



CENTRO ASTURIANO DE MADRID

## Separata de la *Revista Asturias*

Nº 141 Madrid, 4 de marzo de 2015

Edita e imprime: CENTRO ASTURIANO DE MADRID ©

ISSN 2254-7614 (versión impresa) ISSN 2255-1786 (versión electrónica)

D.L. M-5971-1986 (Separata)



### LA QUÍMICA Y EL DOLOR *Conferencia de Doña Pilar Goya Laza* 9 de octubre de 2014

#### DESARROLLO DEL ACTO

En una tarde lluviosa propia de la estación otoñal se celebró este acto que contó, a pesar de coincidir con la celebración de un partido de fútbol de la Selección Nacional de España, con una nutrida asistencia de público. Abrió el acto D. Valentín Martínez-Otero, Presidente del Centro Asturiano de Madrid, quien tras salutación cordial a los numerosos asistentes dio la bienvenida y agradeció su presencia en nuestro Centro a D<sup>a</sup>. Pilar Goya, Doctora en Ciencias Químicas y Profesora de Investigación del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. A continuación cedió la palabra a D. José Álvarez Alba, ex Directivo de nuestra casa, e igualmente Doctor en Químicas, al igual que amigo y compañero de D<sup>a</sup> Pilar, que procedió a la presentación de la conferenciante.

El presentador expuso de forma cariñosa y admirativa el currículum profesional de la Dra. Goya con repaso por toda su actividad profesional desde los tiempos universitarios de ambos y que la ha llevado a figurar en un lugar destacadísimo en el campo de la química española. Destacó su actividad investigadora que se encuadra en la química médica, en el diseño y síntesis de nuevos fármacos, según reflejan sus numerosas publicaciones científicas, incluyendo capítulos de libros y patentes internacionales, y la dirección de tesis doctorales. También señaló que su labor investigadora la complementa con actividades de política científica, sobre todo en el campo internacional, siendo la representante española en diversos programas de la Unión Europea y en distintos comités científicos europeos y evaluadora en distintos comités nacionales e internacionales. Además puso de manifiesto que en el ámbito nacional ocupa cargos importantes en sociedades científicas y que fuera de su actividad científica es Vicepresidenta primera de la ONG "Save the Children". Acabó la presentación destacando la vinculación de la conferenciante con Asturias ya que pasa sus vacaciones estivales en el concejo de Llanes desde hace más de treinta años, con su esposo, D. Alfredo Pérez Rubalcaba, presente en el acto, al que asistieron también varios Catedráticos de Química de la UCM, así como Investigadores del CSIC.

A continuación, la Dra. Goya inició su conferencia en la que habló del dolor y de su relación con la química especialmente en la utilidad de la misma para preparar nuevos analgésicos. Tras una breve historia de cómo se ha percibido y tratado el dolor a lo largo de los siglos, abordó en qué consiste el mismo,

insistiendo en que se trata de un fenómeno multidimensional. Comentó los distintos tipos de dolor que existen y la manera de tratarlos. Analizó los analgésicos más utilizados (AINE y opioides) haciendo un breve recorrido de sus descubrimientos. Habló brevemente de las futuras terapias para paliar el dolor, entre otras, las relacionadas con la farmacogenética así como la terapia génica. Asimismo, ofreció una panorámica general de cómo, en la actualidad, se diseñan y descubren nuevos medicamentos. Finalmente, destacó la importancia que han tenido y tienen los productos naturales como fuentes de nuevos fármacos ilustrándolo con algunos ejemplos. La conferenciante recibió muchos aplausos.

Tras un breve coloquio finalizó el acto con unas breves palabras de D. Valentín agradeciendo la presencia de la Dra. Goya y a continuación se pasó a degustar un aperitivo, durante el que la conferenciante recibió numerosas felicitaciones y los asistentes pudieron departir animadamente.



*Imagen del público asistente*

## **PALABRAS DE DOÑA PILAR GOYA LAZA**

*Doctora en Ciencias Químicas y Profesora de Investigación del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas*

---

### *El Dolor y la Química*

Voy a hablarles del dolor, empezaré con una breve historia del mismo y luego intentaré explicarles en qué consiste. A continuación abordaremos la manera de luchar contra él, principalmente mediante fármacos, los analgésicos. A lo largo de toda la intervención, procuraré resaltar el papel que juega la química en su percepción, pero especialmente en su solución.

#### *Historia del dolor*

El dolor ha acompañado al hombre desde el inicio de su existencia, es una sensación compleja cuya importancia no se debe sólo a que es desagradable, sino también a los componentes afectivos que la acompañan: miedo, tristeza, depresión.

Vamos a mirar hacia atrás, al principio de la historia no escrita de la humanidad. El dolor es difícil de comprender y de aceptar y el ser humano ha luchado contra él desde tiempos prehistóricos, tanto con rituales mágicos, que intentaban expulsar los malos espíritus, como aplicando remedios, más o menos eficaces, para calmar el dolor.

De estos antiguos remedios ha quedado constancia ya desde el paleolítico, entonces en representaciones gráficas que reproducían las plantas y métodos utilizados y, más tarde, en los primeros testimonios escritos que describían los principales usos de algunas plantas para mitigar el dolor.

Además en culturas primitivas también se han hallado indicios de intervenciones más agresivas, como la trepanación (apertura de orificios en el cráneo). En los restos arqueológicos del antiguo Egipto se han encontrado gravados reflejando esta actividad y también instrumentos adecuados para su realización. Parte de esta práctica tenía bases mágicas, un intento de permitir la salida de los malos espíritus, pero algunas veces podía tener una cierta utilidad al reducir la presión intracraneal.

En la cultura grecorromana se luchaba contra el dolor, y aunque lo consideraban como un castigo de los dioses, el uso del opio y sus preparados era muy común. Naturalmente el “tratamiento” del dolor también incorporaba ritos mágicos, como dormir en el templo de Esculapio, de dudosa utilidad real. Posiblemente estos ritos tenían un efecto placebo muy importante, por lo que el paciente podía percibir algún tipo de mejoría, aunque sólo fuera temporal.

En cualquier caso, y tal como sucede ahora, los tratamientos de aplicación local u oral de origen vegetal han sido los de mayor interés. Respecto a la eficacia de estos antiguos remedios baste recordar que en la actualidad los grupos de fármacos más utilizados se inspiran, en mayor o menor medida, en los antiguos remedios:

- los opioides (morfina y derivados) son los analgésicos más potentes y derivan del opio, utilizado desde hace siglos
- los analgésicos antiinflamatorios (aspirina y similares) basados en el uso de cocimientos de corteza de sauce que contiene salicina, y
- los anestésicos locales que remedan algunas de las acciones de la coca utilizada por los incas.

Vamos a avanzar unos cuantos siglos en la historia porque a partir del siglo XVI, comienza un importante cambio de actitud, el tratamiento del dolor que había sido muy restringido se va haciendo más común. El médico y alquimista suizo Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus Von Hohenheim (1493-1541), conocido como Paracelso introdujo el uso del láudano que es una tintura (solución alcohólica) que incorpora diferentes sustancias, entre ellas opio y que se utilizaba, entre otras cosas, para tratar el dolor y para mitigar toses rebeldes.

En los inicios del siglo XVII, Descartes (1596-1650) realizó otra aportación de gran importancia, sugirió que los nervios eran largos tubos que comunicaban la piel con el cerebro. Es bien conocida la clásica lámina de su “Tratado del Hombre” en la que se representa a un niño que se quema el pie y como este estímulo se transmite hacia el sistema nervioso central (SNC).

Durante el siglo XIX tienen lugar algunos sucesos realmente interesantes en la historia del dolor. En primer lugar, en 1805, un joven farmacéutico alemán Friedrich Sertürner, consigue aislar del opio un alcaloide de sabor amargo y

elevada eficacia analgésica al que se bautiza como morfina en honor del dios griego de los ensueños, Morfeo.

Otro de los acontecimientos que destacan durante el siglo XIX por su trascendencia en el curso de la historia del tratamiento del dolor es la introducción de la jeringuilla hipodérmica. En 1853 Charles Gabriel Pravaz y Alexander Wood desarrollan un jeringuilla con aguja fina capaz de atravesar con facilidad la piel. Ya existían algunas herramientas que trataban de permitir el acceso de líquidos al interior de los vasos pero ninguno era tan eficaz como el que se introdujo en ese momento.

Uno de los primeros usos de este nuevo instrumento fue precisamente la administración parenteral de morfina. A pesar de que la morfina se aisló en 1805, no es hasta este momento cuando el uso de la morfina empieza a desbancar al opio. La morfina, administrada por vía parenteral (inyectada) es mucho más eficaz que el opio en el control del dolor y poco a poco lo sustituyó; en la actualidad prácticamente no se utilizan los preparados de opio con fines terapéuticos.

En 1884, Carl Koller, amigo de Sigmund Freud, realiza la primera intervención de cataratas a un paciente bajo el efecto de la cocaína, que había sido aislada de las hojas de *erythroxylum coca* en 1859. Rápidamente se va generalizando el uso de este nuevo fármaco primero en intervenciones oculares después en otras mucosas y después, casi simultáneamente para bloqueo de troncos nerviosos. Podemos decir que ha nacido oficialmente la anestesia local. En 1897 se sintetiza la aspirina, descubrimiento sobre el que volveremos mas adelante.

Es desde mediados del siglo XX cuando los avances en los conocimientos de fisiología y bioquímica nos han permitido empezar a conocer mejor los mecanismos moleculares que originan las señales nerviosas que percibiremos como dolor y la forma en que estos estímulos alcanzan la consciencia, lo que ha abierto las nuevas posibilidades para abordar el tratamiento del dolor.

En 1953, el Dr. John Bonica, profesor de la Universidad de Washington y Jefe del Departamento de Anestesiología, publicó su libro titulado Manejo del Dolor. Los algólogos consideran a este médico "el padre de las clínicas del dolor", quien fuera el fundador también de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. En 1974 se celebró el Primer Symposium Internacional sobre el Dolor. Finalmente, fundamentalmente durante la segunda mitad del

siglo XX, es cuando se sintetizan y comercializan la mayor parte de los analgésicos que se utilizan en la actualidad.

### *¿Qué es el dolor y cómo se transmite?*

La percepción de dolor es una experiencia común a la mayoría de los seres humanos y, sin embargo, resulta muy difícil de definir y es imposible de explicar a alguien que no lo haya sentido alguna vez. La definición oficial de dolor según la Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP) es relativamente compleja: «Es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño» y, si la suponemos dirigida a alguien sin experiencia del dolor, está claro que no es fácil que esta definición sea útil para entender que siente la persona que padece dolor. Por otra parte, el dolor es la principal causa de consulta médica aunque en algunos casos no es posible establecer una relación causa-efecto entre las lesiones o alteraciones que pueden identificarse y el dolor que un paciente refiere. Teniendo en cuenta esto y considerando el derecho al tratamiento cuando aparece dolor, con independencia de la posibilidad de establecer claramente su causa, se ha aceptado una nueva, curiosa y pragmática definición de dolor: “dolor es todo aquello que un paciente dice que le duele”.

El dolor es generalmente algo más que la percepción de un estímulo nocivo y la respuesta que desencadena, en el ser humano el concepto de dolor difícilmente se separa de la idea de sufrimiento, con los componentes emocionales que ello conlleva. Ahora bien, sentimos dolor porque es un mecanismo que se ha desarrollado a lo largo de la evolución para protegernos, para nuestra seguridad y supervivencia. Además, el dolor es una sensación con un carácter alarmante para atraer inmediatamente la atención, provocar respuestas de evitación lo más rápidamente posible y facilitar el recuerdo de las situaciones que lo provocan de modo que se aprenda a evitarlas.

### *¿Cómo se perciben y transmiten los estímulos dolorosos?*

La percepción del dolor depende de la estimulación de distintas áreas del Sistema Nervioso Central, SNC. Esta estimulación se produce cuando se activan unas vías nerviosas específicas que habitualmente están en estado de reposo. Los estímulos capaces de provocar la activación de estas vías son los que denominamos estímulos nocivos, es decir, estímulos que pueden causar lesiones en los tejidos. La finalidad fisiológica de este tipo de transmisión

nerviosa, como ya se ha anticipado, es proteger al organismo, bien defendiéndolo para evitar daños tisulares externos (quemaduras, golpes..), bien alertando del mal funcionamiento de algún órgano o aparato (enfermedades).

Para la percepción de los estímulos nocivos el organismo dispone de terminaciones nerviosas específicas, localizadas fuera del Sistema Nervioso Central, denominadas nociceptores, capaces de activarse selectivamente ante diferentes tipos de agentes como temperatura (frío o calor extremos), presión, distensión o estímulos químicos.

Ya en el punto en que se origina el dolor pueden producirse respuestas que originan la liberación de sustancias que intentarán resolver la posible lesión, pero que, además, pueden incrementar la percepción de la intensidad del estímulo doloroso. Estas sustancias constituyen lo que llamamos sopa inflamatoria que liberan diferentes células que se congregan en el entorno lesionado: **prostaglandinas, serotonina, bradiquinina, histamina...** en definitiva, sustancias químicas.

Cuando el estímulo alcanza el asta dorsal se produce el primer relevo neuronal. Estas neuronas están en las láminas más superficiales del asta dorsal, que es un punto anatómico muy interesante porque aquí se producen importantes modulaciones del estímulo doloroso antes de que este alcance estructuras superiores del Sistema Nervioso Central y llegue a percibirse la sensación dolorosa. La modulación central del dolor implica estructuras, como el tálamo o la sustancia gris periacueductal, que intervienen en su complejo trayecto hasta que la sensación se hace consciente y la percibimos, cargada de todos sus componentes afectivos y condicionada incluso por usos sociales.

Los últimos eslabones de esta transmisión, como ya se ha dicho, son peor conocidos, y estas conexiones darán a cada tipo de dolor sus características específicas y permitirán la discriminación de intensidad y localización. En las estructuras encefálicas también se incorporará al dolor el componente emocional que habitualmente lo acompaña que añade a la sensación objetiva de dolor matices de sufrimiento en los que influye no solo la fisiopatología sino también componentes psicosociales que modifican la respuesta, y posiblemente la percepción del dolor.

En cualquier caso la percepción del dolor se va modulando de forma tan compleja que es casi imposible asegurar que dos sujetos diferentes

experimenten idéntica sensación en respuesta a un mismo tipo de estímulo nocivo. Incluso un mismo individuo percibe de manera diferente el dolor en distintos momentos y circunstancias.

### *Tipos de dolor*

La clasificación de los tipos de dolor puede ser bastante compleja y realizarse en función de distintas características como su causa o etiología, su localización su duración etc. La clasificación más habitualmente utilizada agrupa los tipos de dolor en tres categorías:

- Dolor nociceptivo o somático: es el originado fundamentalmente por estímulos externos agudos claramente conocidos como una herida o un golpe, o por lesiones agudas en tejidos u órganos internos; es de duración limitada al tiempo que dure la estimulación y debe ceder cuando se retira el estímulo nocivo.
- Dolor inflamatorio: este tipo de dolor esta relacionado con lesiones tisulares, puede ser secundario a una lesión que puede ser causada por un estímulo nocivo y cuando el estímulo nocivo es de suficiente duración o intensidad para dañar los tejidos, el dolor no cesará al retirar el estímulo. También puede desarrollarse por diferentes patologías tales como infecciones u otros procesos que provoquen inflamación (alteraciones autoinmunes, neoplasias... etc)
- Dolor neuropático: es el tipo de dolor más complejo, peor conocido y, con diferencia, el más difícil de tratar. Su origen está en alteraciones que se encuentran dentro de las vías de transmisión del dolor o en los propios centros de percepción del dolor; con mucha frecuencia no se conoce su desencadenante e incluso puede ser difícil o imposible, con los medios disponibles, determinar el punto exacto donde se encuentra la alteración que lo genera. En algún punto de la vía de transmisión del dolor antes descrita, comienzan a emitirse señales que se perciben como dolor.

En la práctica los tres tipos de dolor pueden ser componentes del dolor que un paciente percibe y que se presentan de forma simultánea y no siempre es fácil separarlos. Una lesión por un estímulo externo puede desencadenar un proceso inflamatorio cuyos efectos se superponen al dolor ocasionado por el

estímulo nocivo. Si esto se prolonga se pueden alterar funciones neuronales en el sistema nervioso central y añadir a lo anterior componentes neuropáticos. Si se llega a este punto, el dolor es mucho más difícil de tratar y puede continuar incluso cuando la lesión que lo inició haya cesado.

Hay otras clasificaciones atendiendo a diferentes criterios como la etiología o causa del dolor (postraumático, postquirúrgico), la duración del dolor (agudo o crónico), las características descriptivas del dolor (quemante, compresivo), su localización (dolor lumbar, dolor visceral, dolor óseo) o su intensidad (leve, moderad, severo), etc.

En resumen las posibles clasificaciones son muchas, pero hay quien divide el dolor en dos:

- El bueno, que protege al organismo, bien defendiéndolo para evitar daños externos (quemaduras, golpes..), bien alertando del mal funcionamiento de algún órgano o aparato (enfermedades).
- Y el malo, en el que están dañados los mecanismos de transmisión del dolor y que ya nos sirve de poco.

### *Tratamiento del dolor*

Hay diferentes aproximaciones para luchar contra el dolor, como pueden ser las terapias físicas o intervencionistas pero, en esta conferencia, me voy a referir exclusivamente al tratamiento con fármacos, que son en definitiva, compuestos químicos. Es la opción más habitual y en la mayoría de los casos puede eliminar, o, al menos, reducir lo suficiente el dolor para permitir que la calidad de vida sea satisfactoria.

Dejando a un lado los anestésicos pasaré a comentarles los medicamentos más comúnmente utilizados como analgésicos que curiosamente derivan de los remedios tradicionales ya comentados, los AINE, (**Anti Inflamatorios No Esteroides**), relacionados con la corteza del sauce y los opioides, derivados de, o inspirados en la morfina.

Son muy diferentes en cuanto a su mecanismo de acción: los AINE actúan inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas, compuestos endógenos mediadores del dolor, mientras que los opioides ejercen su acción interaccionando con los receptores opioides. También son distintos en cuanto a sus efectos e indicaciones: Los AINE tienen efecto anti-inflamatorio, como

su nombre indica, y se prescriben para dolores de leves a moderados mientras que los opioides prácticamente no son anti-inflamatorios y están indicados en dolores de moderados a severos.

Como ya se ha comentado, ambas series, AINE y opioides, derivan de compuestos naturales que se aislaron en el siglo XIX y están relacionados los primeros con la aspirina y los segundos con la morfina por lo que vamos a ver, en primer lugar, una breve historia de los mismos.

La historia de la aspirina, probablemente el medicamento más utilizado de todos los tiempos, ilustra bien como el descubrimiento de un fármaco, se debe al trabajo e intuición de varios investigadores siendo, a su vez, un buen ejemplo de cómo el ser humano, es capaz de modificar la estructura química de un producto de origen natural para mejorarla y reducir sus efectos secundarios.

La historia comienza hace más de 3.000 años ya que tanto los asirios como los egipcios conocían las propiedades analgésicas de la infusión de hojas de sauce para aliviar los dolores de espalda. Hipócrates recomendaba masticar hojas de sauce para el dolor, la fiebre y los partos. El principio activo de la corteza del sauce (*Salix Alba L*) que se encuentra también en otros árboles y arbustos, como los del género *Populus* o la *Spirea Ulmaria M.*, es la salicina.

El primer científico que aisló de la *spirea* la salicina en 1826 fue el italiano L. Brignatelli, y unos años después el químico francés Cahours oxidó la salicina a ácido salicílico. En 1859, el químico alemán H. Kolbe describió un procedimiento industrial para la preparación del mismo, a partir del alquitrán de la hulla por lo que ya no había que depender de los árboles para preparar el producto activo. Así pues, se empezaron a administrar salicilatos para tratar dolores pero presentaban problemas, eran mal tolerados y producían irritación del tracto gástrico.

La acetilación del ácido salicílico, para dar el ácido acetilsalicílico, aspirina, se le ha atribuido tradicionalmente al químico alemán Félix Hoffmann, de la empresa Bayer quién estaba familiarizado con los problemas que causaba el salicílico que consumía su padre que padecía de artritis. Ahora bien, en el descubrimiento de la aspirina, como medicamento jugaron un papel importante otros científicos, como Arthur Eichengrün, a veces olvidado, o Heinrich Dreser, ambos de la empresa Bayer, así como los químicos Gerhardt y Kraut que habían preparado acetilsalicílico con anterioridad. Todo esto pone

de manifiesto que no se puede atribuir el descubrimiento de un medicamento a un único científico y como suele ocurrir es el resultado del esfuerzo coordinado de químicos, farmacólogos y médicos.

La empresa Bayer dio el nombre de aspirina, **a** de acetilo y **spir** de la planta de la que se aisló la salicina (*Spirea Ulmaria*). La aspirina se convirtió en uno de los medicamentos más utilizados por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, al principio, y posteriormente como antiagregante plaquetario. El mecanismo de acción como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas fue elucidado muchos años después por Sir John Vane quien recibió el Premio Nobel de Medicina en 1982.

Entre los AINE más o menos inspirados en la aspirina están los ácidos propiónicos, como el ibuprofeno, los acéticos, como la indometacina, los oxicanos como el piroxicam y los más recientes coxibs, inhibidores selectivos de la COX2, como el etoricoxib.

Como ya he comentado, la capacidad del opio para aliviar el dolor e inducir sueño es conocida desde la antigüedad, y ya Dioscorides, en el primer siglo AD, describió el proceso de incisión de la cápsula de la amapola, *papaver somniferum*, para extraer el opio. Los componentes activos del mismo son compuestos nitrogenados, de los que el más abundante es la morfina. Alrededor del 25% de la masa cruda del opio la constituyen los alcaloides. Hay más de veinte alcaloides en el opio, siendo los cinco más abundantes la morfina, codeína, tebaína, noscapina y papaverina. Solo dos de éstos, la morfina y la codeína son opioides y tienen por tanto la capacidad de reducir, mitigar el dolor (en otras palabras son analgésicos o antinociceptivos).

La simplificación y modificación de la morfina es un buen ejemplo de cómo el químico ha modificado un producto natural para conseguir compuestos sintéticos con propiedades terapéuticas, fundamentalmente analgésicos y antitusivos.

Desde un punto de vista químico, la estructura de la morfina la componen cinco anillos, que pueden irse eliminando: así pues, quitando un primer anillo se obtienen los morfinaños, como el dextrometorfano que se utiliza como antitusivo. Quitando dos anillos se originan los benzomorfanos, entre los que se puede mencionar la pentazocina que es algo menos potente que la morfina pero también produce menos depresión respiratoria. Finalmente, cuando ya solo quedan dos anillos de la estructura original de la morfina (el fenilo y el de

piperidina) se obtienen las denominadas fenilpiperidinas, entre las que se pueden mencionar la meperidina, estructuralmente relacionada con la metadona o la loperamida que se utiliza como antidiarréico.

Un paso importante en el tratamiento del dolor lo dio Paul Janssen en los años 60, ya que decidió introducir un segundo nitrógeno en la molécula entre el anillo de fenilo y el de piperidina, dando lugar al fentanilo que resultó ser uno de los analgésicos más potentes, siendo entre 50 y 100 veces más activo que la morfina. Además, el fentanilo empieza a hacer efecto mucho más rápidamente que la morfina y así su duración de acción es solo la mitad o un tercio de la de ésta. Esto es una ventaja, ya que se puede usar para producir anestesia. El fentanilo, a su vez, ha sido objeto de modificaciones estructurales que han dado lugar a otros fármacos comercializados, como el remifentanilo, sufentanilo, etc.

Por lo que hemos visto hasta ahora podría parecer que hay suficientes analgésicos en el mercado y que no es necesario continuar con su investigación. Pero esto no es así, por una parte, no están bien resueltos todos los tipos de dolores, por ejemplo el neuropático, o el dolor crónico, pero, además está el problema de los efectos secundarios.

En el caso de los AINE son principalmente trastornos gastrointestinales que se pueden paliar con el uso de protectores gástricos, por lo que los AINE son buenos fármacos para tratar el dolor, la inflamación y la fiebre. En cuanto a efectos secundarios de los opiodes hay que señalar como más frecuentes: la náusea, la constipación, y la somnolencia, estos efectos pueden no parecer graves pero en ocasiones son tan persistentes y tan intensos que incluso obligan a suspender el tratamiento. Menos frecuentes pero más graves son la depresión respiratoria y la tolerancia y la dependencia.

Así que continúa la búsqueda de opciones más seguras y mejor toleradas para tratar el dolor que se pueden agrupar en tres grandes líneas:

- desarrollo de nuevas moléculas y búsqueda de dianas alternativas
- farmacogenética
- terapia génica

Yo solo me voy a referir a la primera de ellas que es la más relacionada con la química.

Pero antes intentaré explicarles a qué denominamos una diana terapéutica.

En términos generales, cuando uno quiere diseñar un nuevo fármaco lo que hay que hacer es identificar un proceso fisiológico o patológico que queremos inhibir, potenciar o modular, en el que está involucrado alguna macromolécula, proteína o enzima sobre la que actuar y buscar un fármaco, un compuesto químico, capaz de interactuar con esa determinada diana biológica. Esto a veces se explica con el símil de la llave y la cerradura, siendo las cerraduras las dianas y los fármacos las llaves capaces de abrir o cerrar dichas cerraduras.

Para que se entienda con un ejemplo, en las infecciones el ser humano es invadido o atacado por algún agente externo, un virus o una bacteria, entonces lo que debemos hacer es identificar algún proceso vital para el mismo y suprimirlo, por ejemplo inhibiendo una enzima clave para su desarrollo. Ahora bien, también puede haber enfermedades endógenas, y el razonamiento es similar. Así por ejemplo, en la depresión se sabe que están reducidos los niveles de los neurotransmisores y el tratamiento se centra en intentar aumentar estos niveles para llevarlos a la normalidad, para ello se puede impedir su degradación y de este modo, “duran” más, están activos más tiempo y se corrige el déficit que causa la enfermedad.

En el caso del dolor, la diana principal de los AINE, es una enzima, la ciclooxigenasa, COX que participa en la síntesis de las prostaglandinas, que son mediadores importantes en el dolor y la inflamación. Existen dos isoformas la COX1 y la COX2, la primera es la constitutiva y la COX2 es la inducible, que aumenta en la inflamación; de ahí que la inhibición selectiva de esta sea una buena estrategia terapéutica.

La diana de los opioides es un tipo particular de receptores acoplados a proteína G denominados receptores opioides cuya activación es responsable del control fisiológico del dolor, y sobre los que actúan tanto la morfina y sus derivados como los ligandos endógenos, las endorfinas. En 2012 se publicaron en la revista Nature las estructuras cristalinas de los tres tipos de receptores que existen, mu, delta y kappa.

En cuanto a cómo obtener nuevas moléculas, y nuevas dianas, hay diferentes técnicas y herramientas entre otras, las derivadas de la bioinformática, la

genómica, las técnicas computacionales, lo que a veces se ha denominado diseño de fármacos asistido por ordenador, el cribado molecular de alto rendimiento (High Throughput Screening ,HTS), el “screening virtual”, el diseño de análogos, etc.

El proceso de descubrir nuevos fármacos es complejo, requiere de la conjunción de muchas disciplinas científicas, entre otras, la química, la biología, la farmacología, la medicina, etc. De manera simplificada, las etapas que hay que cubrir para obtener un nuevo medicamento son: una primera fase preclínica, en la que se hace el diseño, síntesis y caracterización de la molécula, así como los ensayos biológicos para comprobar su actividad. En esta primera fase se estudia también la farmacocinética, la toxicología y otros efectos del compuesto en distintas especies animales, incluyendo el posible efecto terapéutico cuando hay modelos animales de la patología o enfermedad hacia la que teóricamente se dirigirá el fármaco.

Superada toda la preclínica que se realiza *in vitro*, y en ensayos en animales, hay tres fases clínicas en humanos que deben cubrirse antes de que se autorice la comercialización de un fármaco:

- La Fase I se realiza en voluntarios sanos para ver el efecto del fármaco: en un número limitado de sujetos sanos, se administra el compuesto y bajo condiciones de estricto control, se analiza la tolerabilidad del fármaco y se comprueban los datos farmacocinéticos en nuestra especie para evitar riesgos posteriores.
- En la Fase II se hacen los primeros ensayos controlados sobre un número limitado de enfermos, y las condiciones de control de la eficacia y de aparición de posibles efectos indeseables son también muy estrictos al tratarse del primer ensayo del efecto terapéutico del nuevo fármaco.
- En la Fase III, la última antes de la comercialización, el número de pacientes tratados es ya muy amplia y además el ensayo debe ser multicéntrico, es decir debe realizarse en diferentes centros hospitalarios, permite reforzar los datos obtenidos en las fases I y II y además, la detección de efectos indeseables de más baja frecuencia de presentación y que, por lo mismo, no es posible poner de manifiesto

hasta que el fármaco se ha administrado a un gran número de pacientes.

Un problema en cualquiera de las fases del ensayo detiene el proceso de comercialización; ahora bien, si se superan con éxito estas tres fases el fármaco, tras obtener el permiso de las respectivas agencias reguladoras (Agencia Europea del Medicamento y en el caso de nuestro país, de la Agencia Española) pasa ya a ser un medicamento comercializable.

A partir del momento de su comercialización comienza la Fase IV de farmacovigilancia que durará toda la vida del fármaco en el mercado; durante la misma, se recogen los posibles problemas y, en algunos casos las posibles nuevas indicaciones. Cuando en esta fase se detectan problemas, que no se habían puesto de manifiesto anteriormente por su baja incidencia o, por ejemplo, porque afectan a grupos de individuos concretos (grupos raciales, enfermos con otras patologías...) las agencias de control del medicamento pueden solicitar modificaciones en los prospectos informativos, para hacer más seguro en uso del medicamento o incluso retirarlo del mercado de forma cautelara o definitiva. De hecho, a veces aparecen en los medios de comunicación noticias que se refieren a la retirada del mercado de medicamentos que no se consideran lo suficientemente seguros.

Introducir un nuevo medicamento en el mercado es, por lo expuesto, un proceso difícil y muy costoso en términos económicos, recursos humanos, y número de compuestos químicos sintetizados. Hay que tener en cuenta que las sucesivas fases preclínica y clínicas ya comentadas consumen muchos recursos financieros y que todo el proceso es muy largo (de 12 a 15 años) y si bien no es sencillo calcular la inversión total puede estimarse que son muchos millones de euros.

Sirva para ilustrar lo difícil que es el proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco que el número de fármacos aprobados por la FDA, Food and Drug Administration (la agencia encargada del control de los medicamentos en los Estados Unidos), se sitúa en un promedio de 28 nuevos medicamentos por año entre 2008 y 2013.

Para ir terminando, quisiera dedicar la última parte de mi presentación a la *relación entre la química y la naturaleza*. Para eso voy a empezar con la importancia de los productos naturales en la preparación de fármacos. Hay que tener en



cuenta que más del 50% de los fármacos comercializados derivan de productos naturales o son sintetizados utilizando productos naturales como compuestos de partida o como inspiración.

La idea de productos naturales con efectos curativos frecuentemente se asocia a plantas o arbustos pero hay otras fuentes de productos activos como pueden ser los animales.

La epibatidina es un alcaloide que se aisló de una rana diminuta, la “*epipedobates tricolor*”, que habita la selva de Ecuador y que posiblemente genera esta sustancia para defenderse de sus depredadores. Esto era bien conocido por algunas tribus de los Andes que utilizaban estas toxinas para frotar las puntas de sus lanzas y convertirlas así en dardos venenosos.

En el año 1974, John W. Daly investigaba sobre los productos naturales que producen los anfibios y aisló una pequeña muestra de una sustancia que denominó “epibatidina” y que resultó ser muy eficaz para aliviar el dolor en ratones, de hecho era 200 veces más potente que la morfina. Pero ahora bien, había dos problemas con este compuesto, uno que de cada rana se aislaba una cantidad mínima, y otro fundamental, que a pesar de ser un potente analgésico era tremendamente tóxico, lo que impedía su uso como tal.

Para resolver el primer problema Daly intentó criar ranas en cautiverio pero éstas fuera de su hábitat natural no segregaban la sustancia. El problema se resolvió cuando distintos grupos de químicos fueron capaces de sintetizar la epibatidina en el laboratorio, lo que permitió continuar con su investigación sin necesidad de aislarla de la piel de la rana. Así, pudo demostrarse que la epibatidina actuaba sobre una diana terapéutica distinta de las investigadas hasta la fecha para el dolor que eran los receptores de nicotina y que no tenía que ver ni con la COX ni con los receptores opioides.

El problema es que aunque es un compuesto muy activo es muy tóxico por lo que se están sintetizando análogos estructurales de la misma para ver si se puede reducir la toxicidad y además se están estudiando otras aplicaciones potenciales, como por ejemplo para tratar la adicción a la nicotina y en otros trastornos del SNC.

No solo la tierra, también el mar contiene una notable riqueza de productos activos, relativamente poco explorada, así que les contaré el ejemplo de un analgésico marino investigado recientemente que tuvo más suerte y si llegó al

mercado y que es uno de los denominados “conopéptidos”. Estas sustancias también llamadas conotoxinas son un conjunto de más de 70.000 compuestos derivados de unas 700 especies de unos conos depredadores marinos (genero *conus*). El ziconotide es la forma sintética del conopéptido w-MVIIA que aparece en el veneno del “*c. magnus*” que se encuentran en aguas tropicales, a menudo cerca de los arrecifes de coral. Estos moluscos utilizan un veneno complejo a través de un diente radular que les sirve como arpón para inmovilizar a su presa, inmovilización que se consigue en unos pocos segundos.

El veneno de estos conos puede contener hasta 200 compuestos diferentes biológicamente activos. Los  $\omega$ -conopéptidos son péptidos sencillos de entre 24 y 29 aminoácidos. Uno de ellos, el  $\omega$ -conopeptido ziconotide es una de las proteínas con mayor actividad antinociceptiva. Tras años de investigación finalmente se comercializó como Prialt para el tratamiento de dolor neuropático y dolor crónico agudo, pero solo se puede administrar por vía intratecal. Este nuevo analgésico actúa sobre otra diana terapéutica distinta que son los canales de calcio tipo N.

Este es un buen ejemplo de la sinergia entre el químico y la naturaleza ya que “dulcificando” un producto natural se ha conseguido convertir una toxina paralizante, en definitiva un veneno, en un analgésico.

Claro que a veces no ha funcionado bien como ocurrió en el caso de la heroína. Animados por los buenos resultados obtenidos con la acetilación de la aspirina, Dreser y Hoffmann de la empresa Bayer diacetilaron la morfina pensando que iban a conseguir un fármaco “heroico”, de ahí el nombre. Pues bien, nada más lejos de la realidad ya que como es bien sabido, esta sustancia ha resultado ser mucho más adictiva que la morfina y aún en la actualidad es el opioide más utilizado como sustancia de abuso y una de las drogas más peligrosas cuando se utiliza con fines recreativos.

Curiosamente, la codeína, que se aísla también del opio es un derivado metilado de la morfina, lo que ilustra claramente dos cosas:

- que las propiedades beneficiosas o perniciosas de las moléculas dependen de su estructura química y nada tienen que ver con su origen natural o sintético.

- que una pequeña modificación estructural afecta notablemente la actividad de un compuesto.

Tradicionalmente, el químico se inspira en la naturaleza pero a veces lo ha hecho sin ser consciente de ello. Este año, ha aparecido una publicación en la prestigiosa revista *Angewandte Chemie*, donde se describe, que se ha encontrado tramadol en un árbol africano, cuyas raíces se usaban para fines terapéuticos. El tramadol es un analgésico totalmente sintético, comercializado por la empresa alemana Grünenthal, que fue diseñado sin saber de su existencia como producto natural. Este es un ejemplo curioso de cómo el químico y la naturaleza han llegado, sin saberlo, al mismo producto.

Con estos ejemplos espero haberles ilustrado que no se puede caer en la simplificación de que lo natural es bueno, y lo sintético, lo químico, malo. Las sustancias son tóxicas o beneficiosas en función de su estructura pero no de su origen, y probablemente lo mejor es cuando la naturaleza y la química van juntas, y algunos de los analgésicos utilizados son buena prueba de ello.

Y termino ya con unas conclusiones de lo que hemos visto esta tarde, y algunas reflexiones:\*

El dolor es más que una experiencia sensorial, es un fenómeno multidimensional.

Hay diferentes tipos de dolor y mecanismos de transmisión del mismo y disponemos de analgésicos para paliarlo.

A lo largo de los años hemos aprendido, en parte, los procesos moleculares que se desatan frente a un estímulo nocivo, lesiones en nervios o reacciones inflamatorias.

Nos estamos alejando de la idea tradicional de que el dolor es inevitable y que tenemos que aprender a vivir con él. El tratamiento del dolor debería ser un derecho del ser humano y la actitud de cada uno frente al mismo, individual y no colectiva.

Necesitaremos siempre un aviso de dolor para protegernos pero no necesitamos el dolor crónico y persistente.

Cuanto más dolor eliminamos peor lo toleramos (círculo vicioso) pero siempre tendremos que soportar algo de dolor, como mecanismo de supervivencia.

Pero, en todo caso, el dolor que sufrimos hoy no se puede comparar con el de nuestros ancestros, y espero haberles convencido, que esto, al menos en parte, ha sido gracias a la química.



*Doña Pilar en un momento de su conferencia*

---

\* *inspiradas en el libro "Understanding Pain" de Fernando Cervero.*