

Desafios en la Pesquisa del Dolor

El dolor, que es un problema en la sanidad que afecta a una amplia franja de la población, con elevados gastos para su tratamiento y control. Mientras que para un determinado grupo de pacientes los métodos y fármacos disponibles son eficientes, otros no lo son. La investigación básica ha avanzado ostensiblemente y ha suministrado teorías fundamentales para el entendimiento de los mecanismos de esa situación clínica, tales como la neuroplasticidad, teoría del portón o sensibilización central y periférica. Los conceptos en esas áreas fueron transferidos hacia la práctica clínica aunque estén fundamentados en datos experimentales, pero aportan resultados en los tratamientos multimodales, analgesia preventiva, una mejor comprensión y, por ende, un mejor tratamiento de los cuadros de dolor agudo.

A pesar del descubrimiento de muchos mecanismos que están involucrados en el proceso doloroso, y que son susceptibles de ser controlados por el uso de fármacos, (receptores de adenosina, receptores del glutamato y aspartato, neurocininas y otros) ese conocimiento no trajo como resultado la introducción de fármacos nuevos. Los medicamentos analgésicos en uso son de la misma categoría de aquellos ya existentes, o fueron incorporados de otras áreas donde ya se conocían, como la gabapentina, la cetamina y la clonidina.

El dolor clínico es muy diferente de otras condiciones en las cuales se puede medir, de forma objetiva, los factores involucrados. Las repercusiones del infarto del miocardio pueden ser observadas y evaluadas de esa forma. Ese hecho contribuyó de modo significativo, para la prevención de la enfermedad y para la mejoría del paciente. Una serie de fármacos y de técnicas invasivas para la recuperación de la hemodinámica, fundamentándonos en los resultados suministrados por las investigaciones, ha proporcionado una mejoría en la evolución de la enfermedad, garantizándole al paciente menos incomodidad y un aumento de la sobrevida. Ahora bien, el factor subjetivo, que es un importante componente del dolor y que se observa en los humanos, no se puede evaluar en animales de experimento, sin mencionar las características neuroanatómicas, involucradas en la sensación dolorosa, ausentes, por ejemplo, en los roedores, que son un modelo para la mayoría de los estudios del dolor. Incluso en los animales genéticamente modificados, que son cada vez más utilizados, no se cuenta con el aspecto afectivo del dolor y sus implicaciones en la información nociceptiva. Además, las morbilidades con características específicas están ausentes en los modelos experimentales sanos. Tal vez el desarrollo y/o la utilización de los modelos portadores de enfermedades, comunes a los humanos, pueda ser uno de los caminos en la búsqueda de nuevos tratamientos y fármacos para el control del dolor crónico. Muchos animales no roedores, como los gatos y los perros de determinadas razas, pueden presentar enfermedades similares a las humanas. Los animales que están afectados por esas enfermedades

pueden ser modelos útiles en el desarrollo de nuevos fármacos y en la comprensión de los estados clínicos. Los modelos con roedores fueron útiles en el estudio de los mecanismos del dolor, pero muy poco eficientes en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor en humanos. Cabe entonces la siguiente pregunta: ¿los actuales modelos en roedores para el estudio del dolor, son inapropiados o no tienen validez o fidelidad para las condiciones clínicas encontradas en los humanos? La Validez se refiere al hecho de que el modelo elegido mida de forma convincente o refleje adecuadamente lo que pretende medir. Por ejemplo, ¿existe una validez en los modelos de daños en los nervios periféricos inducidos en ratones (ligadura del nervio ciático), usado como estándar en el estudio del dolor, en el desarrollo de analgésicos para el tratamiento del dolor neuropático? Los estudios clínicos aleatorios controlados de analgésicos en el dolor neuropático, fueron realizados en pacientes sin daños neurológicos periféricos. Estudios de imagen en humanos indicaron estructuras corticales involucradas con la percepción consciente del dolor. Por tanto, podemos deducir que en los animales de laboratorio es fundamental cuantificar las respuestas comportamentales sensoriales mediadas por la corteza cerebral. Los reflejos, como la retirada de la cola o de la pata, colocadas sobre una placa caliente, pueden no ser mediados por estructuras corticales. El tiempo, entre la lesión experimental provocada en los animales en experimento, y el posterior análisis, es mucho más corto que las condiciones clínicas humanas que persisten durante varios años. Pero incluso si tenemos en cuenta las diferencias de la duración de la vida entre las especies, la diferencia en la cronicidad de la enfermedad puede tener implicaciones diferentes en los dos escenarios. Frente a esa falta de previsibilidad entre los modelos animales de dolor, es importante pensar en lo que podemos hacer para aumentar la validez de los test y traer nuevos subsidios al tratamiento clínico.

La industria de medicamentos necesita inversiones de peso. Los costes son elevadísimos para el desarrollo de nuevos fármacos. Para la industria, es fundamental que los nuevos productos tengan éxito en el mercado, generando ingresos. La palabra de orden entre los fabricantes es reducir los gastos y aumentar la eficiencia. El proceso entre la investigación y la comercialización de un nuevo fármaco, puede demorar hasta 20 años. Muchos de los efectos farmacológicos descritos *in vitro* pueden no confirmarse *in vivo* y por lo tanto, miles de dólares ya invertidos en las investigaciones es posible que sean tirados por la ventana. Las oportunidades de éxito en otros mercados, como el de la hipertensión arterial o los trastornos de la erección, son más atractivos que el mercado de productos que combaten el dolor. Como vemos, esos factores también tienen su tajada en el impacto de la producción de nuevos fármacos para el tratamiento clínico de los estados dolorosos.

El futuro de esa área todavía se desconoce. Sin embargo, una mayor aproximación entre los investigadores clínicos y los investigadores en laboratorio, con el consecuente intercambio de informaciones, es lo que en verdad se desea. Los estudios de la expresión genética del dolor y el desarrollo de animales de laboratorio genéticamente modificados para el estudio de esa condición, son las vertientes que ya perfilamos como las más viables y que podrán traer resultados en el futuro. El número de artículos enviados y ya publicados por los diversos periódicos científicos dedicados al asunto es muy grande y no existen señales de que se vayan a reducir.

Por tanto, además de ingentes, los nuevos campos de investigación y las nuevas formas de pensar, deberán ser incorporados al quehacer diario para que puedan traer resultados en el desarrollo de nuevos fármacos y en las técnicas para el control del dolor clínico.

Mario J da Conceição, MD, MSc, PhD
Profesor de Técnicas Quirúrgicas y Anestésicas
Fundación Universidad de Blumenau – FURB
Editor-Jefe de la RBA