

La Búsqueda por encontrar el Analgésico del Analgésico.

Por ANDREW POLLACK , 15/02/05

A pesar de los avances de la medicina moderna, las principales drogas usadas para combatir el dolor son esencialmente las mismas que las empleadas en épocas antiguas. Hipócrates escribió acerca de los efectos calmantes de la corteza de sauce y sus hojas, casi 400 AC. El opio ya era cultivado desde hace tiempo, para ese entonces. La aspirina y la morfina basados en los ingredientes activos de estos remedios tradicionales, fueron aislados en los 1800 y ayudaron a formar la base de la industria farmacéutica moderna. Pero los científicos ahora tratan de encontrar nuevas formas de luchar contra el dolor. El esfuerzo le ha dado un impulso nuevo por la retirada reciente del Vioxx y las preguntas que rodean la seguridad de píldoras semejantes como Celebrex y Bextra. Estos temas están en el tope de los problemas del abuso de analgésicos narcóticos como el OxyContin.

"Hay un vacío inmenso, y nadie lo llena," dijo Remi Barbier, jefe de Pain Therapeutics, una compañía en el sur de San Francisco, Calif. Pero la Empresa del Dr. Barbier y docenas de otros lo están tratando. Y algunos tratamientos nuevos pueden venir de cosas de la naturaleza que apaciguan o pican, como la marihuana, pimientos picantes de chili, la nicotina y toxinas mortales de caracoles y peces.

El retiro del salida del Vioxx deja más espacio para nuevos visitantes, y también provoca un desafío mayor. No sólo los opioides y la aspirina fueron duros de caer, sino que la FDA. ahora espera demandar más pruebas sobre la seguridad de las drogas, antes de aprobarlos.

Pero cuáles científicos tienen que ir para ellos ahora es un tema más detallado, aunque todavía no completo, entendiendo los mecanismos moleculares por los que el dolor es percibido. La meta deberá crear las drogas que bloqueen las partes específicas del mecanismo evitando los efectos colaterales y que han plagado de drogas opioides y anti-inflamatorios como la aspirina.

Son decenas de millones de Americanos que sufren del dolor crónico, según varias inspecciones, y millones más que sufren

de dolor agudo por causa de alguna enfermedad o herida cada año. Los especialistas dicen que el dolor ha recibido atención y tratamiento inadecuados.

"El dolor ha sido visto históricamente como síntoma de otras cosas más importantes," dijo el Dr. Russell Portenoy, director de manejo y cuidado paliativo del dolor en Beth Israel Medical Center en New York. pero ahora, dijo, hay una creciente concientización que " el dolor crónico, es por sí mismo una enfermedad, y es una compleja enfermedad".

El dolor normal - al tocar una estufa caliente, por ejemplo- es un sistema de alerta beneficioso. Después que los nervios de la herida puedan llegar a ser extra sensibles, puede afligir. Un chaparrón tibio puede ser doloroso sobre una espalda quemada por el sol. Eso, también, es protector, dijo el Dr. Clifford J. Woolf, un profesor de investigación anestesiólogo en Harvard y el Massachusetts General Hospital. La sensibilidad fuerza a una persona a proteger el área herida para que se pueda curar.

Pero a veces esta ultra sensibilidad del nervio continúa después que el estímulo se va, como una alarma congelada posición "on". El dolor toma vida propia. "El dolor persistente no es solo el dolor agudo a largo plazo," dijo el Dr. Allan I. Basbaum, un profesor de anatomía en la Universidad de California, San Francisco y el redactor del diario del Dolor. "El sistema nervioso ha cambiado."

Los Doctores clasifican el dolor en varias categorías, pero hay dos tipos fundamentales de dolor persistente. Uno, a veces llamado dolor nociceptivo, es el resultado de daños en tejidos como la artritis o una quemadura. El otro, llamado dolor neuropático es el resultado del daño de los propios nervios y a menudo es el resultado de enfermedades como la diabetes.

Los Opioides, como la morfina o la Oxicontina, son empleados para dolores en tejidos, más severos. Pero las drogas tienen efectos colaterales, incluyendo la constipación, y un ritmo respiratorio menor. Los usuarios pueden llegar a ser tolerantes, significando que ellos necesitan cada vez dosis más altas, o ellos llegan a ser adictos a las drogas.

La Aspirina y drogas similares como el naproxeno (vendidos bajo los nombres de Aleve y Naprosyn) y el ibuprofeno (Advil y Motrin) también son llamados drogas anti-inflamatorias noesteroideas, (NAIDE, o NSAID por sus siglas en inglés) y se emplean para dolores menos serios. Bloquean ciertos químicos que contribuyen a la inflamación, pero también pueden ocasionar úlceras estomacales.

El Vioxx, Celebrex y Bextra son nuevos tipos de NSAID llamados inhibidores de COX-2, que fueron diseñados con el propósito de causar menos problemas gastrointestinales. Pero el Vioxx elevaba los riesgos de ataques cardíacos, lo cual podrían poner en problemas otros inhibidores de cox-2 también.

Los Nsaid no funcionan para dolores neuropáticos, dicen los especialistas, y no existe acuerdo en cuán efectivos son los opiáceos. Los doctores emplean a menudo medicamentos para la epilepsia como el Neurontin de Pfizer, que calman nervios sobreexcitados que pueden causar los ataques de dolor. Ciertos antidepresivos se utilizan también, como el más reciente Cymbalta de Eli Lilly, que también fueron aprobados como tratamiento para el dolor neuropático diabético. Algunos esfuerzos para desarrollar mejores aliviadores del dolor están enfocados en variaciones de los tratamientos existentes.

Por ejemplo, la Farmacéutica DOV, con base en Hackensack, N.J., está en las etapas finales de ensayos de una droga, la bicifadina, para dolores lumbares. Como algunos antidepresivos, ayuda a prolongar la acción de dos sustancias químicas del cerebro, la serotonina y norepinefrina.

La Terapéutica del dolor está en las etapas finales de prueba de una combinación de un opioide con una cantidad pequeña de una droga que contrarresta el efecto de opioide. La teoría es que esto frenará el aumento de la tolerancia, permitiendo que los opioides puedan ser utilizados en forma más efectiva.

NicOx, una Compañía francesa, está ensayando una droga que se desdobra en el cuerpo en naproxeno y un químico que libera óxido nítrico. El óxido nítrico desempeña varios roles en el cuerpo, incluyendo la dilatación de los vasos sanguíneos, y la formación de mucosidad en el tracto gastrointestinal. Algunos primeros ensayos sugieren, aunque no definitivamente, que la droga puede tener riesgos gastrointestinales y cardiovasculares menores que los Nsaid.

Pero los expertos dicen que también se necesita crear categorías totalmente nuevas de analgésicos, para los que trabajan en formas enteramente diferentes. Una de ellas, llamada Prialt, fue aprobada por la FDA en diciembre. Es una versión sintética de una toxina que caracoles marinos del Pacífico Sur la emplean para paralizar su presa. La droga interfiere en la transmisión de señales de dolor por los nervios bloqueando los canales por los cuales iones de calcio fluyen en las células nerviosas.

"Se trata realmente del primer analgésico nuevo en dos décadas", Lars Ekman, jefe de investigaciones y desarrollo de Elan, compañía irlandesa que desarrolló la droga. Dijo que se trataba de un medicamento no adictivo y 1000 veces más potente que la morfina. Potente, sí, pero también problemático. Para aminorar efectos secundarios tan diversos como trastornos del ritmo cardíaco y alucinaciones, la droga se debe inyectar directamente en el líquido que rodea la médula espinal con un catéter y una bomba implantada. Eso limitará su uso, como se explica en la aprobación de la FDA, y que es sólo se aconseja para el dolor severo que no es sensible a otros analgésicos.

La Neuromed Technologies de Vancouver, British Columbia, dice tener un bloqueador del canal de calcio que es suficiente seguro para ser tomado oralmente. Pero la droga está sólo en la primera etapa de ensayos clínicos, así que no hay pruebas verdaderas de que es más seguro y efectivo.

Otro enfoque será el que deberá bloquear los canales de sodio. Esto es como los anestésicos locales como los empleados por los dentistas trabajan. La Wex Pharmaceuticals de Vancouver prueban cantidades diminutas de una toxina del fugu, o pez de puffer, una delicadeza gastronómica y peligrosa en Japón.

Los pimientos del chili son menos mortales, pero su ingrediente principal, la capsaicina, puede causar dolor intenso cuando se pone en la boca o es frotado sobre la piel. Su exposición provoca pérdida de la sensibilidad y daña temporalmente los sensores del dolor.

Algunos ungüentos para el dolor, sin receta, contienen capsaicina. NeurogesX de San Carlos, Calif., desarrolla un parche que contiene capsaicina sumamente concentrada para ser puesto sobre la piel por una hora en el despacho del doctor. Un anestésico local sería utilizado para neutralizar el dolor del tratamiento en si mismo. Pero después que el parche se quita, los estudios de la compañía han mostrado que el dolor en esa área se disminuye por semanas. AlgoRx de Secaucus, N.J., desarrolla una formulación en base a capsaicina que se puede inyectar en heridas o extenderse en superficies expuestas durante la cirugía.

Un enfoque diferente sería el bloquear los sensores en células nerviosas activadas por la capsaicina, llamaron el TRPV1 o VR-1. Eso proporcionaría teóricamente alivio al dolor, sin el dolor inicial. La Merck y la pequeña Neurogen de Branford, Connecticut., trabajan juntos en drogas para bloquear este receptor, como lo hacen otras compañías como Amgen y GlaxoSmithKline.

Los derivados de marihuana también se estudian. "Ciertamente con la marihuana hay millares de años de experiencia humana que además de efectos psicoactivos tiene también efectos medicinales," dijo Dr. James E. Shipley, vicepresidente para el desarrollo clínico y asuntos médicos en Indevus Pharmaceuticals in Lexington, Mass. "El problema hasta ahora es que usted no puede tener un efecto, sin el otro."

Indevus está ensayando una droga basada en un químico, ácido tetrahydrocannabinol-11-oico, (THC), principal ingrediente en que se transforma la marihuana, dentro del cuerpo. En voluntarios saludables, dijo el Dr. Shipley, la droga carece de efectos psicoactivos. Pero ha habido sólo un pequeño ensayo que muestra que la droga proporcionó mayor alivio del dolor que un placebo.

GW Pharmaceuticals, una compañía inglesa, está adelantada. Dice estar cercana a obtener la aprobación del Canadá para vender un spray derivado de la marihuana como un tratamiento para el dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple. La nicotina, sustancia tóxica en el tabaco, tiene también efectos calmantes. Las compañías como los Abbott Laboratories y Targacept, que era una vez parte de la fabricación de cigarrillos R. J. Reynolds, están en la etapa preliminar de ensayar drogas diseñadas para bloquear parte de los mismos receptores en el cuerpo como lo hace la nicotina pero sin ser adictivo.

La Rinat Neuroscience of Palo Alto, Calif., y la Genentech están trabajando juntas en un anticuerpo que bloquea el factor del crecimiento del nervio, una proteína hecha por el cuerpo que estimula el crecimiento de células nerviosas.

Genentech inicialmente ensayó el factor del crecimiento para ver si invertiría el daño del nervio en la diabetes. Pero los pacientes a quienes le dieron la droga, experimentaron dolor severo. Resulta que el factor del crecimiento del nervio tiene un segundo papel: se libera después que se produce una herida y ayuda a activar la senda del dolor. Así que las compañías piensan que bloqueando eso, detendrá el dolor.

Los expertos como el Dr. Basbaum y el Dr. Woolf, que fueron consultados por varias compañías farmacéuticas, dicen que controlar el dolor puede requerir una combinación de drogas que incidan en mecanismos diferentes, como en el cáncer que se trata con combinaciones. Últimamente, ellos dicen, la meta será hacer la terapia de la droga a la medida para cada paciente basado en los mecanismos fundamental del dolor de esa persona.

Las drogas nuevas no se esperan que entren al mercado por unos pocos años, y muchos pueden fallar o pueden tener efectos secundarios inaceptables . Todavía, el vacío dejado por el Vioxx ha mantenido a flote a las compañías como NicOx, que debió encarar hace dos años un futuro desolado cuando una gran compañía farmacéutica con la cual trabajaba decidió no seguir vendiendo su droga.

"Usted está parado sobre una piedra rodeada de agua," dijo Vaughn Kailian, un director de NicOx, "y apenas usted piensa que desaparecerá bajo las olas, el agua retrocede y usted se ve parado sobre una montaña."