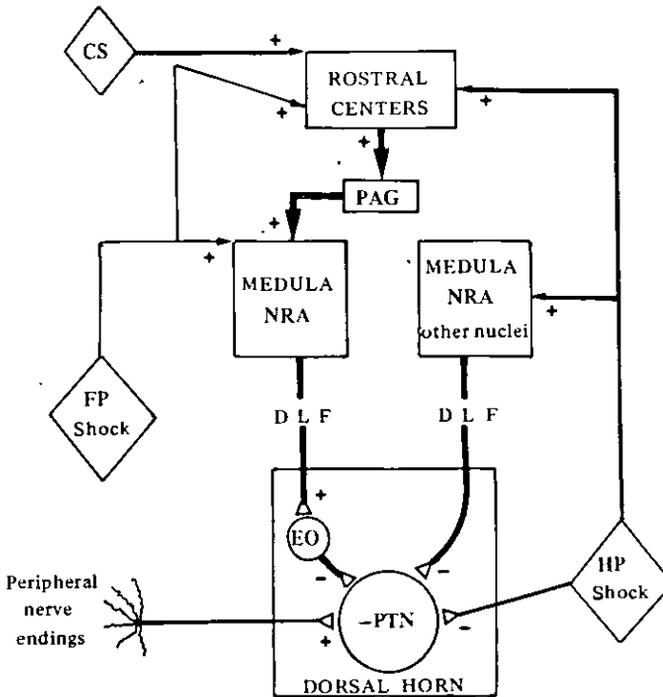
La analgesia hormonal-opioide incluye la analgesia por acupuntura, la analgesia producida por shock prolongado sobre las 4 patas y la analgesia inducida por inmovilización, y se caracteriza porque la hipofisectomía o la supra-renalectomía abolen o reducen los efectos inhibitorios del dolor.

En la analgesia Neural-No opioide halláanse incluidas la analgesia por shock breve de las patas traseras (HP-FSIA), la analgesia por 2-Deoxi-glucosa y la analgesia por estimulación cerebral. En la analgesia Hormonal-No opioide están incluidas, la analgesia por natación en agua fría y la analgesia por la insulina. No debemos tampoco olvidar que en cualquier tipo de analgesia pueden producirse inhibiciones de la nocicepción a nivel de la entrada de las vías aferentes en la asta posterior, que pueden provenir de tramos altos del SNC cursadas por fibras descendentes centrifugas.

Una mención especial merece la analgesia producida mediante acupuntura, engendrada por vía nerviosa, ya que la inserción de agujas en las piernas de los parapléjicos no tiene el menor efecto sobre el umbral del dolor. *Watkins y Mayer* en 1982 la incluyen dentro de lo que ellos llaman "analgesia Hormonal-Opioide" por caracterizarse al igual que las analgesias inducidas por inmovilización o por shock prolongado sobre las 4 patas, por reducirse o abolirse sus efectos mediante la hipofisectomía y la supra-renalectomía. *Clement-Jones et al.* en 1980 observaron en la acupuntura en humanos con dolores crónicos, un aumento de niveles en el líquido cefalorraquídeo de beta-endorfina, pero no de metil-encefalina ni de beta-lipotropina; bien es cierto que la explicación de estos hechos no está del todo clara, puesto que plantean interrogantes ¿de si el líquido cefalorraquídeo es solo un medio de transporte o si el aumento de una determinada sustancia en él, significa un incremento en su producción?

Las diferentes clases de analgesia aludidas anteriormente, poseen mecanismos de conducción y de producción muy dispares (Fig. 5) puesto que en ellos, además de la zona periférica estimulada, en la analgesia condicionada los animales aprenden el modo de activar el sistema endógeno opioide; los estudios sobre la analgesia por stress, ponen en duda la concepción de *Selye*; diferentes parámetros de un simple agente stressor, tienen diversas consecuencias: psicológicas, neuroquímicas y endocrinológicas; por último en la analgesia de componente opioide es engendrado un bloqueo de las defensas inmunitarias con una tendencia al desarrollo de tumores (*Watkins et al.*).

A este respecto es de importancia recordar las relaciones entre el SNC y el sistema inmune, estas relaciones hállanse mediadas por hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del sistema nervioso simpático; los opioides que han resultado ser activos sobre diversas funciones linfocitarias pudie-



- CS: Conditional Stimulus
- PAG:NRA: N. Raphe Alatus
- DLF: Dorso Lateral Funiculus
- EO: Endogenous Opiate
- FP: Front Paw
- HP: Hind Paw
- PTN: Pain Transmission Neurons

Figura 5.— Esquema tomado de Watkins y Mayer (1982). La analgesia por estímulo de las patas delanteras (FP-shock) activa el NRA dentro del tronco del encéfalo, este núcleo envía su proyección descendente a través del DLF a la raíz dorsal de la médula espinal, una vez aquí activa la liberación de encefalinas por "EO" las cuales inhiben la transmisión del dolor a nivel de PTN.

La analgesia mediante estímulo de las patas traseras (HP-Shock) inhibe: 1º la conducción dolorosa a nivel de PTN y 2º inhibe la conducción del dolor a través de una vía intraespinal ascendente y de otra descendente por el DLF. Los impulsos inhibitorios de este último provienen del NRA y de otras áreas no bien identificadas.

En la analgesia condicionada, el estímulo condicionante (CS) es capaz de activar los "Rostral Centers" en el cerebro, los cuales a su vez activan la "PAG" y subsiguientemente el NRA. Todo esto es proyectado vía descendente por DLF los cuales producen la liberación de factores por EO dentro de la raíz dorsal, causando la analgesia.

ran constituir un eslabón fundamental entre el sistema inmune y el SNC (Neven *et al.* 1987). Es bien conocido el hecho de que ACTH y corticosteroides poseen un efecto inmuno-depresor, dado que la pro-opio-melanocortina contiene una molécula de ACTH y otra de beta-endorfina, despierta el interés si son los dos péptidos conjuntamente los que deben intervenir en la inmuno-depresión. ACTH y Beta-endorfina de hecho, son también producidos por linfocitos y en donde ellas deben modular las respuestas inmunes (McCann *et al.* 1987). Las anteriormente mencionadas consecuencias desencadenadas por un agente stressor abren nuevas estrategias de obtener respuestas inmunes con participación de reflejos condicionados (Spector, 1987).

Pero no es siempre fácil catalogar todos los tipos de analgesia, tal sucede con la analgesia inducida por estimulación nerviosa transcutánea o la que sobreviene durante la hipnosis.

En el dolor por infarto de miocardio hay una marcada respuesta simpática cardiovascular (Foreman y Balir, 1988), la información nociva e inocua del corazón, converge en la información somática sobre las neuronas del SRT (*spino-reticular-tract*) en los primeros tramos torácicos de la médula espinal. El SRT y colaterales del STT (*spino-reticular-tract*) llevan la información a la formación reticular (núcleos: gigantus celularis y para-giganto-celularis), en donde es integrada y parte de la cual es proyectada a la médula espinal. Las neuronas retículo-espinales además de modular el tráfico ascendente vehiculado por los SRT y STT, modifican y modulan la respuesta simpática, actuando sobre las neuronas simpáticas del asta lateral de la médula espinal. El miocardio dañado por la fuerte isquemia, engendra una persistente y nociva estimulación, que va a traducirse en una respuesta vagal refleja de la llamada reacción de Bezold-Jarisch, con bradicardia, hipotensión, bloqueo arteriovenoso seguido de una hiperactividad simpática (Zauchetti *et al.* 1974).

Por todo ello, la terapéutica antidolor va a depender en gran número de ocasiones de la causa que origina la injuria hística y de los factores liberados a nivel del foco lesionado. En todos los fenómenos de vasoconstricción e isquemia hay una rexis de función con desequilibrio y desarmonías de las constantes fisiológicas y una rexis de estructuras con desintegración del glicocalix y de la membrana plasmática y de las mitocondrias de la célula. En la vasoconstricción y en la isquemia se producen una serie de acontecimientos en cadena en este orden de sucesión:

- disminución del flujo sanguíneo
- disminución de la presión de O_2 (hipoxia)
- aumento del Ca^{++} citosólico
- sobrecarga del Ca^{++} en la MTC
- disminución de ATP y pérdida de la energía celular.

La sobrecarga de Ca^{++} es un decisivo factor en el desarrollo de la necrosis miocárdica y las lesiones vasculares de la arterioesclerosis, precisamente

por combatir dicha sobrecarga los antagonistas de Ca^{++} constituyen la mejor terapéutica de protección en la patogenia de los mencionados procesos (*Fleckenstein*, 1988; *Frey et al.* 1988 y *Smith et al.* 1988).

El aumento del Ca^{++} citosólico y la sobrecarga de Ca^{++} mitocondrial tienen como consecuencias de primer orden la necrosis de la mitocondria y la activación de una proteasa (*McCord*, 1985) que transforma la xantino-dehidrogenasa en xantino-oxidasa y esta constituye el mayor manantial de radicales libres: anión superóxido O_2^- , hidroperóxido OH; y H_2O_2 y tras éstos, la liberación de agentes hiperálgicos como bradikina, leucotrienos, etc.

Digno de recordarse aquí, es el papel desempeñado por las células endoteliales en el fenómeno de isquemia por vasoconstricción, a este respecto *Vanhoutte* y *Katusic* en 1988 confirman el papel funcional y modulador del endotelio en la incorporación (*uptake*), liberación y síntesis de factores vasodilatadores (EDRF, PGI_2) y vasoconstrictores como Tromboxano A_2 , PAF, EDCF_1 o endotelina y EDCF_2 posiblemente identificado como anión superóxido O_2^- .

Punto Final:

De todo lo que llevamos expuesto podemos deducir la existencia de múltiples sistemas inhibitorios del dolor de los cuales solo un 40% puede estar envuelto el Sistema Opiode Endógeno, pero no en el 60% restante, aunque todos están selectivamente activados por estímulos ambientales.

Dentro del sistema opioide la modulación del dolor, no se limita solo a un solo tipo de opioceptores, además del papel preponderante de los μ y de los K ; los opioceptores δ aún cuando directamente apenas tienen acción, su papel modulador del dolor lo desarrollan indirectamente, por frenar la síntesis y liberación de bradikina (*Inoki y Kudo*, 1986 y *Heymen y cols.* 1988).

BIBLIOGRAFIA

- (1) AKIL, H., D. J. MAYER y J. C. LIEBESKIND. "Comparison chez le rat entre l'analgie induit par stimulation de la substance grise peri-aqueductal et l'analgésie morphinique". C.R. Acad. Sci. (París) 1972, 274: 3603-3605.
- (2) AKIL, D. I. MAYER y J. C. LIEBESKIND. "Antagonism of stimulation produced analgesic by naloxone a narcotic antagonist". Science 1976, 191: 961-963.
- (3) ALTURA, B. H., B. T. ALTURA y A. GEBREWOLD. "Magnesium deficiency and hypertension: Correlation between Mg^{++} diets and microcirculation". Science 1984, 223: 1315-1317.
- (4) AXELROD, I. y F. HIRATA. "Phospholipid methylation and receptor mediated transmission of biological signals through membranes". En: "Drug Receptor and Their Effectors" 1981: pgs. 51-57.
- (5) BARDO, M. T., R. K. BHATNAGAR y C. F. GÖEBHART. "Chronic naltrexone increases opiate binding in brain produces supersensitivity to morphine in the locus ceruleus of the rat". Brain Research 1983, 289: 223-234.

- (6) BARNES, N., J. EVANS, J. ZARKZEWSKI, P. PIPER y J. COSTELLO. "Pharmacology and Physiology of Leukotriens and their antagonists". in: *Biology of the Leukotrienes* Ann. New York Acad. Sci. 1983, 524: 369-378.
- (7) BEECHER, H. K. "Relationships of significance of wound to the experimental pain". *J.A.M.A.* 1956, 161: 1609-1613.
- (8) BERRIDGE, M. J. "PI metabolism and Ca⁺⁺-gating in a 5HT-receptor system". En: *Drug Receptors and Their Effectors* 1981, pgs. 75-85.
- (9) BIRDSALL, N. J. M. "Introduction receptor systems". En: *Drug Receptors and their Effectors.* 1981, pgs. 1-4. Mc Millan Pub. Ltd. London y Bassinstoke.
- (10) BLESSING, W. W., A. F. SOED y D. J. REIS. "Destruction of noradrenergic neurons in rabbit brainstem elevates plasma vasopressin (ADH) causing hypertension". *Science* 1982, 217: 661-662.
- (11) BONICA, J. J. "The management of pain". Lea & Febiger, Philadelphia 1953 y "El Dolor" Triángulo 1982: 1-6 (Rev. Sandoz de C. Médica).
- (12) BOWEN, W. D., S. GENTLEMAN, M. HERKENHAM y C. B. PERT. "Interconvertin μ and δ forms of the opiate receptor in rat striated patches". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1981, 78: 4818-4822.
- (13) BURGEN, A. S. V. "Muscarin receptors: an overview". En: *Subtypes of Muscarin Receptors.* TIPS, suppl. January 1984: 1-3.
- (14) BURN, J. H. "Estimation of adrenaline by De Jalon's methode". In: *Practical Pharmacology.* Blackwell, Oxford 1952: 13-17.
- (15) CAMPBELL, G. "Cotransmission". *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1987, 27: 51-70.
- (16) CLEMENT-JONES, V., L. McLOUGHLIN. "Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain". *Lancet* 2, 1980: 946-948.
- (17) COLLIER, J. G., S. M. M. KARIM, B. ROBINSON y K. SOMERS. "Action of Prostaglandins A₂, B₁, E₂ and F₂ on superficial hand veins of man". *Br. J. Pharmacol.* 1972, 44: 374-381.
- (18) COSTA, E. "Multiple signals in synaptic transmission: Gabaergic transmission as a model". Abstracts of the Cajal Conference on Neurobiology. Madrid, C.S.I.C. 1984, pgs. 38-39.
- (19) COSTA, E. y M. L. BARBACCIA. "Regulation of 5HT uptake: endocoid modulators and the action of imipramine". In: *IUPHAR 9th Internat. Congress of Pharmacology.* London 1984. Proceedings Vol. 3: 109-116.
- (20) CUATRECASAS, P. "Pre and Postsynaptic Receptors". Dekker Inc. New York, 1975: 245-264.
- (21) CUATRECASAS, P. "Mechanism of internalization recycling of receptors". Symposium I: Modification and Turnover of Receptors. Abstracts of IUPHAR 9th Internat Congress of Pharmacology, London 1984, pgs. 51-56.
- (22) CHANG, K. J., E. HAZUM y P. CUATRECASAS. "Novel opiate binding sties for benzomorphan drugs". *Proc. Nat. Acad. Sic. USA* 1981, 78: 4141-4145.
- (23) CHAPMAN, C. R. y J. J. BONICA. "Acute pain". Current concepts is a trademark. The Upjohn Company. Upjohn 1983.
- (24) DAHLEN, S. E., P. HEDQUIST, S. HAMMASSTROM y B. SAMUELSSON. "Leukotrienes are potent constrictor of human bronchi". *Nature* 1980, 218: 484-486.

- (25) DAHLEN, S. E., J. BJORK, P. HEDQUIST, K. E. ARFORS, S. HAMMARSTRON, J. A. "adhesion in postcapillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1981, 78: 3887-3892.
- (26) DAUTRY-VARSAT, A; y A. F. LODISH. "How receptors bring proteins and particles into cells". *Scientiphical Am.* 1984, may 250: 48-54.
- (27) DE JONG, W., P. ZAUBERG y D. H. G. VERTREFF. "Catecholamines of the N-tractus solitari and blood pressure regulation". En: "Central Adrenaline Neurons". Pergamon Press. Oxford, New York 1981: 143-150.
- (28) DE LA TORRE, J. C. "Role of Dimethylsulfoxide in prostaglandin tromboxane and platelet system after cerebral ischemia". En: "Biological Action and Medical Applications of DMSO". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1983, 411: 293-308.
- (29) FERREIRA, S. H., S. MONCADA y J. R. VANE. "Indomethacin and aspirine abolish prostaglan release from the spleen". *Nature New Biol.*, 1971, 231: 237-240.
- (30) FERREIRA, S. H., B. B. LORENZETTI y F. M. A. CORREA. "Central and peripheral antialgesic action of aspirine-like drugs". *Eur. J. Pharmacol.* 1978, 53: 29-41.
- (31) FIELDING, S., J. WILKER, M. HYNES, M. SEZEWA, W. J. NOVICK y H. LAL. "A comparison of clonidine with morphine for antinociceptive and antiwithdrawal action". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978, 207: 889-905.
- (32) FLECKENSTEIN, A., M. GREY y G. FLECKENSTEIN. "Myocardial and vascular damage by intracellular Ca^{++} -overload preventive action of Ca^{++} antagonists". En: "Ca⁺⁺ Entry Blockers and Tissue Protection". Raven Press, New York 1985, 91-105.
- (33) FLECKENSTEIN, A. Historical overview: The Ca^{++} channel of the heart". in: "Ca⁺⁺ Antagonists: Pharmacology and Clinical Research". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988, 522: 1-15.
- (34) FLOWER, R. J. y J. R. VANE. "Inhibition of prostaglandin synthesis in brain explains the antipyretic activity of paracetamol". *Nature* 1972, 240: 410-414.
- (35) FLOWER, R. J. y J. R. VANE. "Inhibition of prostaglandin biosynthesis". *Biochem. Pharmacol.* 1974, 23: 1439-1442.
- (36) FOREMAN, R. D. y R. W. BLAIR. "Central organization of sympathetic cardiovascular response to pain". *Ann. Rev. Physiol.* 1988, 50: 607-622.
- (37) FREY, M., J. ZORN, A. FLECKENSTEIN y G. FLECKENSTEIN-GRUN. "Protection of arterial and arteriolar wall structure by specific Ca^{++} antagonists". In: "Ca⁺⁺-Antagonists: Pharmacology and Clinical Research". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988, 522: 420-432.
- (38) GARCIA DE JALON, P. D., "Farmacología de la estimulación respiratoria central por vía suboccipital". Zaragoza, 1940. Tesis Doctoral. Universidad Central. Madrid 1941.
- (39) GARCIA DE JALON, P. D., J. M. BAYO y M. GARCIA DE JALON. "Sensible y nuevo método de valoración de adrenalina en útero aislado de rata". *Farmacoterapia Actual* 1945, 11: 313-318.
- (40) GARCIA DE JALON, P. D. "The magnesium salts in the biological assays of pituitary posterior lobe extracts". Comunicación presentada en la Reunión de la British Pharmacological Soc. celebrada en Edimburgo 16 junio 1946.

- (41) GARCIA DE JALON, P. D. "El uso de las sales de magnesio en los ensayos de extracto de lóbullo posterior de hipófisis" *Farmacoterapia Actual* 1947, 33: 177-182.
- (42) GARCIA DE JALON, P. D. y F. PELAYO. "Multiple analgesic receptors". in: *Medicinal Chemistry Advances. Proc. Intern. Symp. Medical Chemistry*. Pergamon Press, Oxford 1981: 191-209.
- (43) GARCIA DE JALON, P. D. "Terapéutica farmacológica de la hipertensión". En: *Symposium Internacional sobre Hipertensión Arterial*. Madrid, 5 Nov. 1982; Sandoz, 1983 53-66.
- (44) GARCIA DE JALON, P. D. y F. PELAYO. "Bases farmacológicas del dolor". *Reuma* 1983, 7: 65-71.
- (45) GARCIA DE JALON, P. D., F. HARRISON, C. KOZMA y H. SCHNELLE. "A modified cold stimulation technique for algesimetry in human volunteers". In: *II World Conference on Clin. Pharmacol. & Therap.* Washington 1983.
- (46) GARCIA DE JALON, P. D. y L. A. LASTRA. "Isquemia cerebral: su modulación farmacológica". En: *International Symposium sobre Isquemia Cerebral*. Estoril 17-20 mayo, 1984.
- (47) GARCIA DE JALON, P. D. y J. R. RAMON. "Receptor Complex: Su problemática actual". *Arch. Farmacol. Toxicol.* 1984, X: 71-82.
- (48) GARCIA DE JALON, P. D. y L. A. LASTRA. "Isquemia cerebral: su modulación vascular farmacológica". *Int. Symp. sobre Isquemia Cerebral de Estoril*. En: *Intern. Symposium: Ca⁺⁺ Antagonistas en la Isquemia Cerebral*. "Drugs of Today" 1985, 21 (suppl. 1): 69-70.
- (49) GARCIA DE JALON, P. D., F. J. J. HARRISON, K. I. JOHNSON, C. KOZMA y K. SCHNELLE. "A modified cold stimulation technique for the evaluation of analgesic activity in human volunteers". *Pain* 1985, 22: 183-189.
- (50) GARCIA SEVILLA, J. A., L. UGEDO, I. ULIBARRI y M. GGUTIERREZ. "Adrenoceptors alpha₂, clonidina síndrome de abstinencia a heroína". VII Reun. Nac. Asoc. Esp. Farmacol. Libro de Resúmenes. Jaca, Diciembre 1984: 24-25.
- (51) GENNARI, C., G. FRANCINI, S. GORNELLI y R. NAMI. "Dolore oseó, endorphine i calcitonina". En: *The Effects of Calcitonins in Man*. Masson Edit. Milano 1983: 220-225.
- (52) GOLDSTEIN, A. y I. F. JAMES. "Multiple opioid receptors criteria for identification and classification". *TIPS* 1984, 5: 503-505.
- (53) GRAHAME-SMITH, D. G. "Pharmacological adaptative responses occurring during drug therapy and in disease". In: *Proceeding of the 2nd World Conf. on Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Washington 1983: 74-93.
- (54) GRYGLEWSKI, R. J., B. PANEZENKO, R. KORBUS, L., G. RODZINSKA y A. OCETKIEWICZ. "Corticosteroids inhibit prostaglandin release from perfused mesenteric blood vessels of rabbit and from perfused lungs of sensitized guinea-pig". *Prostaglandins* 1975, 10: 343-348.
- (55) GUERRERO MUÑOZ, F., L. GUERRERO MUÑOZ y E. L. WAY. *Science* 1979, 206: 89-91.
- (56) HAMBERG, M. "Inhibition of prostaglandin synthesis in man". *Biophys. Res. Comm.* 1972, 49: 720-725.
- (57) HAMBERG, M. y B. SAMUELSSON. "Prostaglandin endoperoxides. Novel transformation of arachidonic acid in human platelets". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1974, 71: 3400-3403.
- (58) HARRIS, R. A., E. T. IWAMOTO, H. H. LOH y E. L. WAY. *Brain Research* 1975, 100: 221-225.

- (59) HARRISON, F. "La algiesimetría en Farmacología Clínica". T. Doctoral. Dpto. Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Dtor. P.D. García de Jalón Madrid, 1986.
- (60) HEYMEN, J. S. VAUGHT, R. B. RAFFA y F. PORREKA. "cAN SUPRASPINAL δ -opioid receptors mediate antinociception? TIPS 1988, 9: 134-138.
- (61) HIGGS, G.A. SALMON. "Cyclo-oxygenase products in carrageenin induced inflammation". Prostaglandins 1979, 17: 737-741.
- (62) HOLLADAY, J. W. "Cardiovascular effects of endogenous opiate systems". Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1983, 23: 541-594.
- (63) HOLLF, V. "Opioid peptide processing and receptor selectivity". Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1986, 26: 59-77.
- (64) HORTON, E. W. "Action of prostaglandin E₁ on tissues which respond to bradykinin". Nature 1963, 200: 892-895.
- (65) INOKI, R. y T. KUDO. "Enkephalins and bradykinin in dental pulp". TIPS 1986, 7: 275-277.
- (66) IVERSEN, L. L. "Pharmacological approaches to neuropeptide function: Substance P". In: IUPHAR 9th Intern. Cong. Pharmacology. Proceedings, London 1984, 1: 31-41.
- (67) IWAMOTO, E. T., R. A. HARRIS, H. H. LOH y E. L. WAY. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1978, 206: 46-55.
- (68) JAFFE, H. H. "Drogadicción y abuso de drogas". En: "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". Goodman y Gilman. 7^a Ed. Panamericana. Madrid 1986: 510-554.
- (69) JESSELL, T. M. "Substance P in the nervous system". In: Handbook of Psychopharmacology. Plenum Publ. New York 1983, 1-105.
- (70) KARIM, S. M. M. "Action of prostaglandin in the pregnant women". Am. N. Y. Acad. Sci. 1971, 180: 483-495.
- (71) KERR, F. W. L. "The structural basis of pain: Circuitry and pathways". Neuroscience Res. Prog. Bull. 1978, 16: 1-51.
- (72) KUNOS, G. y C. FARSANG. "Beta-endorphin: possible involvement in the antihypertensive effect of central alpha-receptor activation". Science 1981, 211: 82-84.
- (73) LANGER, G. A. "Commentary of the mechanism of action of the cardiac glycosides on the heart". Biochem. Pharmacol. 1981, 30: 3261-3264.
- (74) LANGER, S. Z. y N. B. SHEPPERSON. "Recent developments in vascular smooth muscle pharmacology". TIPS 1982, 3: 440.
- (75) LANGER, S. Z. "Substituted tetrahydro-beta-carbolines potently inhibit ³H-imipramine binding to rabbit-platelets: Possible role as endogenous modulators". In: IUPHAR 9th Intern. Congress of Pharmacology. Abstracts. London 1984: 406.
- (76) LAURENCE, D. R. y P. N. BENNETT. "Clinical Pharmacology". 5th Ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1980: 394.
- (77) LEFKOWITZ, R. J., M. G. CARON y G. L. S. TILES. "Mechanism of membrane-receptor regulation". The New England J. of Medicine 1984, 310: 1570-1579.
- (78) LEVINE, J. D., W. LAU, K. WIAT y E. J. GOETZL. "Leukotriene B₄ produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes". Science 1984, 225: 743-745.
- (79) LEVITZKI, A. "Bacterial adaptation, visual adaptation, receptor-desensitization a common link?". TIPS 1986, 7: 3-6.
- (80) LEWIS, J. W., H. AKIL, J. T. CAMMON y J. C. LIEBESKIND. "Alterations in brain beta-endorphin immunoreactivity following acute and chronic stress". Pain (suppl.) 1981, 1: s263.

- (81) LEWIS, T. W., H. KACHATURIAN, M. E. LEWIS y H. AKIL. "Opioid peptides: endogenous analgesics?". In: IUPHAR 9th Internat. Congress of Pharmacology. Proceedings. London 1984, 1: 367-362.
- (82) LI, C. H. y D. CHUNG. "Beta endorphin in vitro inhibition of striatal dopamine release". *Nature* 6 1976, 264: 367-368.
- (83) LING, G. S. F., G. W. PASTERNAK, J. M. MCLEOD, S. LEE y S. H. LOCKHARD. "Separation of morphine analgesia from physical dependence". *Science* 1984, 226: 462-464.
- (84) LOESSER, J. D. "Perspectives on Pain". En: *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. MacMillan Pub. London, 1980: 313-316.
- (85) LOH, H. H., A. P. SMITH y N. M. LEE. "Dynorphin: Pharmacology and clinical implications". Proc. of the 2nd World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Am. Soc. for Pharmacol. & Exp. Therap. Bethesda 1984: 727-732.
- (86) LUINDBERG, J. M. *Neurosci. Lett.* 1986, 26: S209.
- (87) MARTIN, W. R., G. G. FADES, J. A., THOMPSON, R. E. HUPLER y P. E. GILBERT. "The effects of morphine and nalorphine like drugs in the non-dependent and morphine dependent chronic spinal dog". *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1976, 197: 517-524.
- (88) MCCANN, S. M., N. ONO, O. KHORRAM, S. KENTROTI y C. AGUILA. "The role of brain peptides in neuromodulation". In: "Neuroimmune Interactions". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1987, 496: 173-181.
- (89) MCCORD, J. M. "Mechanism of disease: oxygen derived free-radicals in post-ischemic tissue injury". *New Engl. J. Med.* 1985, 312: 159-163.
- (90) MELZACK, R. y P. D. WALL. "Pain mechanisms: A new theory". *Science* 1965, 150: 971-979.
- (91) MICHAELSSON, G. "Effects of antihistamines, acetylsalicylic acid and Prednisone on cutaneous reactions to kallikrein and prostaglandin E₁". *Acta Derm. Venereol. Stockholm* 1970, 30: 31-39.
- (92) MILLER, R. J., D. A. EWALD, R. W. TSIEN et al. "The effect of Ca⁺⁺ channels antagonists on peripheral neurons" in: "Ca⁺⁺-Antagonists: Pharmacology and Clinical Research". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988, 522: 269-277.
- (93) MORLEY, J. S. "A common opiate receptor?". *TIPS* 1983, 4: 370-372.
- (94) MURPHY, R. C., S. HAMMARSTROM y B. AAMUELSSON. "Leukotriene C: A slow reacting substance from murine mastocytoma cells". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1979, 76: 4275-4278.
- (95) NEVEU, P. J., F. CRESTANI y M. LE MOAL. "Conditioned immuno-suppression: A new methodological approach". In: *Neuroimmune Interactions*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1987, 496: 595-601.
- (96) NIJKAM, F. P., R. J. FLOWER, S. MONCADA y J. R. VANE. "Partial purification of rabbit aorta contracting substance releasing factor and inhibition of its activity antiinflammatory steroids". *Nature* 1976, 263: 479-484.
- (97) PASTERNAK, G. W. y S. H. SNYDER. *Nature (Lond.)* 1975, 253: 563-565.
- (98) PECILE, A., V. R. OLGIATTI y V. SIBILIA. "Attività analgesica di calcitonina de diversa origine". En: "The Effects of Calcitonine in Man". *Masson Edit. Milano* 1983: 205-211.
- (99) PEDIGO, N. W., W. L. DEWEY y L. S. HARRIS. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975, 193: 845-852.
- (100) PERT, C. B. y S. H. SNYDER. "Opiate receptor: demonstration in nervous tissue". *Science* 1973, 179: 1011-1014.

- (101) PERT, C. B. y S. H. SNYDER. "Opiate receptor binding enhancement bi opiate administration in vivo". *Biochem. Pharmac.* 1976, 25: 847-853.
- (102) PFEIFFER, N. y P. ILLES. "Hypertensor effects of opioides: peripheral mechanisms". *TIPS* 1984, 5: 414-415.
- (103) PIRCIO, A. W., L. T. FEDELE y M. E. BIERWAGEN. "A new method for the evaluation of analgesic activity using adjuvant arthritis in the rat". *Eur. J. Pharmacol.* 1975, 31: 207-214.
- (104) POWLES, T., S. A. CLARK y D. M. EASTY. "The inhibition by aspirine and indomethacine of osteolytic turnover and its possible application to human breast cancer". *Br. J. Cancer* 1973, 28: 316-323.
- (105) RAMON y CAJAL, S. "Textura del Sistema Nervioso del hombre y de los vertebrados" 1899, 1: 264-266.
- (106) RAMON, J. R., L. A. LASTRA y P. D. GARCIA DE JALON. En: V Reunión Nac. de la Asociación Española de Farmacólogos Tenerife 1980, 058, 177.
- (107) RANCE, M. J. "Animal and molecular pharmacology of mixed against antagonist analgesic drugs". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979, 7: 281S-286S.
- (108) RANDALL, L.O. y J. J. SELITTO. "A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue". *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1957, 111: 409-417.
- (109) RANKUMAR, V. y E. E. EL-FARAHANY. "Morphine treatment increases ^3H -Nimodipine binding sites in rat brain". in: " Ca^{++} -Antagonists: Pharmacology and Clinical Research". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988, 522: 207-209.
- (110) REYNOLDS, D. V. "Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation". *Science* 1969, 164: 444-445.
- (111) ROSENBAUM, J. S., N. H. G. HOLFORD y W. SADEE. "Opiate receptor binding-effect relationship: Sufentanil and ethorfine produce analgesia at the μ -site with low fractional receptor occupancy". *Brain Res.* 1984, 291: 317-324.
- (112) ROSS, D. H. S., C. LYNN y H. L. CARDENAS. "Neurochemical and behavioral mechanisms". K. Blume Ed. *Acad. Press, New York* 1977, 265.
- (113) SAMUELSSON, B., M. GOLDYNE, E. GRONSTROM, H. HAMBERG, S. HAMMARSTROM y C. MALMSTEM. "Prostaglandins and Thromboxanes". *Ann. Rev. Biochem.* 1978, 47: 997-1003.
- (114) SAYRE, L. M., A. E. TAKEMORI y P. S. PORTOGHESE. "Alkylation of opioid receptor subtypes by alpha-chloralaltraxamine produces concurrent irreversible agonistic and irreversible antagonistic activities". *J. Med. Chem.* 1983, 26: 503-506.
- (115) SCHAMAUSS, C. y T. L. YAKSH. "In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological Profiles suggesting a differential association of μ , δ , and K receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983, 228: 1-12.
- (116) SCHULTZ, R., E. FAASE, M. WUSTER y A. HERTZ. "Selective receptors for beta-endorphin on the rat vas deferens". *Life Sci.* 1979, 24: 843-850.
- (117) SIEGMUND, E., R. CADMUS y G. LU. "A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957, 95: 729-736.
- (118) SMITH, A. P. y H. H. LOH. "Heterogeneity of opiate receptor interaction". *Pharmacology* 1980, 20: 57-63.

- (119) SMITH, R. D., P.S. WOLF, J. R. REGAN y S. R. JOLLY. "The emergence of drugs which block calcium-entry". in: "Progress in Clinical Biochemistry and Medicine". Springer Verlag, Heidelberg, New York 1988.
- (120) SNYDER, S. H., S. R. CHULDERS y G. W. PASTERNAK. "Opiate receptors: A) Functional Heterogeneity demonstrated with an apparently irreversible naloxone derivative. B) Regulation by guanine nucleotides". IUPHAR, Paris 1978.
- (121) SPECTOR, N. H. "Old and new strategies in the conditioning of immune responses". in: Neuro-immune Interactions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1987, 496: 522-531.
- (122) SPRECHER, A. von, A. BECK, R. W. LANG, W. ANDERSON, M. A. BRAY y F. MARKI. "Novel leulotriene antagonists". in: Biology of the Leukotrienes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1988, 524: 438-441.
- (123) STARKE, K. "Presynaptic receptors". Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1982, 21: 7-30.
- (124) STERNBACH, R. A. El dolor crónico como entidad patológica". Triángulo (Rev. Sandoz de C. Médica) 1982: 27-32.
- (125) SZCZEKLIK, A. "Analgesics, Allergy and Asthma". Br. J. Clin. Pharmacol. 1980, 10: 401S.
- (126) TAKAGI, H. The nucleus reticularis paragigantocellularis as a site of analgesic action of morphine and enkephalin". TIPS 1980, 2: 182-184.
- (127) TAKEMORI, A. E., F. C. TULUNAY y YANO. Life Sci. 1975, 17: 21-28.
- (128) TAKEMORI, A. E. y PORTOGHESE. "Affinity labels for opioid receptors". Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1985, 25: 193-223.
- (129) TERMAN, G. W., Y. SHAVIT, J. V. LEWIS, J. T. CANNON y J. C. LIEBESKIND. "Intrinsic mechanism of pain inhibition: Activation by stress". Science 1984, 226: 1270-1277.
- (130) TURKER, R. K., M. ILHAN y Z. S. ERCEN. Eur. J. Pharmacol. 1979, 58: 99-100.
- (131) ULIBARRI, I., J. A. GARCIA SEVILLA y L. UGEDO. "Modulation of brain alpha-2-adrenoceptor and u-opioid receptor densities during morphine dependence and spontaneous withdrawal in rats". N. Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 1987, 336: 530-537.
- (132) VANE, J. R. "Prostaglandins as mediators of inflammation". En: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Raven Press, New York 1976, 2: 791-801.
- (133) VANE, J. R. "Prostacyclin: a Prostaglandin with therapeutic potential". Arch. Pharmacol. Toxicol. 1982, VIII: 51-82.
- (134) VANHOUTTE, P. M. y Z. S. KATUSIC. "Endothelium-derived contracting factor: endothelin and/or superoxide anion?". TIPS 1988, 9: 229-230.
- (135) VENTER, J. C. y C. M. FRASSER. "The structure of alpha and beta-adrenergic receptors". TIPS 1983, 4: 256-258.
- (136) VOEKEL, N. F., S. WORTHENS, J. T. REEVES y P. H. HENSON. "Non-immunological production of leucotrienes induced by platelet activating factor". Science 1982, 218: 286-290.

- (137) WALKER, J.R. y W. DAWSON. "Inhibition of rabbit PMN lipoxigenase activity by benoxaprofen". *J. Pharm. Pharmacol.* 1979, 31: 778-784.
- (138) WALSH, T. D. *Clin. Neuropharmacology* 1983, 6: 271-295.
- (139) WATKINS, L. R. y D. J. MAYER. "Organization of endogenous opiate and non-opiate pain control systems". *Science* 1982, 216: 1185-1192.
- (140) WEISS, C. B. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1974, 14: 343-354.
- (141) WHITTLE, B. J. R., G. A. HIGGS, K. E. EAKINS, S. MONCADA y J. R. VANE. "Selective inhibition in inflammation exadates of gastric mucosa". *Nature* 1980, 284: 271-274.
- (142) WINTER, C. A., E. A. RISLEY y G. W. NUSS. "Carragein induced edema in hidpaw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962, 111: 544-552.
- (143) YAKSH, T. L. y R. NOUEIHED. "The physiology and pharmacology of spinal opiates". *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985 25: 433-462.
- (144) ZANCHETTI, A. y A. MALLIANI. "Neural and psychological factors in coronary disease". *Acta Cardiol.* 20 (suppl) 1974, 69-93.
- (145) ZIEGLGANSBERGER, W., E. D. FRENCH, E. R. SIGGINS y E. R. BLOOM. *Science* 1979, 205: 415-417.
- (146) ZIEGLGANSBERGER, W. "An encephalinergetic gating system involved in nociception". En: *Neural Peptides and Neuronal Communicatin.* Raven Press, New York 1980: 425-434.