

Las Prostaglandinas y su Relación con el Dolor de Origen Inflamatorio

Hilda Leonor González Olaya ¹

Resumen

El espectro de dolor abarca un amplio rango de sensaciones, desde el dolor considerado como una respuesta normal de nuestro organismo y de carácter protector, hasta el dolor patológico o anormal y de difícil tratamiento; pasando por el dolor de origen inflamatorio. El presente artículo describe de manera general los mecanismos involucrados en este último tipo de dolor, en donde la injuria tisular desencadena una serie de eventos que llevan a la reparación del mismo pero que además generan cambios en el funcionamiento normal de la vías nociceptivas, dando origen a las sensaciones de dolor. Dentro de los mediadores involucrados en el dolor de origen inflamatorio se destaca a las Prostaglandinas, por su importancia en el manejo farmacológico del dolor con agentes como los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que son los analgésicos de más amplio uso en la práctica clínica y cuyas acciones tanto a nivel periférico como en el SNC, también se describen a continuación.

Palabras Clave

Prostaglandinas, dolor inflamatorio, AINES.

INTRODUCCION

La asociación internacional para el estudio del dolor define esta palabra como “una experiencia sensorial desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos del daño tisular”. El

¹ MD. Docente Ciencias Básicas. Universidad Autónoma de Bucaramanga -UNAB-
Correspondencia: e-mail: mangozsa@col1.telecom.com.co

conocimiento, cada vez mayor, de los mecanismos fisiopatológicos en que subyacen los diferentes estados del dolor ha permitido comprender la manera como el Sistema Nervioso se comporta ante cada uno de ellos. Pero el dolor no se puede describir desde el punto de vista de un solo tipo de sensaciones sino de todo un espectro, en donde por un lado encontramos el dolor percibido cuando por ejemplo sufrimos un pinchazo o una pequeña quemadura; estas sensaciones son consideradas como útiles para nuestro organismo y un componente necesario de nuestro sistema sensorial. En el otro extremo, se ubican los dolores anormales, que han perdido su carácter protector; como por ejemplo la neuralgia trigeminal, el dolor en un miembro fantasma, la distrofia simpática refleja o el dolor producido por el daño de alguna estructura del Sistema Nervioso ya sea central o periférica, que son considerados dolores patológicos y recientemente han sido incluidos dentro de la denominación de Síndromes dolorosos regionales complejos. En medio de los dos extremos de este tipo de sensaciones se ubica el dolor que acompaña a la injuria tisular, el cual es producido por estímulos químicos, mecánicos y térmicos que evocan una reacción inflamatoria como parte del proceso de reparación.¹ En estos dos últimos tipos de dolor se producen en las vías nociceptivas una serie de cambios fisiológicos, bioquímicos y morfológicos que van a explicar las características de estas sensaciones en ciertas patologías.

Al igual que el dolor, la idea de controlarlo, es tan antigua como el hombre mismo; y fue en la naturaleza donde se encontraron los dos prototipos de analgésicos de acción central y periférica respectivamente - *el opio* y *los salicilatos* -. Hoy en día, fármacos con mecanismos de acción semejantes a estos dos agentes son aún la base para el manejo farmacológico del dolor, y en la práctica clínica actual continúa siendo un problema la elección de un fármaco ideal para el manejo de diferentes tipos de dolor, ya sea por la presencia de efectos secundarios o por la falta de eficacia de muchos analgésicos en el manejo de ciertos tipos de dolor, en los cuales esto se convierte en un reto difícil de superar.²

El objetivo del presente artículo es revisar de manera general algunos de los mecanismos fisiopatológicos que ocurren en los sitios donde existe un proceso inflamatorio y explican la presencia de sensaciones dolorosas. Se hace énfasis en el papel de las prostaglandinas como base para entender el principal mecanismo de acción de los analgésicos del tipo de los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

ORIGEN DE LAS SEÑALES DOLOROSAS EN LOS SITIOS CON INFLAMACION

La presencia de un agente extraño, o la injuria tisular, desencadenan una respuesta inflamatoria, en la cual se destacan varios aspectos importantes: Se produce el reclutamiento de leucocitos (polimorfonucleares en la fase aguda y macrófagos y linfocitos T en la fase crónica); y por otro lado se desencadena una cascada de activación y liberación de mediadores de diferentes orígenes: algunos producidos por el tejido lesionado, sustancias de origen vascular, productos de las células inmunes o sustancias liberadas por las fibras aferentes o simpáticas. Entre estos mediadores se encuentran la histamina (liberada por los basófilos), serotonina (de los mastocitos), potasio liberado en los tejidos lesionados, material lisosomal de los neutrófilos, quininas tisulares y plasmáticas (kalidina, bradiquinina), factores de la coagulación, catecolaminas liberadas por las neuronas postganglionares simpáticas, eicosanoides, fracciones del complemento, interleukinas y otros subproductos de las reacciones inmunes²⁻⁴. El esquema de los mediadores involucrados en la generación de las señales dolorosas durante los procesos inflamatorios se observa en la Figura 1.

Ferreira y cols. han clasificado los mediadores inflamatorios en dos tipos de acuerdo a sus acciones: los activadores directos de los nociceptores y aquellos que sensibilizan a los nociceptores (up-regulators)². Dentro del primer grupo se incluye a la bradikinina, Histamina, la serotonina, y al potasio; y dentro de los mediadores que sensibilizan a los nociceptores se encuentran las prostaglandinas, leucotrienos, interleukinas, sustancia P, el Factor de crecimiento Nervioso etc.

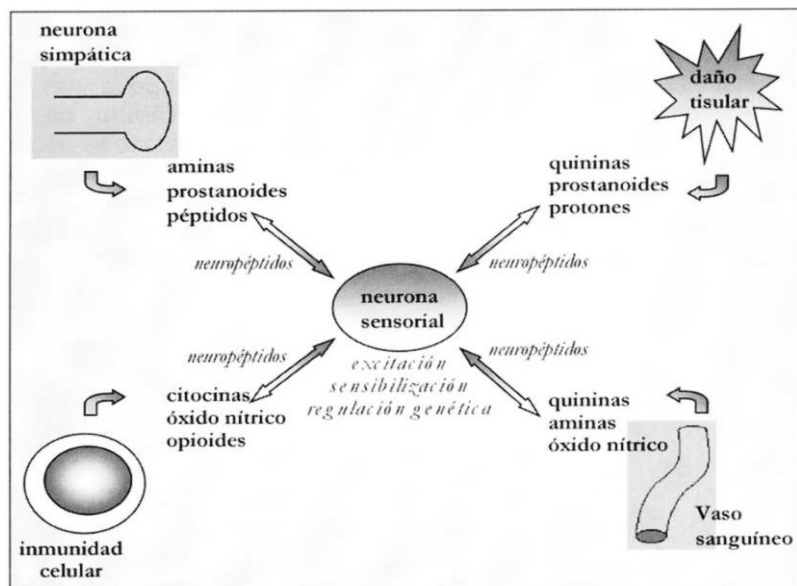


Figura 1. Esquema de los mediadores involucrados en la generación de las sensaciones de dolor durante procesos inflamatorios

Las terminaciones nerviosas libres de las fibras C (nociceptores polimodales) y de las pequeñas fibras mielinizadas Aδ (mecanorreceptores de alto umbral) han sido ampliamente asociados con la hiperalgesia inflamatoria⁵. En primer lugar, como se mencionó anteriormente, los nociceptores pueden ser activados directamente por muchas de estas sustancias liberadas, generando impulsos que se van a traducir como sensaciones dolorosas. En segundo lugar, pueden ser sensibilizados, es decir, ocurre una disminución en su umbral de respuesta^{4,6}, facilitando de esta manera su activación con intensidades de estímulos (mecánicos, térmicos etc.) menores que las necesarias en condiciones normales, lo cual explica en parte, la presencia del fenómeno de hiperalgesia. Y en tercer lugar, se han reconocido una clase de nociceptores, que en condiciones normales parecen no responder a estímulos nocivos térmicos y mecánicos, pero se llegan a hacer activos cuando el tejido inervado por ellos se inflama; a este tipo de nociceptores se les denomina nociceptores silentes⁷.

Por otro lado, la activación de las terminaciones nociceptivas induce un reflejo axónico que permite la liberación retrógrada de los neuropéptidos contenidos en ellas, principalmente la sustancia P, la neurokinina A y el Péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Estos péptidos también alteran la excitabilidad de las fibras sensoriales y fibras postganglionares simpáticas ubicadas en cercanía del sitio afectado, y contribuyen directa e indirectamente en la inflamación neurogénica, causando vasodilatación, extravasación de plasma y degranulación de células mastoides, lo que va a permitir la liberación de otros mediadores inflamatorios como la histamina y la serotonina.^{4,8}

El Factor de crecimiento Nervioso, ha sido recientemente involucrado en el dolor de origen inflamatorio. Está neurotrofina, es secretada normalmente por las células blanco para regular el crecimiento y mantenimiento del fenotipo celular de las neuronas sensoriales y simpáticas, pero se ha observado un aumento en su producción durante los procesos inflamatorios, y se ha involucrado en procesos que incrementan la síntesis de los anteriores neuropéptidos, y en la regulación de la síntesis de otras proteínas celulares como canales iónicos^{4,9}.

Otro mediador que ha sido objeto de múltiples investigaciones en los últimos años es el Oxido Nítrico (ON). Esta pequeña molécula gaseosa es generada de la L-Arginina por la actividad de la Sintetasa de Oxido Nítrico.

Una vez generado, el ON actúa como un mensajero intercelular difundiendo hacia su tejido blanco y estimulando a la Guanilato ciclasa soluble, para aumentar los niveles de GMP_c. Este segundo mensajero, a su vez, puede regular la actividad de una variedad de enzimas intracelulares. La mayor parte de la evidencia a cerca del papel de este mediador en la nocicepción orienta hacia su intervención en los mecanismos pro-nociceptivos, tanto al nivel periférico como central, y es claro que cuando se produce una injuria tisular existe una mayor actividad de la Sintetasa de Oxido Nítrico en las neuronas sensoriales. Sin embargo, algunos investigadores han encontrado resultados que involucran al Oxido Nítrico, como mediador antinociceptivo, principalmente mediando algunas de las acciones analgésicas de ciertos agentes como los opiodes y la dipirona^{10,11}.

Así, durante un proceso inflamatorio, los nociceptores están rodeados de un considerable número de sustancias, las cuales mediante un proceso de señalización química, se unen a sus receptores ubicados en la membrana celular alterando directamente, en algunas oportunidades, la actividad de los canales iónicos de membrana, o en la mayoría de los casos, activando cascadas de segundos mensajeros que pueden fosforilar o inducir la síntesis de nuevas proteínas (como canales iónicos o quimiorreceptores) y producir cambios en la excitabilidad de la membrana y en el fenotipo celular, lo que lleva finalmente a generar o amplificar las señales dolorosas^{6,11}.

PAPEL DE LAS PROSTAGLANDINAS (PG) EN LA FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR DE ORIGEN INFLAMATORIO

Una variedad de prostanoideos (PG E₂, PGI₂ y LTB₄) se

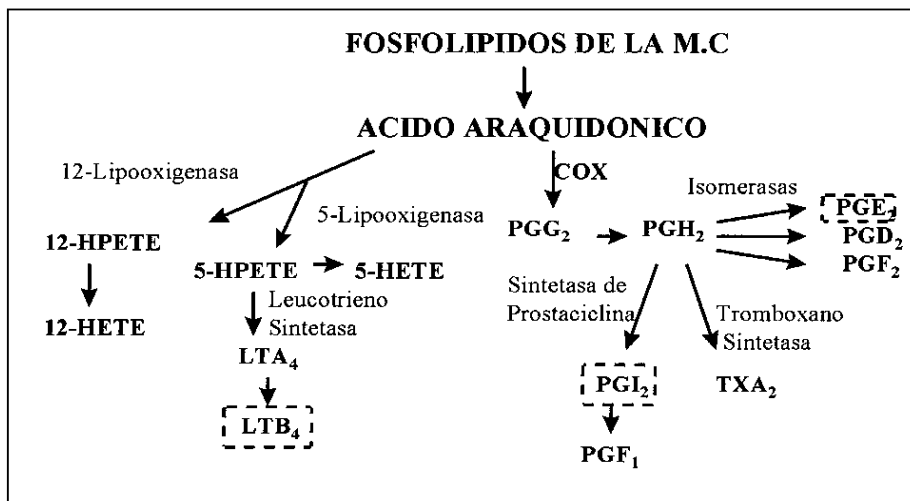


Figura 2. Biosíntesis de Prostaglandinas y Leucotrienos. En recuadros, se resaltan las involucradas directamente con el dolor de origen inflamatorio. COX:Ciclooxigenasa, LT:Leucotrieno, PG:Prostaglandinas.

ubican dentro de los más importantes mediadores de la hiperalgesia inflamatoria ^{12,13}.

Los fosfolípidos presentes en la membrana celular son la fuente más importante de Acido araquidónico en el organismo. A partir de éste y por acción por acción de la enzima ciclooxigenasa (COX), se sintetizan las diferentes prostaglandinas (PG) (Ver esquema en la figura 2)¹⁴. Existen dos isoformas de esta enzima: la COX1, constitutivamente expresada en la mayoría de las células, y la COX2, la cual no está presente normalmente, pero es inducida por ciertos factores séricos, citoquinas y factores de crecimiento, liberados cuando ocurre un daño tisular. De esta manera, la COX 2 está involucrada en la producción de prostaglandinas en los sitios de inflamación, pero no en otros sitios como el tracto gastrointestinal y el riñón, donde estas sustancias participan en mecanismos fisiológicos normales. ^{11,12}.

La asociación entre PG y dolor ha sido claramente establecido cuando existe un proceso inflamatorio. En animales de experimentación, se ha observado que cuando las prostaglandinas son inyectadas solas en una parte sana del cuerpo del animal, éste presenta un mínimo comportamiento de dolor. Pero si se inyectan intradérmicamente o intraarterialmente en un área previamente lesionada o inflamada, se acentúan sus conductas de dolor. En humanos las PG, usualmente no evocan dolor cuando son inyectadas intradérmicamente en un tejido sano ³.

Aunque existen informes a cerca de la capacidad de la PG E₂ y la PGI₂ para activar directamente los nociceptores y de que la PG E₂ estimula la liberación de sustancia P de las neuronas sensoriales en cultivo, el efecto más frecuentemente observado para las prostaglandinas es la sensibilización de los nociceptores (Up-regulator), reduciendo su umbral de activación e incrementando su respuesta a otros estímulos ⁴. Otras PG como las PGA₁, PGB, parecen no intervenir en estos procesos de sensibilización ¹².

La presencia de PG se ha evidenciado no sólo en los sitios donde se produjo el daño tisular, sino también al nivel del Sistema Nervioso Central (S.N.C). Ferreira y col. fueron los primeros en sugerir que la hiperalgesia que acompaña a la inflamación periférica es debida a la liberación de PG, tanto en el ámbito periférico como central. Recientemente se ha demostrado, que la administración intratecal de prostaglandinas induce estados de hiperalgesia, y que la estimulación nociva somática con daño tisular, induce la liberación de PGF_{2a} y aumenta los niveles extracelulares de Acido Araquidónico en la médula espinal y en la corteza sensorial ¹⁵. Por otro lado, las PG actuando presinápticamente, inhiben la liberación de Noradrenalina, acción que podría influir en las vías noradrenérgicas bulboespinales que inhiben la transmisión nociceptiva ¹⁶.

Las PG actúan a través de un número de receptores específicos que poseen siete dominios transmembrana y activan la producción de un segundo mensajero, el AMP_c. De éstos probablemente los más importantes son el receptor EP para la PG E₂ y el Receptor IP para la PGI₂ (Prostaciclina) por sus comprobados efectos sobre las neuronas sensoriales ^{4,13}.

Así, bajo el efecto de las PG se produce en los nociceptores un incremento en el AMP_c y activación de una Proteín kinasa A, con una subsecuente fosforilación de un canal iónico o modulación de estructuras citosólicas que controlan los niveles de Ca⁺⁺ intracelular; cambios que promueven la sensibilización de los mismos. En cultivos celulares de ganglios de la raíz dorsal se ha podido observar que la PGE₂, aumenta una corriente de Ca⁺⁺ sensible a voltaje, y facilita de esta manera la liberación de sustancia P de las fibras C estimuladas ^{2,4}.

Algunos leucotrienos han sido también involucrados en los mecanismos que median la producción de dolor. Estas sustancias pueden ser sintetizados por los glóbulos blancos, a partir del Acido Araquidónico. Particularmente el LTB₄, se ha relacionado con la producción de hiperalgesia ^{2,3}. La inyección intradérmica de LTB₄ (un producto de la vía de la 5-Lipooxigenasa) o de 8R,15S-diHETE (un producto de la vía de la 15-Lipooxigenasa) producen una disminución en los umbrales nociceptivos. Este último derivado del Acido Araquidónico produce hiperalgesia directamente, por disminución de los umbrales mecánicos y térmicos de las fibras C, mientras que el LTB₄ parece actuar indirectamente, aumentando la liberación de 8R,15S-diHETE de los polimorfonucleares ⁴.

LAS PROSTAGLANDINAS Y EL MANEJO FARMACOLOGICO DEL DOLOR

Tradicionalmente, el manejo farmacológico del dolor se ha fundamentado en la existencia de fármacos que actúan principalmente en la periferia, es decir, en los sitios donde se originan las señales de dolor y de fármacos que actúan fundamentalmente en el S.N.C. Dentro del primer grupo se han ubicado a los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES); y dentro del grupo de los agentes que tienen acción central, los principales exponentes son los derivados opiáceos.

Teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos que ocurren en los sitios donde existe un proceso inflamatorio, algunos investigadores han propuesto una clasificación para diversos fármacos que pudieran intervenir en los procesos que ocurren en los nociceptores, algunos ampliamente utilizados en la práctica clínica y otros sólo a nivel experimental. Por un lado, está el grupo de aquellos agentes capaces de inhibir la activación directa de estos receptores, dentro de los cuáles se incluyen los

antihistamínicos, los anestésicos locales, los antagonistas α adrenérgicos y otros aún en experimentación como los bloqueadores de los receptores para la bradiquinina. En segundo lugar, se encuentran los fármacos que previenen el desarrollo de la hiperalgesia; dentro de este grupo se ubican los inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (los AINES), otros agentes simpaticolíticos, (Guanetidina, propanolol), bloqueadores de la síntesis o liberación de citoquinas (Antiinflamatorios esteroideos, antagonistas de la IL1b), y bloqueadores de la Sintetasa de Oxido Nítrico. Otro grupo lo conformarían aquellos agentes que bloquean directamente la hiperalgesia actuando periféricamente, como algunos opiáceos y algunos AINES (dipirona, diclofenac, nimesulide, entre otros, que además de prevenir la hiperalgesia, se ha encontrado son capaces de producir un bloqueo de la misma si ya está en curso) ^{2,6}. A continuación se resaltarán algunos aspectos importantes relacionados con los AINES.

Acciones Periféricas de los AINES

La utilidad de los AINES se fundamenta en aquellos procesos en donde se aumenta la síntesis de PG, ya que estos agentes ejercen su efecto antinociceptivo mediante la inhibición de la enzima COX y por lo tanto logran prevenir la aparición de hiperalgesia inducida por las PG.

Los Salicilatos como el Acido Acetil Salicílico (ASA) y otros, inhiben la síntesis de PG por acetilación de esta enzima; El ASA dona de manera irreversible el grupo acetilo y de esta manera la enzima es inactivada. Otras acciones del ASA incluyen la inhibición de la reacción tisular de la bradiquinina, inhibición de la liberación de histamina y disminución en la permeabilidad vascular. Estas acciones reducen la facilitación de la descarga de los receptores de dolor, producida por estos los agentes humorales ^{11,12}.

AINES diferentes a la aspirina, actúan reversiblemente sobre la ciclooxigenasa. Dentro de éstos se incluyen los derivados de ácido acético (Indometacina, Sulindac, Etodolaco, diclofenac, ketorolaco etc.); los derivados del ácido propiónico (Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, etc); los fenamatos (Ácidos mefenámico, flufenámico, tolfenámico, etc); los derivados del oxicam (Piroxicam, Tenoxicam, Meloxicam), derivados del paraaminofenol (el Acetaminofen o Paracetamol etc) y las pirazolonas (dipirona, fenilbutazona etc).

Con el descubrimiento de la COX2 (enzima inducible) se pudo determinar que su inhibición produce un efecto antiinflamatorio y analgésico, mientras que la inhibición de la COX1 induce los efectos tóxicos atribuibles a los AINES principalmente en el ámbito renal y gástrico. En la actualidad, la mayoría de estos agentes inhiben ambas

isoformas de la enzima. Sin embargo, la mayoría de ellos son: o bien inhibidores más selectivos de la COX1 que de la COX2 como por ejemplo la Indometacina, el Ibuprofeno y la Aspirina; o inespecíficos, por ejemplo el Diclofenac y el Acetaminofen; y todos se asocian con efectos tóxicos. Recientemente, se han desarrollado inhibidores más selectivos de la COX 2, los cuales poseen actividad antiinflamatoria y antinociceptiva con menos efectos indeseables (Nimesulide, Meloxicam etc). ¹¹

Acciones centrales de los AINES

En adición al desarrollo de los AINES con selectividad COX2, se plantean otras posibles acciones para algunos AINES, diferentes de la inhibición de las síntesis de prostanoideos, y en localizaciones diferentes al sitio de la inflamación. Se ha observado por ejemplo, que mientras la aspirina, la indometacina, y muchos otros AINES son eficaces inhibidores de la síntesis de PG; la dipirona, y el acetaminofen entre otros, no lo son ¹⁶. No obstante lo anterior, la dipirona es capaz de contrarrestar la hiperalgesia ya establecida, debido a su capacidad de bloquear directamente la sensibilización de los nociceptores (down-regulation), y muy posiblemente a su efecto en el SNC, investigado en los últimos años. Igualmente, en un modelo de hiperalgesia inducida por carragenina o PGE2, en ratas, se demostró que el diclofenac comparado con la Indometacina, podía al igual que ésta, prevenir la aparición de hiperalgesia, pero adicionalmente tenía una acción anti-hiperalgésica mediada por una desensibilización de los nociceptores, posiblemente a través del sistema del Oxido Nítrico-GMPc ¹⁷.

El efecto de los AINES en el SNC, se fundamenta con la evidencia misma de acciones algógenas de las PG en el mismo, y se ha demostrado fundamentalmente a nivel experimental, mediante técnicas comportamentales y electrofisiológicas; utilizando como vías de administración, la sistémica o microinyecciones a través de cánulas insertadas en diferentes estructuras del SNC.

Desde 1972, Flower y Vane, propusieron que parte de las propiedades analgésicas y antipiréticas del Acetaminofen eran debidas al bloqueo selectivo de la prostaglandin sintetasa en el SNC¹⁶. En igual sentido, Herrero y col., demostraron la eficacia analgésica a nivel espinal de la inyección sistémica de Flunixinina, utilizando como modelo el reflejo de retirada en ratas y realizando registros electrofisiológicos de unidades motoras aisladas ¹⁸.

Además de sus acciones espinales, también se han propuesto otros niveles de acción de los AINES en el SNC, como la sustancia gris periacueductal y núcleos en la formación reticular bulbar, que reciben aferencias nociceptivas y de donde parten fibras descendentes que modulan las entradas de dolor en la médula espinal. Es-

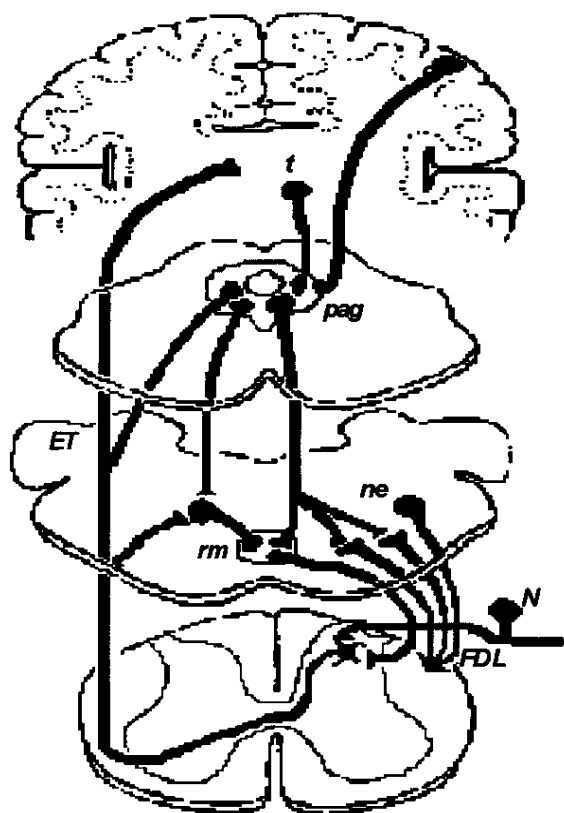


Figura 3. Vías inhibitorias descendentes. c: corteza; t: tálamo, pag: Sustancia Gris periacueductal, rm: rafe magnus, ne: vía noradrenérgica, FDL: Funiculo dorsolateral, et: Vías espinotalámicas, N: Ganglio de la raíz dorsal.

(Modificado de Gerald KM, Donald LE, John EM. The neurology of pain. Clinical neurology, 2: 1-72.1988).

tas eferencias utilizan diferentes neurotransmisores. Existen al menos dos sistemas inhibitorios diferentes: la vía serotoninérgica, originada en los núcleos del Rafe Magnus, la cual parece excitar interneuronas inhibitorias que contienen opiáceos endógenos, en cada segmento espinal; y una segundo sistema de inhibición descendente que utiliza neurotransmisores α_2 adrenérgicos y que también se activa con la estimulación de la sustancia gris periacueductal y núcleos del Rafe Magnus (Ver Fig. 3)⁵. Ferreira y cols, encontraron que la hiperalgesia que acompaña la inflamación inducida por la inyección de carragenina en la pata de la rata, podía ser reducida por la inyección intraventricular de AINES. También en múltiples modelos animales, se ha encontrado que la administración sistémica de dipirona, acetaminofen, indometacina, ibuprofeno y diclofenac, pueden deprimir las respuestas talámicas unitarias, evocadas por estímulos nocivos¹⁹⁻²¹; y microinyecciones de dipirona a nivel de la sustancia gris periacueductal en ratas, deprime los reflejos de retirada, así como la actividad evocada en los

axones espinales ascendentes por estimulación de las fibras C. De esta manera, es posible que los AINES produzcan efectos tanto a nivel espinal como supraespinal actuando sobre los mecanismos descendentes de control del dolor, los cuales a su vez deprimen la transmisión de mensajes nociceptivos a nivel espinal.

No está claro si los efectos de estos fármacos a nivel del SNC, dependen exclusivamente de la inhibición de la ciclooxigenasa. Utilizando enantiómeros de los derivados del ácido arilpropiónico, como el flurbiprofen, se han observado efectos analgésicos independientes de la supresión en la síntesis de PG. . Un enantiómero, la forma S, es capaz de inhibir la síntesis de PG, la inflamación y el dolor en ratas; mientras que la forma R demostró muy pobre efecto en la síntesis de PG y ningún efecto antiinflamatorio, pero era tan efectivo como el anterior en su efecto antinociceptivo. Por lo anterior se sugirió que existía un sitio de acción antinociceptiva a nivel del SNC para las formas S y R del flurbiprofen y un sitio periférico adicional para la forma S. Estos hallazgos pueden ser de importancia clínica, ya que también se demostró el efecto analgésico de ambos enantiómeros en humanos²².

En conclusión, lo expuesto anteriormente deja claro que cada vez se conocen mejor los mecanismos celulares y moleculares que intervienen en la generación de las sensaciones dolorosas asociadas con procesos inflamatorios, lo que ha permitido ampliar las perspectivas farmacológicas para el manejo del mismo, con nuevos blancos de acción. Por otro lado, el descubrimiento de varias formas de la enzima ciclooxigenasa, de la liberación de PG en el SNC y la efectividad comprobada experimentalmente de los AINES actuando en diferentes niveles del Sistema Nervioso, y mediante acciones diferentes a la inhibición de la COX, aumenta también las perspectivas en el uso de estos fármacos, orientando la investigación fundamentalmente hacia la obtención de sustancias con mayor eficacia analgésica y con menores efectos secundarios.

SUMMARY

Pain spectrum embraces a wide range of sensations. From pain considered as a normal response of our body which has a protective function, to pathologic or abnormal pain that is very difficult to treat (including inflammatory pain.) This article gives a general overview of the mechanisms that are involved in the last mentioned type of pain where a tissue injury produces several events that lead to a repair of the tissue integrity but they generate changes in the normal functioning of the nociceptive pathways bringing as a result the pain sensations. Among the mediators involved in pain response, Prostaglandins (Pgs) are distinguished as some of the most important compounds, because of their relevance as an objective of the pharmacologic manipulation of pain with agents like Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs(NSAID) which are the most used analgesics in the clinical practice, and whose actions at peripheral and central levels are described in this article

KEY WORDS: (NSAID) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Pain, Inflammation, Prostaglandins.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervero F, Laird J. One Pain or Many Pains? A New Look at Pain Mechanisms. *NIPS* 1991; 6:268-272.
2. Ferreira SH The role of interleukins and Nitric Oxide in the mediation of inflammatory Pain and its control by peripheral Analgesics. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1).
3. Morley GK, Erickson DL, Morley JE. The Neurology of Pain. *Neurology* 1988;16.
4. Dray A Inflammatory mediators of pain. *Br. J. of Anaesthesia* 1995; 75:125-131.
5. Cross SA. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69:377-383.
6. Ferreira SH A classification of peripheral analgesics based upon their mode of action. edited by Sandler M and Collins GM, 1988.
7. Mc Mahon SB and Koltzenburg M Novel classes of nociceptors: Beyond Sherrington. *TINS* 1990; 13:199-201.
8. Dray A, U.L., Dickenson A Pharmacology of chronic pain. *TIPS* 1994; 15:190-197.
9. Garabedian BS, K.S., Haddad JJ Involvement of interleukin 1b, nerve growth factor and prostaglandin E₂ in endotoxin-induced localized inflammatory hyperalgesia. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 121:1619-1626.
10. Semos ML, H.P. The role of Nitric Oxide in spinal Nociceptive Reflexes in rats with Neurogenic and Non-neurogenic Peripheral Inflammation. *Neuropharmacol.* 1994; 33(11):1487-1497.
11. Perkins M and Dray A Novel pharmacological strategies for analgesia. *Ann. of Rheumatic diseases* 1996; 55:715-722.
12. Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 601-57.
13. Murata T, U.F., Toshiyuki M. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997; 388:678-682.
14. Yamamoto T, Nozaki TN. Role of spinal cyclooxygenase (COX)-2 on thermal hyperalgesia evoked by carageenan injection in the rat. *Neuroreport* 1997; 8:2179-2182.
15. Herrero JF, Thorn SA, Headley PM. Relative Peripheral, spinal, and supraspinal Actions of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (Flunixin) Compared to a Mu-opioid agonist (Fentanyl) on Nociceptive Reflex in the Rat. *Analgesia* 1996; 2: 11-18.
16. Tortorici V, Vanegas H. Anti-nociception induced by systemic or PAG-microinjected Lysine- acetylsalicylate in rats. Effects on Tail-flick related activity of medullary Off- and On- cells. *Eur J of Neuroscience* 1995;7: 1857-65.
17. Tonussi CR, F.S. Mechanism of Diclofenac analgesia : direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur J of Pharmacol* 1994; 251(2-3):173-179.
18. Herrero JF, Headley PM. Reversal by naloxone of the spinal antinociceptive actions of a systemically-administered NSAID. *Br J of Pharmacol* 1996; 118: 968-72
19. Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary Off- and On- cells in the antinociception produced by dipirone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 1994; 57:2, 197-205.
20. Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995; 103: 1-44.
21. Pini LA, Vitale G, Ottani A, et al. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 934-40.
22. Geisslinger G, Schaible HG. New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 513-20