

Rev. Soc. Esp. Dolor
11: 210-222, 2004

Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico

F. Neira¹ y J. L. Ortega¹

Neira F, Ortega JL. NMDA glutamatergic receptor antagonists for the management of chronic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 210-222.

SUMMARY

NMDA receptors are associated to learning and memory processes, development and neural plasticity, as well as acute and chronic pain conditions. They are involved in the onset and maintenance of central sensitization associated to damage or inflammation of peripheral tissues.

Glutamate is the main amino acid that stimulates the CNS, can be involved in nociceptive transmission processes at the spine level and is the main responsible for the fast synaptic transmission. The action of glutamate in the pain routes is mostly mediated by ionotropic receptors (AMPA, NMDA and kainic). The activation of NMDA receptors plays a major role in the excitatory neurotransmission and the synaptic plasticity of the CNS.

Glutamate and its agonists (NMDA, AMPA or kainic acid) are involved in the generation and maintenance of hyperalgesia conditions (exacerbated response to noxious stimulus) and allodynia (decrease of pain threshold).

The clinical effectiveness of NMDA receptor antagonists (ketamine, memantine, amantadine, dextromethorphan, methadone) is analyzed. Their potential indications include: cancer-related neuropathic pain; postherpetic neuralgia, chronic traumatism; amputation; spine injury; centrally-originated pain secondary to cerebrovascular accident, phantom limb pain; restless legs syndrome, orofacial chronic pain; fibromyalgia and surgery, among others.

¹FEA. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz

Recibido: 23-03-04.
Aceptado: 26-03-04.

The effectiveness of ketamine when orally or parenterally administered has been studied in central dysesthetic pain, neuropathic pain in the traumatic cauda equina syndrome, allodynia and hyperalgesia.

Dextromethorphan is a non-opiate antitussive and a non-competitive blocker of NMDA receptors. One of its indications is the management of diabetic neuropathy.

Methadone binds mainly to opiate receptors mu, but it is also a non-competitive antagonist of NMDA receptors. The use of methadone improves the management of pain since it reduces the development of tolerance to opiates.

Memantine is a non-competitive antagonist of NMDA receptors. It reduces the intracortical activation and increases the intracortical inhibition. Experimentally, it has shown antinociceptive effects during the phase secondary to the inflammation induced by the formaline test. It reduces the thermal and mechanical hyperalgesia.

NMDA receptor antagonists open new perspectives for the management of neuropathic pain. These drugs are frequently combined with other analgesics, generally acting as adjuvants. The disparate results obtained with different antagonists used for the same indication confirm the complexity of their mechanism of action, which is not limited to antagonism of NMDA receptors, but it goes much more beyond that. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: NMDA receptor antagonists. Memantine. Ketamine. Dextromethorphan. Methadone.

RESUMEN

Los receptores NMDA están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo y la plasticidad neural, así como con los estados de dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos.

El glutamato es el principal aminoácido excitatorio del SNC, puede participar en los procesos de transmisión nociceptiva a nivel espinal, siendo el principal responsable de

la transmisión sináptica rápida. La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores ionotrópicos (AMPA, NMDA y kaínicos). La activación de los receptores NMDA juega un papel importante en la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad sináptica del SNC.

El glutamato o sus agonistas (NMDA, AMPA o ácido kaínico) están involucrados en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo nocivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso).

Se analiza la eficacia clínica de los antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, memantina, amantadina, dextrometorfano y metadona). Entre sus posibles indicaciones se encuentran: dolor neuropático oncológico, neuralgia postherpética, traumatismo crónico, amputación, lesión de la médula espinal, dolor de origen central secundario a accidente cerebrovascular, dolor de miembro fantasma, síndrome de piernas inquietas, dolor crónico orofacial, fibromialgia y cirugía, entre otros.

La efectividad de la ketamina por vía oral y parenteral ha sido estudiada en el dolor disestésico central, el dolor neuropático en el síndrome de cola de caballo traumático, la alodinia y la hiperalgesia.

El dextrometorfano es un antitusígeno no opioide y un bloqueante no competitivo de los receptores NMDA. Entre sus indicaciones se encuentra el tratamiento de la neuropatía diabética.

La metadona se une fundamentalmente a los receptores opioides, pero además es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. La utilización de la metadona permite mejorar el control del dolor al disminuir el desarrollo de tolerancia a los opioides.

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Disminuye la facilitación intracortical y aumenta la inhibición intracortical. Experimentalmente ha demostrado características antinociceptivas en la fase secundaria a la inflamación inducida por la prueba de la formalina. Disminuye la hiperalgesia térmica y mecánica.

Los antagonistas de los receptores NMDA, abren un nuevo horizonte en el tratamiento del dolor neuropático. Son fármacos que habitualmente requieren la asociación de otros analgésicos, normalmente actúan como coadyuvantes. Los resultados dispares de los diferentes antagonistas sobre una misma indicación, no hacen sino confirmar la complejidad de su mecanismo de acción, que no se limita a antagonizar los receptores NMDA, sino que va mucho más allá. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Antagonistas receptor NMDA. Memantina. Ketamina. Dextrometorfano. Metadona.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. RECEPTOR GLUTAMATÉRGICO N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)
3. GLUTAMATO
4. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA
 - 4.1. Ketamina
 - 4.2. Dextrometorfano
 - 4.3. Metadona
 - 4.4. Memantina
 - 4.5. Amantadina
5. APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA
 - 5.1. Dolor central
 - 5.2. Síndrome doloroso regional complejo
 - 5.3. Fibromialgia
 - 5.4. Dolor neuropático inespecífico
 - 5.5. Dolor neuropático agudo o crónico
 - 5.6. Neuralgia orofacial
 - 5.7. Dolor del miembro fantasma
 - 5.8. Dolor isquémico
 - 5.9. Neuralgia posherpética
6. CONCLUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor ha pasado de ser una necesidad a una exigencia del ciudadano y del propio médico. En épocas pasadas se consideraba, hasta cierto punto, normal el padecimiento de dolor en algunas circunstancias (parto, postoperatorio, enfermedades oncológicas, artrosis,...). La mayor información a través de los diferentes medios de comunicación, incluido internet, hace que el ciudadano demande una mayor calidad de vida. Ello conlleva tratar el dolor cuando se presenta. Pero, realmente, la calidad en el tratamiento del dolor se consigue cuando es efectivo y se evita la aparición de efectos secundarios. Ello supone un reto para los algólogos.

Los continuos avances en la investigación biomédica ha permitido un tratamiento más racional de los pacientes. Se han encontrado nuevas indicaciones para el tratamiento del dolor de fármacos sintetizados, inicialmente, para otros fines (antiepilépticos,

antidepresivos, anestésicos,...). Así el arsenal terapéutico de las Clínicas del Dolor se ha visto sustancialmente enriquecido.

Es necesario una revisión de las indicaciones de fármacos, utilizados en la práctica clínica en las Unidades del Dolor, y que por diferentes motivos no se contemplaron cuando fueron inicialmente comercializados.

En esta ocasión se realiza una revisión de los antagonistas de los NMDA y su posible aplicación en el tratamiento del dolor crónico, dilucidándose su posible eficacia, utilidad clínica y evidencia científica.

2. RECEPTOR GLUTAMATÉRGICO N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA)

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se localizan en las células del asta posterior de la médula espinal (ME), después de la sinapsis, son los encargados de mediar la reacción generada por la descarga polisináptica de fibras aferentes primarias nociceptivas. La activación de los receptores NMDA se relaciona con la transmisión en fibras aferentes nociceptivas, posiblemente fibras A delta y C (1).

Los receptores NMDA están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo y la plasticidad neural, así como con los estados de dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central, asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos (2-14).

La estimulación repetitiva de fibras C origina un aumento del tamaño de los campos receptivos y de la respuesta de las neuronas nociceptivas espinales a los estímulos adecuados. Este fenómeno, denominado "wind-up", está mediado por la liberación de glutamato y sustancia P (SP) por aferencias primarias de tipo C, que actúan sobre receptores NMDA y neurocinina1 (NK1). La vía final común de la activación del receptor NK1 y NMDA es el incremento de calcio intracelular libre ionizado, que puede explicar la hiperexcitabilidad neuronal persistente. La activación de estos receptores puede activar la proteína-quinasa C por la vía de la cascada de inosítoles. La activación de estos receptores produce la síntesis de prostaglandinas y de óxido nítrico. La facilitación lenta y conservada, depende de la correlación de neurocininas, especialmente la SP y aminoácidos excitadores (AE), que actúan sobre los receptores NMDA. La facilitación es bloqueada por antagonistas de los NMDA y antagonistas específicos del receptor de NK1, que se postula es el principal lugar de unión de la SP (2,6,15-23).

Las neuronas que expresan c-fos presentan una distribución diferencial, de acuerdo a la distribución somatotópica de las aferencias sensitivas al asta medular dorsal o al núcleo del trigémino (24,25). También existen diferencias en la distribución temporal y numérica del c-fos según el estímulo utilizado, así el número de neuronas que expresan el c-fos en la lámina III-IV es mayor comparado con la lámina I-II, al utilizar un estímulo mecánico *versus* el térmico o químico. No todas las neuronas se activan simultáneamente, existiendo varias ondas de reclutamiento (26). El aumento de intensidad del estímulo en una región determinada aumenta el número de neuronas que expresan el c-fos de forma exponencial. En ausencia de estímulo doloroso el número de células que expresan inmunorreactividad para el c-fos es mínimo (27,28). La administración de glutamato, NMDA y ácido alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionato (AMPA) induce la expresión de c-fos en neuronas tanto *in vitro* (29) como *in vivo* (30). Estas propiedades han sido ampliamente utilizadas para evaluar la posible eficacia terapéutica de fármacos analgésicos.

3. GLUTAMATO

El glutamato es un aminoácido relacionado con distintas funciones fisiológicas: la memoria, el aprendizaje y mecanismos fisiopatológicos como la epilepsia. El L-glutamato puede actuar sobre diversos receptores, como los receptores AMPA, NMDA, kainato y AP4. El glutamato es el principal aminoácido excitatorio en el SNC, puede participar en los procesos de transmisión nociceptiva en la ME, siendo el principal responsable de la transmisión sináptica rápida. La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores ionotrópicos (AMPA, NMDA y kaínicos) los cuales se encuentran ligados a canales de calcio, y en menor medida por receptores metabotrópicos (grupos I, II y III), acoplados a la proteína G (1).

Se han identificados receptores glutamatérgicos en las terminaciones periféricas y centrales de neuronas nociceptivas, coexistiendo en la terminal periférica con la SP (31-34). A nivel central se ha identificado una alta densidad de receptores NMDA, AMPA, kaínicos y metabotrópicos de Glu (mGluR) a nivel de la lámina I y II del Sp5C (35). En el ganglio del trigémino se ha detectado el RNAm de receptores NMDA pero no su proteína (36). Siguiendo un patrón similar, en la ME los receptores NMDA, AMPA y kainato se expresan en células del asta posterior (37) y en cé-

lulas ganglionares dorsales correspondientes a las fibras tipo C y A delta (38,39).

La activación de las fibras aferentes nociceptivas tipo-C produce la liberación de glutamato y SP en la primera sinapsis, los dos principales neurotransmisores en las vías del dolor (40).

La activación repetida de las aferencias primarias puede liberar glutamato en el asta posterior de la ME, que actúa sobre receptores NMDA. A través de estos receptores, también actúa en algunos núcleos cerebrales con la liberación de dopamina, condicionada por una respuesta emocional. La activación de los receptores NMDA juega un papel importante en la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad sináptica en el SNC (1).

El glutamato o sus agonistas (NMDA, AMPA o ácido kaínico) están involucrados en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo nocivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso) (41). Mediante microdialización Bereiter & Benetti (1996) mostraron que la estimulación dolorosa facial producía la activación de las fibras-C trigeminales con la consiguiente secreción aguda de glutamato y aspartato en el núcleo caudal del trigémino (Sp5C) (42). En la ME, los receptores NMDA median la liberación de glutamato y SP en la lámina I y II del asta posterior medular (43).

La infusión intrarraquídea de NMDA reproduce los cambios morfológicos permanentes, observados en lesiones tisulares produciendo no sólo dolor, sino la internalización masiva del receptor, para la SP en las neuronas del asta posterior medular, probablemente reflejando el aumento de secreción del neuropéptido P (44). Esto sugiere que los receptores NMDA presinápticos, en las terminaciones de las fibras pobremente mielinizadas, facilitan y prolongan la transmisión de información nociceptiva a través de la liberación de la SP y glutamato (45).

Por otro lado los receptores NMDA no sólo están involucrados en la primera sinapsis, sino también a niveles superiores del procesamiento nervioso (45,46). Utilizando un modelo de dolor basado en el comportamiento, se ha visto que la administración intratálámica de D-APV, un antagonista del receptor NMDA, reduce significativamente la respuesta hiperalgesica a la estimulación mecánica y térmica en la rata, involucrando a los receptores NMDA talámicos en el desarrollo y mantenimiento de la hiperalgesia secundaria a la inflamación (47). Así el estímulo a alta frecuencia de las fibras tipo C produce un aumento marcado y prolongado de la excitabilidad neuronal, expresado como un aumento progresivo de los poten-

ciales de acción generados por motoneuronas e interneuronas, proceso conocido como '*action potential windup*', este fenómeno se ve reducido a sus niveles basales con la administración de antagonistas NMDA (48).

4. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA

El efecto analgésico de los antagonistas de los receptores de NMDA ha sido puesto de manifiesto por numerosos trabajos, principalmente en modelos animales de conducta (47,49,50). Así por ejemplo, MK-801 (antagonista específico de los receptores NMDA) previene la hiperalgesia táctil cutánea y muscular inducida por la lesión de las fibras-C (51). La disminución significativa de neuronas que expresan el c-fos en la ME o en el núcleo caudal de trigémino de forma dosis dependiente pone, nuevamente, de manifiesto la importancia de los receptores NMDA en la transmisión de la información dolorosa (1).

La activación de los receptores NMDA influye en la expresión de determinados genes (c-fos) y la síntesis de proteínas específicas fos, consideradas como terceros mensajeros. Estas proteínas participan en la regulación de la expresión de diversos genes, entre los que se encuentran el de la proencefalina y el de la prodinorfina. La estimulación nociceptiva puede causar cambios génicos, con las consecuencias correspondientes (40).

Normalmente la presencia de un ión magnesio en el canal bloquea el receptor NMDA. Tras un estímulo nocivo intenso o repetitivo, la despolarización de la neurona abre el canal iónico y se produce la entrada masiva de calcio al interior de la célula, lo que acelera la despolarización. La acción del glutamato sobre los receptores AMPA despolariza a las neuronas, desaparece el bloqueo del magnesio y la actividad del glutamato sobre los receptores NMDA se hace eficaz. Esto permite la entrada de calcio al interior de la neurona postsináptica, lo que activa a su vez diversos sistemas de segundos mensajeros que dan lugar a cambios bioquímicos y moleculares en dichas neuronas a largo plazo. Estos cambios fisiológicos originan modificaciones importantes, dando lugar a fenómenos de hiperexcitabilidad de la neurona del asta posterior, manifestado por un aumento del tamaño del campo receptor de las neuronas y una disminución del umbral. Las neuronas adquieren actividad espontánea. Es posible que la alodinia y la hiperalgesia, relacionadas con lesiones de los nervios, reflejen cambios mediados por los receptores NMDA a largo plazo, en la modulación neuronal del asta posterior.

Los receptores NMDA con sus múltiples sitios reguladores y sus subunidades con diferente perfil farmacológico, resultan una diana muy atractiva para el diseño de nuevos fármacos analgésicos. Sin embargo, fármacos potenciales como el MK-801 son de limitado uso debido a los efectos secundarios que presentan (52).

Los receptores NMDA pueden ser bloqueados por la ketamina, abriendo una nueva vía al tratamiento del dolor neuropático. El óxido nítrico, producido tras la activación de los receptores NMDA por la óxido nítrico-sintetasa neuronal del asta posterior de la ME, puede potenciar otros mecanismos de sensibilización central, que activan numerosos procesos bioquímicos postsinápticos y posiblemente presinápticos. El óxido nítrico puede modificar los lípidos de membrana o las proteínas, participando en la eliminación de radicales libres, algunas modificaciones genómicas y, quizás, en la activación de genes de expresión inmediata. El óxido nítrico atraviesa con facilidad las membranas y tiene una vida media muy corta. Se ha demostrado en modelos experimentales que la inyección intratecal de donantes de óxido nítrico inducen hiperalgesia, mientras que los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (L-NAME, L-NMMA) previenen la hiperalgesia, inducida en ratas, mediante la inyección subcutánea de formalina o intratecal de antagonistas de glutamato y SP (3,5,6,16, 18,19,21,53-57).

Los receptores de glutamato tipo AMPA se han involucrado en el establecimiento de los niveles basales de nocicepción, transmitiendo de forma precisa la intensidad y duración del estímulo periférico, sin que este sea considerado nocivo (58). Esta transmisión basal se ejerce a través de fibras nerviosas finas con umbrales de excitación bajos (59). Los canales asociados con el receptor NMDA se encuentran habitualmente bloqueados por magnesio, de tal forma, que los estímulos son transmitidos al SNC a través de los receptores AMPA, estableciéndose una vía de transmisión basal de la información dolorosa. Si el estímulo nocivo persiste, el acúmulo de péptidos produce despolarizaciones que eliminan el bloqueo de magnesio del canal ligado al receptor NMDA. Esta activación del complejo NMDA conlleva una despolarización masiva neuronal que se añade a la activación basal ya existente. Se cree que este mecanismo desempeña un papel primordial en los estados de algesia prolongada (60). La amplia distribución de receptores AMPA a lo largo del SNC ha limitado la utilización de los antagonistas de este receptor como arma terapéutica.

El papel que desempeñan los receptores metabo-

trópicos en las vías del dolor es menos conocido o más complejo. El grupo de receptores metabotrópicos, compuesto por 8 tipos diferentes, está subdividido en 3 grupos de acuerdo a la homología de su secuencia de aminoácidos y sus propiedades farmacológicas: grupo I (mGluRs1/5), grupo II (mGluRs2/3) y grupo III (mGluRs4/6/7/8) (61). Los mGluR acoplados a la proteína G regulan la excitabilidad neuronal en el SNC a través de la modulación de una serie de canales iónicos.

En la ME existen múltiples receptores metabotrópicos cuya función es la de regular la aferencia de información nociceptiva al asta posterior de la médula (62). De los tres grupos de receptores parece que el implicado en los mecanismos nociceptivos es el grupo I (mGluR1/5) aunque no exclusivamente (63,64). En la inflamación causada por la administración de formalina o carragenina intraplantar los antagonistas de los mGluR prolongan la latencia de la respuesta de comportamiento ante el estímulo nocivo o inhiben la respuesta de las neuronas dorsales al estímulo causado por el aceite mostaza (65,66). Por otro lado los agonistas de los receptores del grupo I aumentan la excitabilidad de las neuronas del asta posterior y facilitan la activación de los receptores de NMDA y AMPA. La administración de agonistas mGluR1/5 interaccionan con los receptores NMDA (y/o AMPA), incrementando la respuesta dolorosa tras la administración intradérmica de formalina y al estímulo sensitivo nocivo (67,68).

El receptor de glicina interviene aumentando la conductancia del cloro a través de las membranas neuronales. La estriocina y el toxoide tetánico son antagonistas del receptor de glicina. La glicina tiene un efecto facilitador sobre los receptores NMDA (69).

La TRH facilita la transmisión nociceptiva en el asta posterior de la ME, mediante una modulación positiva selectiva de la transmisión en los receptores mediados por NMDA (70,71).

Los fenómenos de tolerancia y dependencia están fuertemente relacionados, existiendo numerosos sistemas relacionados con los péptidos opioides endógenos (POE), en el desarrollo de tolerancia y dependencia. Se ha visto relación, en los fenómenos de tolerancia, con la dopamina y la oxitocina que bloquea la aparición de tolerancia frente a beta-endorfinas y encefalinas. Los NMDA bloquean la aparición de la tolerancia, por una interacción con los receptores mu o delta, estando relacionada también con fenómenos de dependencia. En fenómenos de tolerancia y dependencia de los POE se han visto implicados los alfa y beta-adrenérgicos (72-74).

Estudios recientes sugieren que los receptores NMDA y CCKB median la tolerancia a opiáceos por una vía convergente de segundo mensajero óxido nítrico. Los antagonistas de la NMDA y los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico bloquean el desarrollo de tolerancia a la morfina o la revierten. El precursor de óxido nítrico, L-arginina, acelera la aparición de tolerancia y un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico impide la acción de la L-arginina, mostrando su especificidad. Parece ser que el óxido nítrico juega un papel modulador en la sensibilidad termoalgésica. El óxido nítrico participa en el mantenimiento de los signos compartimentales del dolor neuropático y está implicado en el mantenimiento de diferentes modalidades de dolor, como la alodinia mecánica y la alodinia al frío (5,23,72,75,76).

4.1. Ketamina

Es un agente anestésico, utilizado para este fin desde hace más de treinta años. Su interés dimana de una nueva indicación clínica, el tratamiento del dolor crónico con dosis subanestésicas (77). En modelos experimentales de dolor crónico, la ketamina disminuye la hiperalgesia mecánica y térmica, así como la alodinia (78).

La ketamina tiene una afinidad del sitio de la fenciclidina en el canal iónico asociado con el receptor NMDA, significativamente mayor que otros antagonistas no competitivos de los receptores NMDA (dextrometorfano o amantadina) (78).

Sus mecanismos de acción están mediados por la interacción con receptores opiáceos, monoaminérgicos y muscarínicos, la interacción con canales de calcio voltaje-dependientes, un efecto de tipo anestésico local y su efecto antagonista sobre los receptores NMDA, AMPA, kainato y ácido aminobutírico (79). También inhibe la recaptación de serotonina y dopamina y los canales de sodio y potasio. La reversión de la tolerancia de los opioides mediante ketamina, se cree es debido a la interacción entre los receptores NMDA, el óxido nítrico y los receptores opioides μ (80,81).

La dosis subanestésica de ketamina disminuye eficazmente el dolor nociceptivo agudo en seres humanos, analgesia que no es antagonizada por la naloxona, antagonista de los receptores opioides (81).

La efectividad de la ketamina por vía oral y parenteral ha sido estudiada en el dolor disestésico central (nivel de evidencia II) (Tabla I), el dolor neuropático en el síndrome de cola de caballo traumático (nivel

TABLA I. NIVELES DE EVIDENCIA

I.a.	Evidencia obtenida de un meta-análisis de ensayos randomizados y controlados
I.b.	Evidencia obtenida derivada al menos de un ensayo randomizado y controlado
II.a.	Evidencia derivada de ensayos controlados bien diseñados, sin randomización
II.b.	Evidencia derivada de estudios analíticos bien diseñados (de cohortes, casos y controles) preferiblemente provenientes de más de un centro o grupo de investigación
II.c.	Evidencia derivada de múltiples series temporales, o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
III.	Opiniones de organizaciones de referencia basadas en evidencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos
IV.	Evidencia inadecuada, debido a problemas metodológicos (p. ej., tamaño muestral, duración del seguimiento) o conflictos-discrepancias en la evidencia

de evidencia IV) y la alodinia y la hiperalgesia (80). La ketamina oral parece que produce pocos efectos secundarios, posiblemente por los menores niveles plasmáticos (80). La asociación de midazolam con ketamina no elimina completamente los efectos psicomiméticos, pero los minimiza (81).

Entre sus indicaciones se han propuesto: dolor neuropático oncológico, neuralgia postherpética, traumatismo crónico, amputación, lesión de la ME, dolor de origen central secundario a accidente cerebrovascular, dolor de miembro fantasma, síndrome de piernas inquietas, dolor crónico orofacial, fibromialgia y cirugía, entre otros (82). Su empleo se ha visto limitado por la aparición de efectos secundarios (77,78,83).

En el tratamiento del dolor crónico se han utilizado diferentes vías (intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral, rectal, nasal, transdérmica, epidural y subaracnoidea). La vía subcutánea (70-260 mg-día⁻¹) ha producido fenómenos de irritación, obligando al cambio frecuente de su emplazamiento. Así mismo, se describe induración dolorosa en el lugar de la inyección que dificulta su utilización, siendo el problema más frecuente (77,83).

La vía oral se ha convertido en una alternativa válida y la más empleada. Se debe tener en cuenta su efecto de primer paso. Tiene una metabolización hepática del 80% del fármaco ingerido, pasando a nor-

ketamina, un metabolito activo. Entre las complicaciones de su uso prolongado se encuentran: sedación, efectos psicomiméticos y simpaticomiméticos, diplopia, nistagmos, lesión hepática, úlcera gástrica, deterioro de la memoria, náuseas, vómitos, sudoración, etc. Su mayor inconveniente es que una vez suspendida su administración, reaparece el dolor con la misma intensidad en la mayoría de los casos (77,81).

En la actualidad aún no se dispone de estudios de calidad, que permitan delimitar con claridad su ubicación en el tratamiento del dolor crónico. No obstante se dispone de suficiente evidencia sobre la producción de efectos secundarios significativos, relacionados con el bloqueo del receptor NMDA y sus acciones sobre otros receptores (80).

Faltan datos sobre el tratamiento de la ketamina a largo plazo. Es más eficaz reduciendo síntomas como la alodinia, hiperalgesia e hiperpatía que como un analgésico tradicional (nivel de evidencia II) (80).

La dosis intravenosa o subcutánea óptima oscila entre 0,125-0,3 mg.kg.h⁻¹ (80).

Los mejores resultados se obtienen en pacientes jóvenes con una historia del dolor inferior a 5 años, si bien ha habido casos de buena respuesta a los 12-20 años (nivel de evidencia II) (80).

La ketamina intravenosa (0,25-0,50 mg.kg⁻¹) se ha mostrado útil en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes oncológicos, donde los opioides se muestran ineficaces. Se recomienda la asociación con benzodiazepinas, para minimizar sus efectos secundarios. La ketamina mejora la analgesia de la morfina en casos de dolor rebelde (neuropático). No obstante se deben tener presentes los efectos indeseables centrales, especialmente a dosis altas, que pueden limitar su uso (84). El isómero S(+) de la ketamina parece tener menos efectos psicomiméticos (79).

La ketamina por vía subaracnoidea es una alternativa en pacientes oncológicos con dolor neuropático. Cuando la analgesia es insuficiente o presentan efectos secundarios intolerables, tras la administración subaracnoidea de opioides, bupivacaína y clonidina. En estas situaciones se puede añadir la S(+) ketamina sin conservantes por vía subaracnoidea, como último recurso, pues no se dispone de datos de seguridad en humanos (85). En ratas se ha observado desmielinización (80). Tras la administración subaracnoidea se ha observado mielopatía vacuolar subpial (nivel de evidencia IV) y vasculitis linfocitaria focal cerca del lugar de inyección del catéter, sin déficit neurológicos ni cambios histológicos (nivel de evidencia IV) (80).

4.2. Dextrometorfano

Es un antitusígeno no opioide y un bloqueante no competitivo de los receptores NMDA, lo mismo que su metabolito el dextrorfano (77,86).

Entre sus indicaciones se encuentra el tratamiento de la neuropatía diabética (87,88). Requiere dosis elevadas de mantenimiento 400 mg. Su vida media de eliminación es de 2,4 horas, lo que dificulta su posología. Se ha asociado a la quinidina, que bloquea la enzima 2D6 y aumenta los niveles plasmáticos de dextrometorfano veinte veces. Esta asociación obliga a hacer una serie de consideraciones: la quinidina presenta su propia toxicidad que hay que tener en cuenta y valorarla. El bloqueo de la enzima 2D6 incrementa los niveles de otros fármacos: antidepresivos tricíclicos, mexiletina, antipsicóticos y bloqueantes beta adrenérgicos. El dextrometorfano inhibe la recaptación de serotonina lo que obliga a tomar precauciones, si el paciente se encuentra medicado con paroxetina, fluoxetina e inhibidores de la monoaminoxidasa, por el riesgo de provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente letal (77,87).

Aumenta la percepción de sensaciones no dolorosas durante la distensión gástrica, sin alterar la percepción del dolor. Motivo que hace se cuestione su utilidad en el tratamiento del dolor visceral (89).

4.3. Metadona

Se une fundamentalmente a los receptores opioides mu, pero además es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. La utilización de la metadona permite mejorar el control del dolor al disminuir el desarrollo de tolerancia a los opioides. Este efecto está relacionado con los antagonistas de los receptores NMDA (90). Tiene una larga vida media (15-30 horas). Presenta importantes variaciones interindividuales, que obliga a individualizar cuidadosamente su dosificación. La posible acumulación hace que no sea un fármaco recomendable en pacientes mayores, crónicos y ambulatorios (86).

4.4. Memantina

Es un derivado de la amantadina, que se utiliza habitualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer desde 1978 (91). La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA.

La memantina disminuye la facilitación intracortical y aumenta la inhibición intracortical (92). Experimentalmente ha demostrado características antinociceptivas en la fase secundaria a la inflamación inducida por la prueba de la formalina. Previene el desarrollo de la hiperalgesia en el modelo artrítico de la rata inducido por la carreginina. En el modelo de dolor mononeuropático de Chungkin, se ha demostrado que reduce la hiperalgesia térmica y mecánica. No ha demostrado su efectividad en la neuralgia postherpética (91). Entre sus efectos adversos se encuentran: náuseas, cansancio, vértigo, agitación y cefalea (78,91).

4.5. Amantadina

Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA y puede ser eficaz en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes oncológicos (93). La administración intravenosa de la amantadina disminuye el dolor de la neuropatía periférica diabética, manteniendo el efecto al menos una semana tras la infusión (93). La administración intravenosa de amantadina disminuye temporalmente el dolor crónico neuropático quirúrgico (77).

Medrik-Goldberg y cols. compararon la eficacia de la lidocaína, amantadina y placebo en el tratamiento de la cialgia, observando que la lidocaína intravenosa (5 mg.kg⁻¹) es más eficaz que la amantadina (2,5 mg.kg⁻¹) y que el placebo, en el control del dolor espontáneo y evocado, no evidenciando la amantadina su utilidad en esta patología (94).

5. APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA

5.1. Dolor central

Se ha estudiado la eficacia de la ketamina en el dolor central disestésico tras lesión de la ME (nivel de evidencia II) y con dolor neuropático tras traumatismo de la cola de caballo (nivel de evidencia IV). La ketamina disminuye el dolor continuo y el evocado con pocos efectos secundarios. El descenso de la alodinia y la hiperalgesia se consigue, con dosis orales de 50 mg, que se pueden aumentar progresivamente hasta 50 mg tres veces al día (80).

5.2. Síndrome doloroso regional complejo

Se describe el alivio del dolor complejo mediante ketamina epidural en pacientes con dolor refractario a otros tratamientos (nivel de evidencia IV) (80).

5.3. Fibromialgia

Los mecanismos centrales se relacionan con el dolor muscular referido y la sumación temporal de la actividad nociceptiva muscular, se encuentra facilitada en el síndrome fibromiálgico. En la fibromialgia existe una sensibilización central y los puntos gatillo representan áreas de hiperalgesia secundaria. El alivio de estos síntomas, mediante la ketamina, indica que hay una disminución de la sensibilización central (nivel de evidencia II) (80). La ketamina disminuye los mecanismos implicados en el dolor referido, la sumación temporal, la hiperalgesia muscular y el dolor muscular (95).

La ketamina incrementa la resistencia y reduce la intensidad del dolor. Se ha comparado la ketamina con la morfina, lidocaína, naloxona y placebo, si bien ninguno de ellos mostró un beneficio significativo con respecto a los demás (80).

5.4. Dolor neuropático inespecífico

La ketamina produce una disminución significativa de la hiperalgesia y la alodinia, si bien este efecto es menos importante en el dolor crónico continuo. El tratamiento con ketamina es más beneficioso cuando el dolor tiene una duración inferior a 5 años (nivel de evidencia II) (80).

5.5. Dolor neuropático agudo o crónico

La administración sistémica o espinal de antagonistas del receptor NMDA, en pacientes con dolor neuropático crónico, disminuye el dolor espontáneo y la hiperalgesia (87). No obstante hay estudios con resultados contrapuestos.

El dolor neuropático y la hiperalgesia secundaria a altas dosis de opioides, se relaciona, al menos en parte, con la activación del receptor NMDA. Aquí es donde, teóricamente, la ketamina podría ser una opción lógica. Las exacerbaciones severas del dolor e hiperalgesia, en pacientes tratados con dosis elevadas de morfina intratecal, se pueden controlar con ketamina intravenosa a 10 mg.h⁻¹, permitiendo la reducción de morfina intratecal, de forma mantenida, a la vez que se controla la hiperalgesia (nivel de evidencia IV) (80).

5.6. Neuralgia orofacial

La ketamina puede ser útil en el tratamiento de la neuralgia del trigémino refractaria a terapias conven-

cionales (nivel de evidencia IV). La ketamina intramuscular puede conseguir alivio del dolor durante 6-24 horas, posiblemente por la anulación de la sensibilización del tratamiento, persistiendo su efecto analgésico tras su eliminación (80,81). La administración de ketamina por la noche disminuye la intensidad del dolor al día siguiente en algunos pacientes con dolor crónico (81).

La ketamina ha permitido el control del dolor en un paciente con dolor facial atípico, rebelde a otras terapias (analgésicos menores, anticomociales, antidepressivos, corticoides, bloqueos del ganglio estrellado, del nervio supraorbitario, morfina subaracnoidea, etc.). El control se consiguió con una dosis inicial de 80 mg.8 h⁻¹ por vía oral y una dosis de mantenimiento de 40 mg.8 h⁻¹ (82).

El dextrometorfano es poco o nada efectivo en la neuralgia del trigémino (88) ni en las neuralgias orofaciales (nivel de evidencia IV) (87,88).

5.7. Dolor del miembro fantasma

La memantina a una dosis de 20 mg.día⁻¹ durante 5 semanas no disminuye de forma significativa el dolor del miembro fantasma (78). Sin embargo, a una dosis de 30 mg.día⁻¹ durante 4 semanas, previene el dolor del miembro fantasma en su inicio. Los antagonistas de los receptores NMDA pueden prevenir el dolor neuropático si se utilizan antes de la lesión del nervio. Una posible indicación sería la amputación reglada de un miembro. La asociación de memantina y analgesia regional continua precoz, tras la amputación traumática del miembro superior, podría ser efectiva en la prevención del dolor del miembro fantasma. La memantina puede revertir el dolor del miembro fantasma en aquellos pacientes que han desarrollado dolor de forma temprana, tras la desafección. Aunque la memantina no parece eficaz en el dolor crónico, el bloqueo de los receptores NMDA puede ser efectivo en la prevención del dolor crónico del miembro fantasma (78).

Maier y cols. no pudieron demostrar una ventaja clínica significativa, de la memantina a 30 mg.día⁻¹, en el tratamiento del dolor crónico del miembro fantasma (96).

En un estudio sobre la eficacia de la memantina en el dolor por lesión traumática nerviosa, en pacientes amputados y otros tipos de lesión, la memantina a 20 mg.día⁻¹, con dosificación progresiva, no se mostró eficaz en el tratamiento del dolor. Los autores consideran que la asociación con otros fármacos pudiera aportar nuevas posibilidades en el tratamiento del

dolor, dado que la sensibilización central inducida por la lesión del nervio, no sólo depende de la actividad de los receptores NMDA, sino que también intervienen otros factores (neurocininas, prostaglandinas, adenosina, opioides) (91).

La ketamina es útil en el tratamiento del dolor del miembro fantasma (nivel de evidencia IV) (80).

El dextrometorfano (120-270 mg.día⁻¹) reduce el dolor del miembro fantasma persistente (97).

5.8. Dolor isquémico

Ambos nociceptores, el nociceptivo y neuropático, contribuyen al dolor isquémico de la arteriosclerosis, que suele responder pobremente a los opioides. La ketamina tiene un potente efecto analgésico dosis-dependiente, en el dolor isquémico o clínico pero con estrecha ventana terapéutica (80).

5.9. Neuralgia posherpética

La ketamina subcutánea disminuye significativamente la alodinia y la hiperpatía, si bien acompañada de efectos secundarios (induración del lugar de inyección, efectos psicomiméticos), que a veces obliga a suspender el tratamiento (nivel de evidencia II) (80).

El dextrometorfano y la memantina no parecen ser efectivos en el tratamiento de la neuralgia posherpética (87,88). La memantina no es eficaz en el control del dolor espontáneo y evocado en pacientes con neuralgia postherpética (98).

6. CONCLUSIÓN

Los antagonistas de los receptores NMDA, abren un nuevo horizonte en el tratamiento del dolor neuropático. Son fármacos que habitualmente requieren la asociación de otros analgésicos, normalmente actúan como coadyuvantes.

Aún no está claramente definida la indicación concreta de cada uno de ellos. Los resultados dispares de los diferentes antagonistas sobre una misma indicación, no hacen sino confirmar la complejidad de su mecanismo de acción, que no se limita a antagonizar los receptores NMDA, sino que va mucho más allá.

Los efectos secundarios que les acompañan requieren que se haga una adecuada selección del paciente, de su dosificación y del coste/beneficio de su utilización.

Son necesarios nuevos ensayos clínicos que aporten un nivel de evidencia Ia, y nos permitan concretar su ubicación exacta en el tratamiento del dolor y su grado de seguridad por las diferentes vías de administración.

CORRESPONDENCIA:

F. Neira Reina
C/ Huerta Chica, 10, 1ªA
11130 Chiclana, Cádiz
Telf.: 956 533 933
e-mail: anesfer@arrakis.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Neira F, Ortega JL. Etiopatogenia y efectos funcionales del dolor postoperatorio. En: Torres LM. Tratamiento del dolor postoperatorio. Ediciones Ergon SA, 2003. p. 3-30.
2. Sorkin LS. Farmacología y fisiología básica del proceso del dolor agudo. En: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. México: McGraw-Hill Interamericana 1997; 2: 245-59.
3. Basbaum A. Mecanismos fundamentales: anatomía y fisiología de la nocicepción. En: Kanner R. Secretos del tratamiento de dolor. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998. p. 9-15.
4. Dzoljic M, Gelb AW. Intravenous anaesthetics: some cellular sites of action. *Eur J Anaesth* 1997; 14 (Supl.): 3-7.
5. Lipkowski AW, Maszczyńska I. Peptide, N-methyl-D-aspartate and adenosine receptors as analgesic targets. *Current Op Anaesth* 1996; 9: 443-8.
6. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Current Op Anaesth* 1995; 8: 445-9.
7. Laird JMA, García de la Rubia P, Cerveró F. Mecanismos neurofisiológicos de la sensibilización central del dolor somático y visceral: papel de los receptores NMDA. *Dolor* 1995; 10: 24-7.
8. Abram SE, Haddox JD. Chronic pain management. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anesthesia. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992. p. 1579-607.
9. Korevaar WC. Talk, nerve blocks, and exercise: modern concepts in pain management. Annual Refresher Course Lectures, october 26-30. San Francisco 1991; 311: 1-7.
10. Katz N, Ferrante FM. Nociception. En: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Postoperative pain management. New York: Churchill Livingstone, 1993. p. 17-68.
11. Dickenson AH. A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 307-9.
12. Urban L, Thompson SWN, Dray A. Modulation of spinal excitability: cooperation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. *Trends Neurosci* 1994; 17: 432-8.
13. Roza C, Laird JMA, Cervero F. Spinal mechanisms underlying persistent pain and referred hyperalgesia in rats with an experimental uretic stone. *J Neurophysiol* 1998; 79 (4): 1603-12.
14. Wei F, Dubner R, Ren K. Nucleus reticularis gigantocellularis and nucleus raphe magnus in the brain stem exert opposite effects on behavioral hyperalgesia and spinal Fos protein expression after peripheral inflammation. *Pain* 1999; 80: 127-41.
15. Baron R. Pain memories: short and long-term alterations in CNS function after tissue inflammation and pain. *Dolor* 1998; 13 (Supl. III): 9-17.
16. Baños JE. Aspectos fisiológicos y neuroquímicos de la transmisión nociceptiva. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al. Dolor y utilización clínica de los analgésicos. Barcelona: Editorial MCR, 1996. p. 27-45.
17. Yaksh TL, Wallace MS. Adelantos en la investigación sobre el dolor. En: Wallace MS, Dunn JS, Yaksh TL. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. México: McGraw-Hill Interamericana 1997; 2: 239-54.
18. Feria M. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez A. Tratamiento del Dolor Teoría y Práctica. Barcelona: Editorial MCR SA, 1995. p. 27-46.
19. Novelli GP, Trovati F. Gabapentin and neuropathic pain. *The Pain Clinic* 1998; 11 (1): 5-32.
20. Hua XY, Chen P, Polgar E, et al. Spinal neurokinin NK1 receptor down-regulation and antinociception: effects of spinal NK1 receptor occupancy. *J Neurochem* 1998; 70 (2): 688-98.
21. Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24,1: 59-67.
22. Linden DR, Jia YP, Seybold VS. Spinal neurokinin3 receptors facilitate the nociceptive flexor reflex via a pathway involving nitric oxide. *Pain* 1999; 80: 301-8.
23. Linden DR, Seybold VS. Spinal neurokinin3 receptors mediate thermal but not mechanical hyperalgesia via nitric oxide. *Pain* 1999; 80: 309-17.
24. Mineta Y, Eisenberg E, Strassman AM. Distribution of Fos-like immunoreactivity in the caudal medullary reticular formation following noxious facial stimulation in the rat. *Exp Brain Res* 1995; 107: 34-8.
25. Strassman AM, Potrebic S, Maciewicz RJ. Anatomical properties of brainstem trigeminal neurons that respond to electrical stimulation of dural blood vessels. *J Comp Neurol* 1994; 346: 349-65.
26. Strassman AM, Vos BP. Somatotopic and laminar organization of fos-like immunoreactivity in the medullary and upper cervical dorsal horn induced by noxious facial stimulation in the rat. *J Comp Neurol* 1993; 331: 495-516.
27. Mitsikostas DD, Sánchez del Río M, Waeber C, et al. The NMDA receptor antagonist MK-801 reduces capsaicin-induced c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis. *Pain* 1998; 76: 239-48.
28. Hammond DL, Wang H, Nakashima N, et al. Differential effects of intrathecally administered delta and

- mu opioid receptor agonists on formalin-evoked nociception and on the expression of Fos-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 378-87.
29. Figiel I, Kaczmarek L. Cellular and molecular correlates of glutamate-evoked neuronal programmed cell death in the in vitro cultures of rat hippocampal dentate gyrus. *Neurochem Int* 1997; 31: 229-40.
30. Sharp JW, Sagar SM, Hisanaga K, et al. The NMDA receptor mediates cortical induction of fos and fos-related antigens following cortical injury. *Exp Neurol* 1990; 109: 323-32.
31. Battaglia G, Rustioni A. Coexistence of glutamate and substance P in dorsal root ganglion neurons of the rat and monkey. *J Comp Neurol* 1988; 277: 302-12.
32. Smullin DH, Skilling SR, Larson AA. Interactions between substance P, calcitonin gene-related peptide, taurine and excitatory amino acids in the spinal cord. *Pain* 1990; 42: 93-101.
33. Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 1998; 54: 349-65.
34. Iliakis B, Anderson NL, Irish PS, et al. Electron microscopy of immunoreactivity patterns for glutamate and gamma-aminobutyric acid in synaptic glomeruli of the feline spinal trigeminal nucleus (Subnucleus Caudalis). *J Comp Neurol* 1996; 366: 465-77.
35. Tallaksen-Greene SJ, Young AB, Penney JB, et al. Excitatory amino acid binding sites in the trigeminal principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat. *Neurosci Lett* 1992; 141: 79-83.
36. Watanabe M, Mishina M, Inoue Y. Distinct gene expression of the N-methyl-D-aspartate receptor channel subunit in peripheral neurons of the mouse sensory ganglia and adrenal gland. *Neurosci Lett* 1994; 165: 183-6.
37. Furuyama T, Kiyama H, Sato K, et al. Region-specific expression of subunits of ionotropic glutamate receptors (AMPA-type, KA-type and NMDA receptors) in the rat spinal cord with special reference to nociception. *Brain Res Mol Brain Res* 1993; 18: 141-51.
38. Sato K, Kiyama H, Park HT, et al. AMPA, KA and NMDA receptors are expressed in the rat DRG neurons. *Neuroreport* 1993; 4: 1263-5.
39. Huettner JE: Glutamate receptor channels in rat DRG neurons: activation by kainate and quisqualate and blockade of desensitization by Con A. *Neuron* 1990; 5: 255-66.
40. Ortega JL, Neira F, Sánchez del Río M. Fisiología del dolor. En: Torres LM, Aguilar JL, de Andrés JA, eds. *Anestesia y Reanimación*. Madrid: Arán Ediciones, SA, 2001. p. 685-734.
41. Zhou S, Bonasera L, Carlton SM. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviors in rats. *Neuroreport* 1996; 7: 895-900.
42. Bereiter DA, Benetti AP. Excitatory amino release within spinal trigeminal nucleus after mustard oil injection into the temporomandibular joint region of the rat. *Pain* 1996; 67: 451-9.
43. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain* 1996; 64: 59-70.
44. Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 1997; 386: 721-4.
45. Marvizon JC, Martinez V, Grady EF, et al. Neurokinin 1 receptor internalization in spinal cord slices induced by dorsal root stimulation is mediated by NMDA receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 8129-36.
46. Chapman V, Honore P, Buritova J, et al. The contribution of NMDA receptor activation to spinal c-Fos expression in a model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1628-34.
47. Mitsikostas DD, Sánchez del Río, Moskowitz MA, et al. Both 5-HT_{1B} and 5-HT_{1F} receptors modulate c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis [In Process Citation]. *Eur J Pharmacol* 1999; 369: 271-7.
48. Kolhekar R, Murphy S, Gebhart GF. Thalamic NMDA receptors modulate inflammation-produced hyperalgesia in the rat. *Pain* 1997; 71: 31-40.
49. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
50. Raigorodsky G, Urca G. Spinal antinociceptive effects of excitatory amino acid antagonists: quisqualate modulates the action of N-methyl-D-aspartate. *Eur J Pharmacol* 1990; 182: 37-47.
51. Ma QP, Woolf CJ. Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain* 1995; 61: 383-90.
52. Lodge D, Johnson KM. Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 81-6.
53. Villanueva L. Asta dorsal medular: ¿cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev Soc Esp Dolor* 1998; 5: 52-69.
54. Fundytus ME, Fisher K, Dray A, et al. In vivo antinociceptive activity of anti-rat mGluR1 and mGluR5 antibodies in rats. *Neuroreport* 1998; 9,4: 731-5.
55. Saulskaya NB, Marsden CA. Participation of the glutamatergic input of the nucleus accumbens in the regulation of the synaptic release of dopamine during associative learning. *Neurosci Behav Physiol* 1996; 26,2: 174-11.
56. Laughlin TM, Kitto KF, Wilcox GL. Redox manipulation of NMDA receptors in vivo: alteration of acute pain transmission and dynorphin-induced allodynia. *Pain* 1999; 80: 37-43.
57. Aurilio C, Berrino L, Massimo F, et al. Antinociceptive activity of NMDA-receptor antagonists in formalin test. *Dolor* 1998; 13 (Supl. III): 31.
58. Aanonsen LM, Wilcox GL: Phencyclidine selectively blocks a spinal action of N-methyl-D- aspartate in mice. *Neurosci Lett* 1986; 67: 191-7.
59. Li P, Wilding TJ, Kim SJ, et al. Kainate-receptor-mediated sensory synaptic transmission in mammalian spinal cord. *Nature* 1999; 397: 161-4.

60. Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 633-8.
61. Pin JP, Duvoisin R. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1-26.
62. Neugebauer V, Lucke T, Schaible HG. Requirement of metabotropic glutamate receptors for the generation of inflammation-evoked hyperexcitability in rat spinal cord neurons. *Eur J Neurosci* 1994; 6: 1179-86.
63. Young MR, Blackburn-Munro G, Dickinson T, et al. Antisense ablation of type I metabotropic glutamate receptor mGluR1 inhibits spinal nociceptive transmission. *J Neurosci* 1998; 18: 10180-8.
64. Young MR, Fleetwood-Walker SM, Mitchell R, et al. The involvement of metabotropic glutamate receptors and their intracellular signalling pathways in sustained nociceptive transmission in rat dorsal horn neurons. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1033-41.
65. Young MR, Fleetwood-Walker SM, Dickinson T, et al. Behavioural and electrophysiological evidence supporting a role for group I metabotropic glutamate receptors in the mediation of nociceptive inputs to the rat spinal cord. *Brain Res* 1997; 777: 161-9.
66. Fisher K,Coderre TJ. The contribution of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) to formalin-induced nociception. *Pain* 1996; 68: 255-63.
67. Jones MW, Headley PM. Interactions between metabotropic and ionotropic glutamate receptor agonists in the rat spinal cord in vivo. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1025-31.
68. Herrero I, Miras-Portugal MT, Sanchez-Prieto J. Positive feedback of glutamate exocytosis by metabotropic presynaptic receptor stimulation [see comments]. *Nature* 1992; 360: 163-6.
69. Morgan GE, Mikhail MS. Control del dolor. En: Morgan GE, Mikhail MS. *Anestesiología clínica*. Mexico: Editorial El Manual Moderno SA de CV, 1998. p. 323-70.
70. Miranda A. Bases bioquímicas del dolor. En: Miranda A. *Dolor posoperatorio*. Estudio, valoración y tratamiento. Barcelona: Editorial Jims, 1992. p. 105-67.
71. Chizh BA, Headley PM. Thyrotropin-releasing hormone facilitates spinal nociceptive responses by potentiating NMDA receptor-mediated transmission. *Eur J Pharmacol* 1996; 300, 3: 183-9.
72. Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1994. *Peptides* 1995; 16,8: 1517-55.
73. Zhao G-M, Bhargava HN. Effect of antagonism of the NMDA receptor on tolerance to [D-Pen₂,D-Pen₅]Enkephalin, a delta₁-opioid receptor agonist. *Peptides* 1996; 17,2: 233-6.
74. Feng J, Kendig JJ. The NMDA receptor antagonist MK-801 differentially modulates mu and kappa opioid actions in spinal cord in vitro. *Pain* 1996; 66, 2-3: 343-9.
75. Haulica I, Busuioc A, Neamtu C, et al. Possible involvement of the L-arginine-nitric oxide pathway in the modulation of stress-induced analgesia. *Funct Neurol* 1995; 10,4-5: 169-73.
76. Yoon YW, Sung B, Chung JM. Nitric oxide mediates behavioral signs of neuropathic pain in an experimental rat model. *Neuroreport* 1998; 9,3: 367-72.
77. Max MB, Gilron IH. Antidepresivos, relajantes musculares y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato. En: Loeser JD, Butler SH, Chapman RC, eds. *Bonica Terapéutica del Dolor*. McGraw-Hill Interamericana. Mexico 2003: 2026-46.
78. Wiech K, Kiefer R-T, Töpfer S, et al. A placebo-controlled randomised crossover trial of the N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg* 2004; 98: 408-13.
79. Errando CL, Sifre C, Moliner S. Utilización de ketamina para anestesia subaracnoidea durante hipovolemia. Estudio experimental preliminar en cerdos. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2004; 51: 3-11.
80. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: An evidence-based review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1730-9.
81. Rabben T, Skjelbred P, Øye I. Prolonged analgesic effect of ketamina, an N-Methyl-D-Aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289,2: 1060-6.
82. Cuesta MJ, Bornay B, Vaquero LM. Ketamina oral: alternativa válida en el tratamiento del dolor facial atípico. A propósito de un caso. *Rev Soc Esp Dolor* 2003; 10: 188-90.
83. Biarnes JC, Tornero C, Quevedo L, et al. Dolor neuropático bucofacial. Concepto y tratamiento. *Dolor* 2000; 15: 115-25.
84. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20,4: 246-52.
85. Vranken JH, van der Vegt MH, Kal JE, et al. Treatment of neuropathic cancer pain with continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48,2: 249-52.
86. Busquets C, Ribera MV. Tratamiento farmacológico del dolor. En: Busquets C, Ribera MV. *Unidades de Dolor*. Realidad hoy reto para el futuro. Barcelona: Gráficas Gispert SA, 2002. p. 127-54.
87. Sang C N, Booher S, Gilron I, et al. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002; 96: 1053-61.
88. Gilron I, Booher SL, Rowan JS, et al. A randomised, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias. *Neurology* 2000; 55: 964-71.
89. Kuiken SD, Lei A, Tytgat GN, et al. Effect of the low-affinity, non-competitive N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonist dextromethorphan on visceral perception in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16,11: 1955-62.
90. Fitzgibbon DR. Dolor por cáncer: tratamiento. En: Loeser JD, Butler SH, Chapman RC, et al. *Bonica Terapéutica del Dolor*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana, 2003. p. 793-842.
91. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AGD, et al. Memantine (a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist) in the treatment of neuropathic pain after ampu-

- tation or surgery: A randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 2000; 91: 960-6.
92. Schwenkreis P, Maier C, Pleger B, et al. NMDA-mediated mechanisms in cortical excitability changes after limb amputation. *Acta Neurol Scand* 2003; 108,3: 179-84.
93. Amin P, Sturrock ND. A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2003; 20,2: 114-8.
94. Medrik-Goldberg T, Lifschitz D, Pud D, et al. Intravenous lidocaine, amantadine, and placebo in the treatment of sciatica: a double-blind, randomised, controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24,6: 534-40.
95. Graven-Nielsen T, Aspegren S, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85,3: 483-91.
96. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain-results of a randomised double-blinded, placebo controlled trial. *Pain* 2003,103,3: 277-83.
97. Ben Abraham R, Marouani N, Weinbroun AA. Dextromethorphan mitigates phantom pain in cancer amputees. *Ann Surg Oncol* 2003; 10,3: 268-74.
98. Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, et al. The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 1998; 2,4: 321-7.