





AVALUACIÓ DE L'EFECTE ANALGÈSIC DELS FÀRMACS

DISCURS

Ilegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmica Corresponent

Il·lustre Dra. Silvia Sanchez Gonzalez

Celebrat el dia 10 de febrer de 2014

Presentació a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Dr. Jordi Camarasa Garcia

Barcelona
2014

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor:*

Dipòsit legal: B-2546-2014
GAM

**Excel·lentíssim Senyor President,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Autoritats, senyores i senyors,
Amigues i amics,**

És per a mi una gran satisfacció entrar a formar part, com a membre corresponent, de la prestigiosa i venerable Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Sincerament no sé si mereixo aquesta distinció, però en tot cas, i en primer lloc, vull agrair molt sincerament a l'Acadèmia i als molt il·lustres acadèmics que m'hagin atorgat aquest honor i responsabilitat. En particular agraeixo als professors Francesc Jané, Josep Iglesias i Jordi Camarasa el fet d'haver formulat la proposta de sol·licitud del meu ingrés.

En segon lloc vull agrair, públicament, el suport i ajuda que he rebut al llarg de la meua vida de la meua família. Als meus pares, Dídac i Gregoria, d'origen humil i formació bàsica, que no van estalviar esforços per tal que els seus fills poguéssim assolir una formació acadèmica del màxim nivell possible. També al meu marit Albert, amb qui comparteixo la vida des de fa quaranta anys, i als meus fills, David i Berta i a Marina, companya del meu fill, pel seu suport i recolzament, i a les petites Sol i Pina, que des de fa dos anys i mig em permeten gaudir d'una vivència molt especial «ser àvia».

En el capítol dels agraïments haig de fer una referència especial al professor Francisco Garcia-Valdecasas, el doctor Valdecasas, director de la càtedra de Farmacologia de la Facultat de Medicina, en la qual vaig iniciar el meu vincle amb la farmacologia l'any 1975.

En aquesta data, ja bastant remota, estava cursant el tercer any de la

Ilicenciatura de Farmàcia a la Universitat de Barcelona, i vaig conèixer la doctora M. Eulàlia Planas, professora adjunta i membre de l'equip del doctor Valdecasas, amb la qual vaig iniciar una relació professional i humana sòlida i que mantenim ben viva a l'actualitat.

Durant el curs 1977-78, tot just acabada la llicenciatura, vaig aconseguir un contracte de professor ajudant de classes pràctiques (PNN) a l'esmentada càtedra, compartint aquests inicis amb les doctores Catalina Caballero, Leonor Pla, Cristina Durall i Eulàlia Planas, i els doctors Xavier Forn, Pere Puig, Leocadio Rodríguez, Daniel Palop, Frederic Màrmol, Ángel Díez-Cascón, Jordi Esperalba, Ramón Sostres i Josep M. Planas, així com també amb el tècnic de laboratori, el senyor Juan Sánchez.

Aquesta gran família de la farmacologia de la Facultat de Medicina es va anar ampliant posteriorment amb la incorporació de les doctores Lourdes Carbonell i Laura Cuffí, el doctor José Jiménez i la senyora Salud Sánchez.

El cert és que la possibilitat de fer recerca i alhora mantenir el contacte directe amb els alumnes va resoldre la meva disjuntiva entre exercir de farmacèutica d'oficina o dedicar-me a la Universitat, i evidentment em vaig decidir per la segona opció assumint el repte de començar a treballar en la meva tesi doctoral centrada en l'estudi de l'acció del bretili i del mecanisme d'alliberament dels transmissors sinàptics.

Amb aquesta finalitat la tècnica del bany d'òrgan aïllat es va convertir en la companya diària durant els quatre anys del treball experimental de la tesi, en què vaig estudiar el mecanisme d'acció del bretili en el conducte deferent de rata i en la melsa de gat perfosa in situ.

Els primers resultats experimentals, publicats els anys 1980^{1,2} i 1981³, van suggerir l'existència d'una estructura, a la sinapsi adrenèrgica, capaç de fixar el bretili i que hauria de tenir un paper clau en el mecanisme de difusió de la noradrenalina a través de la membrana presinàptica.

Transcorreguts deu anys, ja en el curs 1988-89, conjuntament amb la doctora M. Eulàlia Planas, ens vam traslladar a les instal·lacions de la nova Facultat d'Odontologia, acabada de crear a la nostra Universitat i que es va ubicar en un dels edificis annexos de l'Hospital Universitari de Bellvitge. Ens va acompanyar en aquesta nova etapa la senyora Salud Sánchez, i vam anar incorporant al nostre reduït equip els doctors Víctor

Fernández, Xavier Planelles, Jordi Martínez, Àlex Fernández i les doctores Raquel Poveda i Asunción Romero.

Aquest canvi d'ubicació va suposar una reorientació en la meua línia de recerca, ja que va ser l'inici de la meua implicació personal amb els fàrmacs analgèsics.

Aquest grup farmacològic ens va semblar el més adient per establir un nexa d'unió important amb l'odontologia, atès que en les consultes odontològiques els analgèsics i antiinflamatoris són un dels grups farmacològics prescrits amb major freqüència.

Abans de passar a presentar-los el meu discurs, en aquests agraïments també voldria fer esment, que en la tasca que he dut a terme durant 25 anys a la Facultat d'Odontologia, he tingut la oportunitat de col·laborar amb molts professors del Departament d'Odontostomatologia, als quals agraeixo el seu suport i estímul.

Permetin-me que passi ara pròpiament al meu discurs que es centrarà en els aspectes següents:

- Revisar els mètodes emprats en animals d'experimentació i en éssers humans per a l'avaluació de l'activitat antinociceptiva, analgèsica i/o antiinflamatòria.
- Comparar aquests mètodes entre ells.
- I valorar la seva utilitat en el desenvolupament de nous fàrmacs.

Paral·lelament comentaré alguns dels resultats del nostre grup, que es va plantejar com a objectiu principal aportar dades per facilitar el tractament del dolor en els pacients. O sigui el que ara coneixem com a *recerca traslacional*, que és aquella que facilita la transició de la recerca bàsica en aplicacions clíniques que redundin en benefici de la salut de la població. És a dir: l'aplicació amb eficiència del coneixement dels processos cel·lulars, moleculars, fisiològics, químics o genètics a la cerca de tractaments eficaços o de tècniques de prevenció o diagnòstic, el que en anglès coneixem com a *from bench to bedside* (del laboratori al capçal del llit del malalt).

1. Valoració de l'activitat antinociceptiva en animals d'experimentació⁴

1.1 Tests nociceptius

Quan s'ha detectat, mitjançant un cribratge (*screening*), una possible acció analgèsica (que en animals d'experimentació es denomina *activitat antinociceptiva*) d'un futur nou fàrmac, s'han d'emprar tècniques farmacològiques orientades al coneixement del mecanisme d'aquesta acció, i a valorar si aquesta acció s'acompanya, o no, d'altres com ara l'antiinflamatòria, l'antitèrmica o d'altres.

Les tècniques més utilitzades per valorar l'acció antinociceptiva de les substàncies, són evidentment aquelles que indueixen nocicepció, en animals sencers, mitjançant l'aplicació d'un estímul lesiu. Aquesta aplicació implica l'aparició d'una resposta nociceptiva acompanyada de reflexos de caràcter vegetatiu o somatomotor. Per valorar l'efecte antinociceptiu se solen emprar respostes somatomotors que varien d'acord amb la tècnica emprada. Entre aquestes respostes tenim: reflexos monosinàptics, com la retirada de la cua, i reflexos polisínàptics, del tipus: vocalització, salt i contraccions de la musculatura abdominal.

En funció dels estímuls lesius aplicats, disposem de diferents mètodes per a l'estudi de l'efecte antinociceptiu: físics (elèctrics, tèrmics i mecànics) i químics.

En els *elèctrics*, l'estímul s'aplica, per exemple, a la polpa dentària del conill o a la cua del ratolí, i es registra el nombre d'estímuls necessaris per produir nocicepció abans i després de l'administració de la substància en estudi.

Exemples dels mètodes *tèrmics* són: el *hot plate*, el *tail flick* i el *plantar test*.

El *hote plate*, placa calenta (mètode de Wolfe i McDonald, 1944)⁵, consisteix a col·locar l'animal sobre una planxa metàl·lica que es manté a 55 °C i està envoltada per un cilindre de vidre. Es comprova que al cap d'uns segons l'animal reacciona a l'escalfor que percep a les potes anteriors saltant. S'observa si després d'administrar la substància en estudi es modifica el temps que triga l'animal a reaccionar.

El *tail flick* o retirada de la cua (mètode d'Amour i Smith, 1941)⁶ es duu a terme amb rata o ratolí, i consisteix en l'aplicació, sobre la cua, d'un feix caldric. Es registra el temps que triga l'animal a moure la cua quan percep l'estímul nociu.

Ambdós mètodes són útils per estudiar els fàrmacs analgèsics opíodes. En canvi per a l'estudi dels analgèsics no opíodes, podem emprar el mètode de Hargreaves (1988)⁷, també denominat *plantar test*.

Entre els mètodes *mecànics*, el més emprat és el de Randall i Selitto (1957)⁸, en el qual s'aplica una pressió creixent a la pota de la rata i es quantifica el temps que triga l'animal a retirar-la. Aquest mètode és útil tant per a analgèsics opíodes com no opíodes, però necessita una àmplia experiència per part de l'investigador així com també un gran nombre d'animals. El mètode que utilitza galgues extensomètriques (*strain gauges*) (Hu JW, 2006)⁹ pal·lia els inconvenients del mètode de Randall i Selitto.

Els estímuls *químics* es basen en l'administració d'un producte irritant (àcid acètic, fenilquinona, àcid etacrínic) a la cavitat abdominal dels animals d'experimentació, que dóna lloc a contraccions de l'abdomen, alteració de la posició del tronc de l'animal i extensió de les potes posteriors. És el denominat *writhing test*.¹⁰ També està inclòs en aquest grup de mètodes el test de la formalina.

1.2. Models de dolor

Els tests nociceptius exposats són útils en l'experimentació bàsica; no obstant això, aquest conjunt de tests basats en la nocicepció aguda no són suficients per a la recerca traslacional en dolor. Hem de poder emprar mètodes que indueixin un dolor més equiparable al dolor en humans, per exemple models de dolor crònic que reproduïxin situacions més similars a les que es poden observar a la clínica en els pacients.

Dolor inflamatori

La valoració de l'activitat antiinflamatòria es pot dur a terme utilitzant diversos models experimentals. Aquests mètodes s'han desenvolupat basant-se en les diverses fases de la inflamació. La primera d'aquestes

fases, l'aguda, està causada per un augment de la permeabilitat vascular que dona com a resultat el transvasament de fluids des de la sang fins a l'espai intersticial. En la segona fase, la subaguda, es produeix una infiltració de leucòcits des de la sang cap a l'interior dels teixits, i en la tercera fase es forma el granuloma.

Els mètodes que utilitzen inflamació aguda i subaguda són:

- eritema induït per raigs UV en conills d'Índies
- permeabilitat vascular
- edema induït per oxazolona a l'orella de ratolí
- edema induït per oli de cròton a l'orella de ratolí
- edema subplantar induït per diverses substàncies irritants (carraghen) (Mètode de Winter,1962)¹¹ o adjuvant complet de Freund

Per valorar la tercera fase de la inflamació, haurem d'induir la formació de granulomes.

Com a resultat de la lesió dels teixits deguda a una malaltia autoimmunitària o a l'exposició a agents irritants, el sistema immunitari allibera mitjancers inflamatoris que activen i sensibilitzen el sistema nociceptiu.

Molts dels models de dolor inflamatori que hem mencionat es basen en l'administració de substàncies que indueixen una resposta immunitària o bé en l'administració dels mateixos mitjancers inflamatoris.

Els compostos irritants més emprats són el carraghen o l'adjuvant complet de Freund; d'aquesta manera obtenim models d'artritis inflamatòria. Aquests models presenten certs inconvenients ètics per la seva durada i conseqüències, però són molt importants per a la recerca traslacional en artritis reumatoide.

Els nostres resultats

El nostre grup, entre els anys 1990 al 2000, emprant alguns dels tests nociceptius descrits, va estudiar les accions analgèsiques de la lidocaïna, la tetracaïna¹² i la morfina (liposomades o en forma lliure). També vam valorar l'efecte antiinflamatori de l'1,6-bisfosfat de fructosa¹³ i la nifedipina¹⁴ mitjançant la inducció d'inflamació per administració de carraghen.

Vam demostrar, utilitzant un model d'inflamació aguda, que la morfina i el fentanil (agonistes dels receptors opiodes μ i δ) disminueixen l'extravasació plasmàtica en funció de la dosi¹⁵ i que aquests efectes són revertits pels antagonistes específics.

La inflamació crònica induïda amb l'administració subplantar d'adjuvant de Freund a la pota de ratolins ens va permetre avaluar els efectes del fentanil (agonista dels receptors μ) i de la R- α -metilhistamina (agonista dels receptors H3) en la nocicepció i l'extravasació plasmàtica. Vam observar que aquestes substàncies interaccionen de forma sinèrgica en la inhibició de la nocicepció i l'extravasació.¹⁶

Dolor neuropàtic

El dolor neuropàtic es presenta com una conseqüència directa d'una lesió o alteració que afecta el sistema somatosensorial. Generalment és una situació crònica que afecta la qualitat de vida dels pacients. En molts casos aquest dolor és conseqüència d'una lesió nerviosa perifèrica, d'una compressió nerviosa, o bé és degut a diabetis. També pot ser el resultat d'una infecció, de l'exposició a compostos neurotòxics, o ser d'origen central.

S'han desenvolupat nombrosos models de dolor neuropàtic en rosegadors que es basen en la majoria de les etiologies humanes conegudes: lesions nervioses perifèriques, lesions nervioses centrals, neuràlgia del trigemin, neuropaties diabètiques, neuropaties químiques induïdes, neuràlgia postherpètica, etc. Un dels mètodes més emprats és la manipulació del nervi ciàtic, en la qual es provoca una constricció crònica mitjançant lligadures al voltant de la branca principal d'aquest nervi.

2. Models de dolor en animals versus models de dolor en humans¹⁷

Tot i la gran explosió de coneixements sobre els mecanismes dels processos biològics, que s'ha aconseguit amb els treballs duts a terme amb els tests i models que acabem de descriure, aquest fet no s'ha traduït en l'increment corresponent de nous fàrmacs analgèsics.

Pot haver-hi diverses raons per a aquesta realitat, però una de les explicacions pot ser que els models de dolor en animals d'experimentació no

preveuen de forma adequada l'eficàcia clínica dels fàrmacs analgèsics en els humans.

Està ben descrit que les diferències entre espècies podran donar lloc a respostes molt diferents al tractament farmacològic. Existeixen grans diferències fins i tot entre les espècies de rosegadors (rates i ratolins), que poden ser degudes a la dissimilitud entre receptors i que porten a una variació molt important en l'efecte sobre el dolor en algunes espècies. Un exemple clar d'aquesta situació són els antagonistes de la neurocinitina-1, que es comporten com a potents analgèsics en diversos models experimentals en animals i en canvi no són capaços de disminuir el dolor en humans. Aquest fet no és degut a diferències farmacocinètiques sinó al diferent paper dels receptors NK1 en el dolor en diverses espècies.

Les diferències en els paràmetres farmacocinètics també porten a utilitzar dosis errònies en les primeres fases del desenvolupament clínic dels futurs nous fàrmacs, que té com a conseqüència la no-aparició d'efectes indesitjables i la pèrdua d'eficàcia; per tant no es continua avaluant aquests futurs nous fàrmacs.

Exemples de les importants diferències en els paràmetres farmacocinètics entre espècies són els diferents valors en el percentatge d'unió dels fàrmacs a les proteïnes plasmàtiques, en el metabolisme i la presència de transportadors actius en les membranes.

A més d'aquestes diferències entre espècies, els models preclínic es fixen majoritàriament en el dolor evocat, mentre que els assaigs clínics en humans molt sovint recullen els resultats d'un qüestionari que reflecteix una suma de diferents components. Per aquest motiu hi ha hagut un gran interès per desenvolupar models animals que estudiïn el comportament alterat que origina el dolor, i que puguin reflectir de manera més extensa el dolor clínic.

Els nostres resultats

Seguint amb el nostre objectiu d'aportar dades que facilitin i orientin el tractament del dolor en els pacients, i per tal de poder disminuir les dosis dels analgèsics prescrits, de l'any 2003 al 2011 ens vam centrar en la quantificació de les interaccions entre el paracetamol, ibuprofèn i metamizole amb els agonistes o antagonistes dels receptors opioïdes (com el tramadol)¹⁸ així com en l'estudi del paper dels sistema opioïde endogen

en la inflamació perifèrica¹⁹.

Tramadol i metamizole són fàrmacs amb mecanismes d'acció complexos que s'utilitzen molt sovint combinats en el tractament del dolor. Vam demostrar sinergia a nivells del 50 % de l'efecte o superiors,²⁰ resultat que va corroborar els resultats obtinguts per altres membres del nostre equip de recerca (grup de la doctora M. M. Puig de l'Hospital del Mar) que utilitzaven aquesta combinació en el tractament del dolor agut postoperatori en pacients.

Buscant sempre la major repercussió dels nostres estudis en animals d'experimentació i el tractament del dolor i la inflamació en els pacients, vam estudiar també les combinacions de cafeïna + àcid acetilsalicílic i fentanil-trazodona-paracetamol.

En els nostres models experimentals vam comprovar que l'efecte adjuvant antinociceptiu de la cafeïna no és degut a la inhibició de la síntesi de prostaglandines a nivell perifèric, ja que en el model experimental emprat la cafeïna no altera l'efecte inhibidor de l'àcid acetilsalicílic en la síntesi de prostaglandines.²¹

Amb l'associació fentanil-trazodona-paracetamol,²² es va aconseguir una sinergia potent de l'acció analgèsica així com també una important disminució dels efectes indesitjables, i alhora amb l'administració de naloxona es van bloquejar els efectes antinociceptius de la combinació, la qual cosa ens va corroborar l'important paper del sistema opioide endogen en aquesta interacció.

3. Estudis clínics versus models de dolor experimental en humans

En els pacients, el dolor s'acompanya de diferents factors, com ara por, emoció, ansietat, respostes cognitives i autònomes, malestar generalitzat. Tot plegat influencia l'experiència sensorial global.

Perquè no podem oblidar que el dolor és una experiència subjectiva, i a causa de la influència de factors individuals, la seva intensitat no es correlaciona adequadament amb la gravetat de la patologia que pateix el pacient. A més, l'experiència dolorosa sovint és referida de forma molt

diferent per pacients d'ambdós sexes i pacients amb diferències ostensibles entre els seus entorns culturals. Es fa, doncs, complicat avaluar els efectes analgèsics i els mecanismes específics en pacients amb dolor, fins i tot els estudis clínics duts a terme amb uns bons fàrmacs analgèsics com són els AINE amb molta freqüència no aporten dades concloents.

El dolor experimental induït en voluntaris sans permet compensar alguns d'aquests biaixos, i per tant sembla més adient no únicament per avaluar els efectes analgèsics sinó també per estudiar els mecanismes del dolor.

Les qüestions principals en aquests models de dolor experimental en humans són el control dels estímuls i la mesura dels paràmetres.

És essencial que la intensitat, durada, freqüència i localització de l'estímul experimental estigui controlat. Aquests paràmetres determinen la quantitat d'informació nociceptiva que va des de la perifèria fins al sistema nerviós central.

Per mimetitzar la situació clínica en la qual molts mecanismes entren en joc, s'utilitzen diverses modalitats d'estímul (elèctric, tèrmic, mecànic o químic). Quan l'aplicació d'un estímul experimental dóna com a resultat una resposta estable i reproducible, es converteix en un mètode sensible per detectar accions analgèsiques.

La sensació dolorosa induïda es pot avaluar de forma quantitativa, utilitzant una escala visual analògica (EVA) o de forma qualitativa, amb qüestionaris. No obstant això, l'escala visual analògica és típicament utilitzada únicament per avaluar la dimensió sensorial del dolor, i no s'utilitza per a l'estudi de les vies del dolor o dels mecanismes subjacents.

La combinació entre les mesures subjectives amb les avaluacions objectives (per exemple: potencials cerebrals evocats, reflexos nociceptius o imatges) per avaluar les múltiples dimensions del dolor és la millor opció.

En l'avaluació dels analgèsics, molts estudis han utilitzat models aplicats a la pell, però des d'una perspectiva clínica els dolors més profunds i els models en els quals es provoqui hiperalgèsia i al·lodínia tenen més èxit.

En conseqüència, models de dolor segurs i vàlids utilitzant el múscul, l'os o les vísceres s'han desenvolupat conjuntament amb els models qu-

ímics que originen hiperalgèsia. Atès que aquests models mimetitzen molt millor la situació clínica dels pacients, són més útils per avaluar l'efecte analgèsic.

Els models de dolor experimental en humans poden, almenys en part, cobrir el buit entre els estudis preclínic i els assaigs clínics.

4. Valoració clínica de l'activitat analgèsica i/o antiinflamatòria dels fàrmacs

A causa del caràcter subjectiu de dolor, la seva valoració implica importants dificultats que intenten obviar-se amb mètodes que compleixin al màxim les condicions de fiabilitat i validesa.

Els mètodes de valoració clínica del dolor en humans es classifiquen en verbals, de control del consum d'analgèsics, conductuals i fisiològics.

Dins dels *verbals* tenim l'entrevista clínica, els autoregistes i els autoinformes. D'entre els diversos tipus d'autoinformes són especialment útils les escales quantitatives o d'intensitat: verbals, numèriques i analogico-visuals.

Un altre grup d'escales que permeten avaluar diversos aspectes relacionats amb el dolor són el McGill Pain Questionary i el West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory.

El *consum d'analgèsics* mitjançant la tècnica d'analgèsica controlada pel pacient és una prova objectiva de la intensitat del dolor durant un període de temps determinat.

Les tècniques *conductuals* es basen en l'observació d'aquelles conductes específicament indicadores de sensació dolorosa com són algunes postures corporals, expressions facials, queixes, etc. Per últim podem dur a terme mesures fisiològiques com ara fer una neurografia percutània o mesurar la temperatura corporal.

Per valorar els fàrmacs analgèsics en humans, poden emprar-se models de dolor induït en voluntaris sans, o bé valorar l'efecte analgèsic enfront de dolors aguts o crònics en pacients que pateixin determinades patologies.

Els models de dolor clínic agut utilitzats en els assaigs clínics són:

- dolor agut postoperatori (cirurgia abdominal, histerectomia)
- dolor postepisiotomia
- dolor postextracció de la tercera molar
- dolor còlic (ureteral, biliar)
- dismenorrea primària
- d'altres (traumatològics, infart de miocardi)

I els de dolor crònic: neoplàsic o reumàtic.

De tots els que s'han esmentat, els més emprats per estudiar el dolor agut són el dolor postoperatori i el dolor postextracció de la tercera molar.

Les característiques del darrer²³ el converteixen en un dels més idonis per a l'estudi dels AINE. Hem de tenir en compte que aquest model es duu a terme en pacients en els quals està indicada l'extracció d'una tercera molar inclosa en l'os i que no manifesten cap altra patologia; per tant es fàcil que participin en un assaig. A més es duu a terme en condicions ambulatòries, el procediment quirúrgic està estandarditzat i el dolor originat és d'intensitat moderada a intensa.

Han d'excloure's d'aquests estudis aquells pacients que presentin patologies que poden empitjorar amb l'administració dels fàrmacs en estudi. Per exemple si valorem un AINE haurem d'excloure pacients ulcerosos, amb discràsies sanguínies, hepatòpates, asmàtics, etc.

A intervals de temps determinats, fins a 6 hores després de l'administració del fàrmac, es determinen tant la intensitat com l'alleugeriment del dolor, mitjançant les escales analògiques visuals i les verbals. Un cop obtingudes les dades, es determina l'eficàcia analgèsica de la substància estudiada: el temps que triga a aparèixer l'alleugeriment del dolor, la seva durada, les diferències d'aquests paràmetres respecte al fàrmac de control, així com també la possibilitat d'aparició d'efectes indesitjables.

En el nostre grup vam poder utilitzar el model de dolor en humans que origina l'extracció de la tercera molar, gràcies a la col·laboració amb els cirurgians del Departament d'Odontostomatologia de la Facultat i també gràcies al fet que des de l'any 1992 vam posar en marxa el Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Clínica Odontològica Universitària, requisit imprescindible per poder dur a terme assaigs clínics.

L'Actualitat

Des de l'any 2009, pertanyo al grup de recerca emergent Neurofarmacologia i Dolor, acreditat per la Generalitat de Catalunya, del qual és coordinador el doctor Francisco Ciruela i del qual també en formen part els doctors Josep M. Arnau i Antoni Vallano, farmacòlegs clínics. La incorporació del doctor Ciruela a la nostra unitat ha suposat per a mi l'entrada a una nova dimensió de la farmacologia amb la utilització de les tècniques de BRET i FRET.

Aquestes tècniques de transferència energètica de ressonància lumínica es basen en una transferència no radioactiva d'energia d'excitació entre dipòls electromagnètics d'un donant i un acceptor. En el cas de la transferència d'energia per ressonància de fluorescència (FRET), el donant i l'acceptor son molècules fluorescents, mentre que en la transferència d'energia per ressonància de bioluminescència (BRET) el donant es bioluminescent i l'acceptor és fluorescent.

L'aspecte innovador a destacar d'aquestes tècniques és que ens permeten visualitzar, en temps real i *in vivo*, les interaccions entre proteïnes que tenen lloc en les cèl·lules vives. Com és ben conegut, molts processos biològics estan basats en aquestes interaccions entre proteïnes; així doncs la caracterització i visualització d'aquestes interaccions és cabdal per entendre diversos mecanismes cel·lulars.

Utilitzarem com a exemple per il·lustrar la feina duta a terme l'adenosina, reconegut neuromodulador del sistema nerviós central relacionat amb diverses patologies (epilèpsia, isquèmia cerebral, dolor crònic). Per tant els seus receptors poden ser dianes potencials per al tractament d'aquestes malalties. Un augment en el nombre de proteïnes que interactuen amb els receptors de l'adenosina pot obrir noves perspectives per a la comprensió i tractament d'aquestes alteracions.²⁴

L'existència d'una organització supramolecular oligomèrica que contingui dopamina, adenosina i receptors metabotrópics glutamatèrgics en les neurones de l'estriat està ja àmpliament acceptada per la comunitat científica.

Conclusions

La inducció de dolor experimental, tant en voluntaris sans com en pacients, pot unir el coneixement obtingut dels estudis en animals d'experimentació amb el coneixement obtingut en els estudis clínics, i d'aquesta manera convertir els estudis en animals d'experimentació en una eina importantíssima en la investigació traslacional en dolor. Els diferents mètodes poden ser utilitzats per avaluar tant els antics com els nous analgèsics i tenen un major impacte en el desenvolupament de nous analgèsics. Aquests mètodes poden influir en les decisions que hauran de prendre els clínics pel que fa a les dosis i indicacions quan prescriguin els analgèsics, per tal d'aconseguir la millor terapèutica analgèsica individualitzada per a cada pacient. Per tant acomplir l'enunciat de l'inici *from bench to bedside*.

Apunts finals

I si em permeten, i per anar finalitzant la meva exposició, els vull comentar un parell d'apunts referents a la meva trajectòria docent i de gestió a la Universitat de Barcelona.

Durant aquests 25 anys a la Facultat d'Odontologia com a professora de farmacologia he seguit duent a terme la meva tasca docent, i també de gestió.

He impartit farmacologia en els ensenyaments de Biologia, Nutrició Humana i Dietètica, Medicina, Podologia i Odontologia. I he estat cap d'estudis, vicedegana i, des de 2008, sóc la degana de la Facultat d'Odontologia, gràcies a la confiança que m'han atorgat els meus companys i al suport i col·laboració més directa de les Dres. Maria Peraire i Isabel Martínez i dels Drs. Joan Blasi, Jordi Bermúdez, Ricardo Pérez, José López, Josep M^a Ustrell, Joan Salsench i a les senyores Rosa Garcia, Mercé Gracia i al Sr. Jordi Albella.

Aquests 18 anys de col·laboració en la gestió de la meva Universitat, m'han permès viure de prop la complexitat organitzativa d'una universitat generalista com la nostra i de conèixer col·legues d'altres àrees de coneixement amb qui he compartit moments i hores inoblidables.

He tingut la sort al llarg del meu recorregut de veure com des dels anys

70 del segle passat, en què la recerca a Espanya i a Catalunya eren força precàries, s'han pogut assolir els nivells de reconeixement internacional actuals, que desitjo que no retrocedeixin per les dures condicions econòmiques en què ens trobem immersos. Des de la meua condició de professora de farmacologia i a partir d'ara membre d'aquesta Reial Acadèmia, seguiré aportant el meu petit gra de sorra per contribuir a l'avenç de la farmacologia i a la formació dels professionals sanitaris d'alt nivell que la nostra societat requereix.

Moltíssimes gràcies per la seva atenció.

Bibliografía

1. Planas, M.E., Sánchez, S., Valdecasas, F.G.
“Liberación de noradrenalina por reserpina I: Interacción con anfetamina y bretilio en bazo de gato” *Annals de Medicina* 1980, LXVI: 1154-1161
2. Sánchez, S., Planas, M.E., Valdecasas, F.G.
“Liberación de noradrenalina por reserpina II: Interacción con bretilio en conducto deferente de rata.” *Annals de Medicina*. 1980, LXVI: 887-892
3. Sánchez, S., Planas, M.E., Valdecasas, F.G.
“Efecto del bretilio sobre el conducto deferente aislado de rata. Interacción con otros fármacos”. *Archivos de Farmacología y Toxicología*. 1981, VII: 183-188
4. Barrot, M.
“Tests and models of nociception and pain in rodents” *Neuroscience*, 2012, 211: 39-50
5. Wolfe G., Mc Donald AD.
“The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (DEMEROL)”. *J. Pharmacol. Exper. Ther*, 1944; 80:300-307
6. D'Amour, F.E., Smith, D. L.
“Method for determining loss of pain sensation” *J. Pharmacol Exp Ther* 1941, 72: 74-76
7. Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C., Joris, J.
“A new sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia” *Pain* 1988; 32: 77-88
8. Randall, L.O., Selitto, G.L.
“A method for measurement of analgesic activity of inflamed tissue”. *Arch Int Pharmacodyn* 1957; 111:409-419
9. Hu, JW
“Calibration forceps: a useful tool to study mechanical nociception” *J. Pain* 2006, 7:40-42

10. Collier, H.O.J., Dinneen, L.C., Christine, A., Johnson, A., Schneider, C.
“The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse” *Br. J. Pharmac. Chemother* 1968; 32:295-310
11. Winter, C.A., Risley, E.A., Miss, G.W.
“Carrageenan induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs.” *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 111: 544-547
12. Planas, M.E., González, P., Rodríguez, L., Sánchez, S., Cevc, G.
“Noninvasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier, and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes.” *Anesth. Analg.* 1992; 75:615-621.
13. Planas, M.E., Sánchez, S., González, P., Rodrigues de Oliveira, J., Bartrons, R.
“Protective effect of fructose 1,6-bisphosphate against carrageenan-induced inflammation. *Eur. J. Pharmacol*, 1993; 237:251-255
14. Sánchez, S., Bartrons, R., Rodríguez, L., González, P., Planas, M.E.
“Protective effect of nifedipine against carrageenan-induced inflammation.” *Pharmacology* , 1998; 56: 131-136
15. Romero, A., Planas, M.E., Poveda, R., Sánchez, S., Pol, O., Puig, M.M.
“Anti-exudative effects of opioide receptor agonists in a rat model of carrageenan-induced acute inflammation of the paw”
Eur. J. Pharmacol 2005; 511: 207-217
16. Poveda, R., Fernández-Dueñas, V., Fernández, A., Sánchez, S., Puig, M.M., Planas, M.E.
“Synergistic interaction between fentanyl and the histamine H3 receptor agonist R-alfa-methylhistamine, on the inhibition of nociception and plasma extravasation in mice”
European Journal of Pharmacology, 2006; 541:53-56
17. Olesen, A.E., Andresen, T., Staahl C., Drewes, A. M.
“Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs” *Pharmacol Rew*, 2012; 64:722-779
18. Planas, M.E., Poveda, R., Sánchez, S., Romero, A., Puig, M.M.
“Non-steroidal anti-inflammatory drugs antagonise the constipating

- effects of tramadol”
Eur. J. Pharmacol 2003; 482: 223-226
19. Fernández-Dueñas, V., Ciruela F., Gandia, J., Sánchez, S., Planas, M.E., Poveda, R.
“Histamine H3 receptor activation potentiates peripheral opioid-mediated antinociception: substance P role in peripheral inflammation in mice”
Euro Journal of Pharmacology, 2010; 638: 72-77
 20. Poveda, R., Planas, M.E., Pol, O., Romero, A., Sánchez, S., Puig, M.M.
“Interaction between metamizol and tramadol in a model of acute visceral pain in rats”
Eur. J. Pain 2003; 7:439-448
 21. Fernández-Dueñas, V., Sánchez, S., Planas, M.E., Poveda, R.
“Adjuvant effect of caffeine on acetylsalicylic acid antinociception: prostaglandin E2 synthesis determination in carrageenan-induced peripheral inflammation in rat”
European Journal of Pain, 2008; 12: 157-163
 22. Fernández-Dueñas, V., Poveda, R., Fernández, A., Sánchez, S., Planas, M.E.
“Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain”
Pharmacology Biochemistry and Behaviour, 2011; 98 (3): 331-336
 23. Planas, M.E., Gay-Escoda, C., Bagán J.V., Santamaría, J., Peñarrocha, M., Maldonado, M., Puerta J.L., García-Magaz, I., Ruiz, J., Ortiz P., Sánchez, S. (cooperative study group)
“Oral metamizol (1g and 2g) versus ibuprofen and placebo in treatment of lower third molar surgery pain”
European Journal of Clinical Pharmacology, 1988; 53: 405-409
 24. Ciruela, F., Albergaria C., Soriano, A., Cuffi, L., Carbonell, L., Sánchez, S., Gandia, J., Fernández-Dueñas, V.
“Adenosine receptors interactin proteins (ARIPs): Behind the biology of adenosine signaling”
Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes, 2010; 1798 (1): 9-20



