

# El dolor, los opioides, los anti-inflamatorios no esteroideos y los cannabinoides

Dr. Horacio Vanegas

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

e-mail: horaciovan@gmail.com

## RESUMEN

*Aquí exponemos un modelo que explica por qué, en el sistema nervioso central, los anti-inflamatorios no esteroideos, para ejercer su acción analgésica, deben interactuar con los opioides endógenos y los cannabinoides endógenos. La sustancia gris del acueducto de Silvio es una estructura clave del llamado “sistema descendente de control nociceptivo”. La activación de este sistema disminuye el flujo de mensajes nociceptivos hacia la corteza cerebral y, por lo tanto, el dolor. En la sustancia gris el ácido araquidónico es el elemento donde los opioides endógenos, los analgésicos opioides y los no-opioides (anti-inflamatorios no esteroideos) convergen para inducir analgesia. Las enzimas degradantes de los endocannabinoides son el punto donde estos y los analgésicos no-opioides convergen para inducir analgesia. Parece ventajoso el hecho de que los analgésicos que se compran libremente en la farmacia puedan aprovechar para su acción los mecanismos endógenos que todos nosotros poseemos.*

*Palabras clave: Anti-inflamatorios no esteroideos. Opioides. Cannabinoides. Sistema descendente de control nociceptivo. Analgesia.*

## SUMMARY

*Here we present a model that explains why, in the central nervous system, the nonsteroidal antiinflammatory drugs, in order to induce analgesia, must interact with the endogenous opioids and the endocannabinoids. The periaqueductal gray matter is a key structure in the so-called “descending pain control system”. Activation of this system diminishes the flow of nociceptive signals towards the cerebral cortex and, therefore, pain perception. In the periaqueductal gray matter, arachidonic acid is the*

*element where endogenous opioids, opioid analgesics and nonopioid analgesics converge to induce analgesia. The endocannabinoid metabolizing enzymes are the point at which endocannabinoids and nonsteroidal antiinflammatory drugs converge to induce analgesia. There seems to be some advantage in that the analgesics that can be bought over the counter can use for their action some endogenous mechanisms that we all possess.*

*Key words: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Opioids. Cannabinoids. Descending pain control system. Analgesia.*

El dolor es oficialmente definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por su nombre en inglés) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño”. Mi definición de bolsillo es: “dolor es lo que uno siente cuando algo le hace daño”. El dolor tiene un componente psicofísico, que permite evaluar la ubicación del daño, su extensión, su intensidad, etc., así como su carácter quemante, electrizante, opresivo, pulsátil, etc. El dolor tiene además un componente emocional negativo o aversivo: es una sensación desagradable que toda persona normal desea que se termine pronto. En todo el planeta, el dolor es la razón principal por la cual las personas acuden al médico.

El presente artículo tiene como objeto exponer un modelo según el cual los anti-inflamatorios no-esteroideos (AINEs), para ejercer su acción analgésica, deben interactuar en el sistema nervioso

central con los opioides endógenos y los cannabinoides endógenos. Este modelo es producto de muchos años de trabajo en nuestro laboratorio, y se apoya también en resultados de otros autores. Este material ha sido publicado en numerosos artículos primarios (p. Ej. Vazquez y col. (1), Escobar y col. (2)), así como en artículos de revisión (p. Ej. Vanegas (3), Vanegas y col. (4)).

Para que el daño de un tejido genere la sensación de dolor es necesario que el cerebro se entere de tal daño (Figura 1). Esto se logra gracias a que las células nerviosas sensitivas (aférentes primarios nociceptivos) que detectan el daño y que forman los nervios periféricos se conectan con las neuronas nociceptivas de la médula espinal o los núcleos sensitivos del tallo cerebral. Las neuronas nociceptivas de segundo orden envían entonces impulsos hacia las motoneuronas de los músculos flexores, lo cual genera reflejos musculares que hacen que el miembro afectado se retire automáticamente del agente que le causa daño. Con el fin de investigar los mecanismos del dolor y la analgesia, muchos abordajes experimentales invasivos, estudios morfológicos, experimentos farmacológicos, etc., deben ser hechos en animales de laboratorio, generalmente ratas o ratones. El experimentador puede aplicar al animal estímulos inocuos o dolorosos de magnitud calibrada, medir sus reflejos de retiramiento en situación control, y medirlos luego bajo una manipulación experimental. La intensidad de estos reflejos es un indicador de la sensibilidad del animal al dolor tanto en situación control como bajo el efecto de fármacos analgésicos, condicionamiento pavloviano, acción de agonistas o antagonistas sinápticos, etc.

Por otra parte, las neuronas nociceptivas de segundo orden envían impulsos ascendentes que alcanzan varias estructuras del encéfalo hasta llegar a la corteza cerebral, que es donde se genera la experiencia subjetiva del dolor. Las descargas de impulsos por parte de las neuronas nociceptivas de segundo orden constituyen así el mensaje que permite a la corteza cerebral detectar, interpretar y reaccionar ante el daño tisular. En el laboratorio, nosotros podemos introducir microelectrodos en la médula espinal de ratas o ratones a fin de registrar y cuantificar las descargas de las neuronas nociceptivas del asta dorsal cuando aplicamos estímulos inocuos o nocivos a alguna parte del cuerpo, tanto en situación control como experimental, y de esta manera, en lugar de medir los reflejos de retiramiento, estudiar los mecanismos del dolor, el efecto de los fármacos, etc.

Dentro del conjunto de grupos neuronales y vías nerviosas encargados del dolor, existen estructuras en el tallo cerebral, tales como la sustancia gris del acueducto de Silvio (SGAS) y la región rostroventromedial (RVM) del bulbo raquídeo, que son componentes muy importantes del llamado “sistema descendente de control nociceptivo” (SDCN, Figura 1). Las neuronas de la SGAS proyectan sus axones hasta la RVM, y las neuronas llamadas “células-off” de la RVM envían sus axones hasta la médula espinal e inhiben allí la transmisión de impulsos desde las neuronas medulares hacia el cerebro; en otras palabras, las células-off cierran la llamada “compuerta del dolor”. De esta manera, mecanismos típicamente “cerebrales”, como la cognición, la atención, las emociones, las expectativas, etc. pueden regular el ascenso de impulsos dolorosos desde la médula hacia el cerebro y, por consiguiente, el dolor. Para esto, el SDCN está bajo la influencia de nuestros opioides y cannabinoides endógenos.

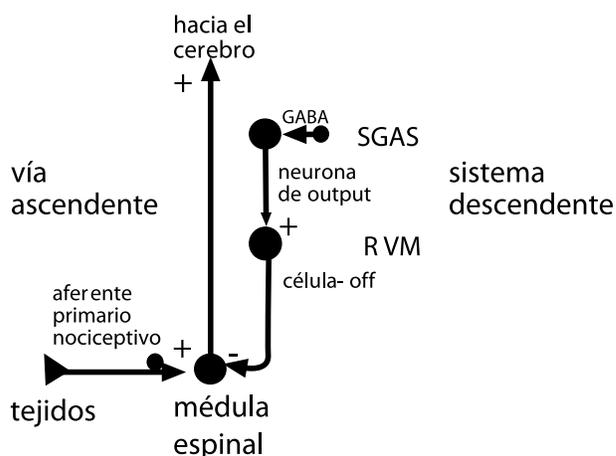


Figura 1. Esquema de la vía ascendente y la vía descendente del sistema nociceptivo. Los signos positivos (+) indican excitación sináptica, y los negativos (-) indican inhibición sináptica.

En efecto, el SDCN es uno de los sitios donde actúan los opioides endógenos (endorfinas y encefalinas) y exógenos (la morfina, sus congéneres, etc.). Nosotros encontramos que, cuando los opioides, endógenos o administrados, actúan sobre la SGAS, se activan las células-off de la RVM, y así se inhibe la transmisión de impulsos dolorosos en la médula espinal y, por tanto, el dolor. Más tarde descubrimos que también

los llamados “analgésicos anti-inflamatorios no-esteroides” o AINEs (aspirina, dipirona, ketorolac, etc.), al actuar sobre la SGAS activan a las células-*off* de la RVM y así disminuyen el dolor. Este es, por lo tanto, uno de los mecanismos de acción de los analgésicos tanto opioides como no-opioides. Lo más interesante es que el efecto analgésico de los no-opioides en la SGAS disminuye si uno bloquea con naloxona los receptores neuronales a opioides. En vista de que los analgésicos no-opioides no actúan sobre los receptores a opioides, el efecto de la naloxona demuestra que los analgésicos no-opioides están actuando en la SGAS por medio de los opioides endógenos.

Además de los opioides endógenos, nuestras neuronas producen otros analgésicos, los cuales, por actuar en forma parecida a los componentes de la marijuana (*Cannabis sativa*), se llaman endocannabinoides. Los cannabinoides, tanto endógenos como exógenos, inducen analgesia cuando actúan sobre su receptor tipo CB1 en la SGAS. Y nosotros demostramos recientemente que, al igual que con los receptores a opioides, si uno bloquea los receptores CB1 disminuye el efecto analgésico de la dipirona en la SGAS, lo cual indica que también los endocannabinoides contribuyen con el efecto analgésico de los no-opioides.

¿Cómo podría explicarse entonces la interacción en la SGAS de los AINEs, que son inhibidores de las ciclooxigenasas (COXs), con los opioides endógenos y los endocannabinoides, cuyos receptores no son activados por los AINEs? Muchos hallazgos previos, tanto nuestros como de otros, nos han llevado a proponer el siguiente modelo de interacción (Figura 2): En la SGAS hay neuronas de *output* cuyos impulsos hacen que se activen las células-*off* de la RVM y de esa manera se induzca analgesia. Las neuronas de *output* de la SGAS están continuamente inhibidas por neuronas GABAérgicas locales, lo cual garantiza que nuestra sensibilidad al dolor no esté constantemente disminuida. Si disminuye la inhibición GABAérgica en la SGAS, aumentará la actividad de las neuronas de *output* y se producirá analgesia.

Los opioides endógenos o exógenos, al activar los receptores- $\mu$ , aumentan la concentración de ácido araquidónico (AA) en las neuronas GABAérgicas; el AA es a su vez transformado por la 12-lipoxigenasa en compuestos que disminuyen la liberación de GABA, aumentando así la actividad de las neuronas de *output*. Por su parte, los analgésicos no-opioides inhiben a las COXs que normalmente transforman al

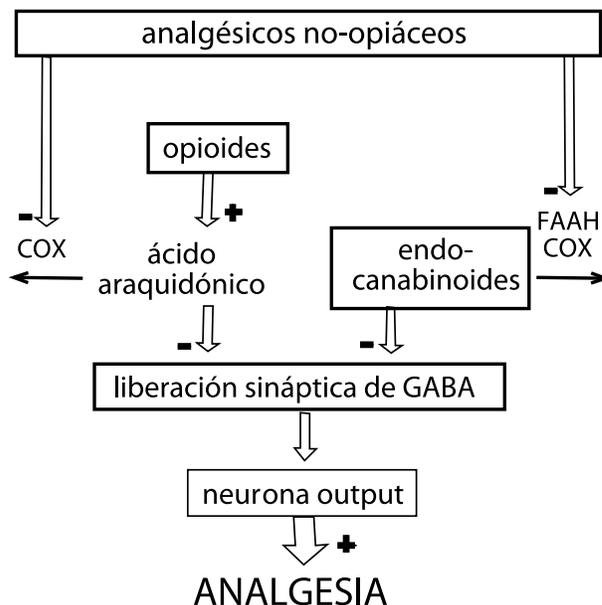


Figura 2. Diagrama de las relaciones de los opioides, los endocannabinoides y los analgésicos no-opiáceos con las neuronas de la SGAS. Los signos positivos (+) indican excitación sináptica, y los negativos (-) indican inhibición sináptica.

AA en prostaglandinas y tromboxanos. Al inhibir a las COXs se ahorra por lo tanto AA, que es entonces procesado por la 12-lipoxigenasa con la consiguiente disminución de la liberación de GABA. El AA es por tanto el elemento donde los analgésicos opioides y los no-opioides convergen en la SGAS para inducir analgesia.

Por su parte, los endocannabinoides normalmente inhiben la liberación de GABA, pero son constantemente metabolizados por la *fatty acid amide hydrolase* (FAAH) y las COXs. Los AINEs inhiben no solamente a las COXs sino también a la FAAH; cuando son administrados estos analgésicos, se ahorran por lo tanto endocannabinoides, y esto por lo tanto disminuye más aún la liberación de GABA. La FAAH y las COXs son entonces el punto donde convergen los endocannabinoides y los analgésicos no-opioides en la SGAS para inducir analgesia.

Obviamente, la acción de los opioides, de los cannabinoides y de los analgésicos no-opioides en la SGAS hace al final que las neuronas de *output* sean liberadas de la inhibición GABAérgica, estas disparan entonces la inhibición descendente que disminuye la transmisión de impulsos dolorosos

en la médula espinal, y de esta manera disminuyen el dolor. Además, es una gran ventaja el hecho de que los analgésicos que se compran libremente en la farmacia puedan aprovechar para su acción los mecanismos endógenos que todos nosotros poseemos. Los AINEs son los analgésicos más comunes, más baratos y más fáciles de adquirir. Las relaciones que sus mecanismos de acción tienen con sistemas analgésicos endógenos, descubiertas en nuestro laboratorio, pueden dar lugar al desarrollo de nuevos medicamentos que, al involucrar varios mecanismos, logren actuar con mayor efectividad, menores dosis, menos efectos secundarios y menor costo.

## REFERENCIAS

1. Vazquez E, Escobar W, Ramirez K, Vanegas H. A non-opioid analgesic acts upon the PAG-RVM axis to reverse inflammatory hyperalgesia. *Eur J Neurosci*. 2007;25:471-479.
2. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain*. 2011; doi:10.1002/j.1532-2149.2011.00057.x.
3. Vanegas H. Descending control of pain during persistent peripheral damage. *Rev Analg*. 2007;9:55-70.
4. Vanegas H, Vazquez E, Tortorici V. NSAIDs, opioids, cannabinoids and the control of pain by the central nervous system. *Pharmaceuticals*. 2010;3:1335-1347.

---

## PERLA DE OBSERVACIÓN CLÍNICA

Gac Méd Caracas 2013;121(3):244-251

# Síndrome de Bonnet-Wyburn-Mason: dos polos de un espectro...

Dr. Rafael Muci-Mendoza<sup>1</sup>

e-mail: rafael@muci.com

## RESUMEN

*Se comunican los casos de dos pacientes con síndrome de Bonnet, Wyburn-Mason en quienes existía un aneurisma cirsoide de la retina de diferente grado de desarrollo. En uno, el cuadro oftalmoscópico era obvio; en tanto que en el otro la manifestación fundamental era una tortuosidad vascular acentuada y en quien solo la angiografía fluoresceínica*

*del fondo ocular mostró sutiles cambios compatibles con una malformación arteriovenosa localizada. Otro elemento inusual en el comportamiento de este tipo de malformaciones fue la asociación a una coartación de la aorta torácica y múltiples anomalías esqueléticas sencillas, así como la obstrucción de un segmento muy desarrollado de la malformación arteriovenosa con infarto hemorrágico*

<sup>1</sup>Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina. Médico internista. Neurooftalmólogo clínico. Unidad de Neurooftalmología del Hospital Vargas de Caracas. Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B. Escuela de Medicina

José María Varga. Universidad Central de Venezuela. Academia Nacional de Medicina. Perla de Observación Clínica, jueves 14 de marzo de 2013