

Canales iónicos Receptores de Potencial Transitorio y su papel protagónico en la terapia analgésica

Transient receptor potential ion channels and their leading role in analgesic therapy

DraC. Loipa Galán Martínez,^I MSc. Rafael Damián Souto Cárdenas,^{II}
DraC. Suria Valdés García,^{III} Dr. Enrique Minaberriet Conceiro^{III}

^I Departamento de Investigaciones. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). La Habana, Cuba.

^{III} Departamento de Investigaciones. Facultad de Ciencias Médicas "10 de octubre". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento del dolor, se ha llegado al descubrimiento de canales iónicos que actúan como receptores y están presentes en neuronas nociceptoras aferentes primarias. Entre estos receptores, se encuentran los canales iónicos receptores de potencial transitorio que regulan las vías involucradas en el dolor y la nocicepción. Se realizó una revisión actualizada de los principales canales iónicos receptores de potencial transitorio implicados en la fisiopatología del dolor. Se hace una reseña histórica del descubrimiento de estas moléculas y sus estudios avanzados. A continuación se revisan las diferentes familias de estos canales con su clasificación, nomenclatura, estructura y funciones celulares. También se hace un recuento de la relación de estos canales con la analgesia, así como el mecanismo de acción de algunos analgésicos que actúan sobre ellos. Finalmente, se detallan importantes consideraciones a tomar en cuenta, que pudieran influir sobre la utilización de estos medicamentos en la clínica. Por tal motivo, el trabajo procura ser una revisión que abarque el rol de los canales TRP como nuevas dianas farmacológicas en el tratamiento del dolor.

Palabras clave: canales TRP, dolor, analgesia, analgésicos, capsaicina.

ABSTRACT

In the search for new therapeutic options for pain treatment, new ion channels have been discovered, which act as receptors and are present in primary afferent nociceptor neurons. Some of them are the transient receptor potential ion channels that regulate the pathways involved in pain and nociception. An updated review of the main transient potential receptors ion channels involved in pain physiopathology and a historical review of the discovery of these molecules and advanced studies on them were also made. Then the different families of these channels with their classification, nomenclature, structure and cell functions were also examined. An account of the relationships of these channels with analgesia as well as the mechanism of action of some analgesics acting upon them was also presented. Finally, important considerations were given, which should be taken into account since they might influence on the clinical use of these drugs. For these reasons, the paper intends to be a review covering the role of the transient receptor potential channels as new pharmacological targets in the pain treatment.

Keywords: transient receptor potential channels, pain, analgesia, analgesics, capsaicin.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una percepción que consiste en una experiencia negativa, sensitiva, emocional y desagradable; asociada a un daño tisular presente. Es una submodalidad de varias sensaciones somáticas con una función protectora, al señalar una lesión que debe ser evitada o tratada. Al contrario de otras modalidades sensoriales, tiene una cualidad urgente y primitiva, que es la responsable del aspecto afectivo y emocional de su concientización.¹

El dolor es una experiencia compleja, que incluye no solo la transducción del estímulo nocivo, sino también, un procesamiento cognitivo y emocional por el cerebro, a nivel de las áreas corticales. Los principales progresos en este campo están dados en el descubrimiento de las áreas cerebrales asociadas a ello. Sin embargo, a pesar de los innegables avances en el campo, se está más distante de dilucidar los múltiples mecanismos moleculares, por medio de los cuales las neuronas sensitivas primarias detectan los estímulos productores del dolor, proceso conocido como nocicepción.^{1,2}

Para hablar del abordaje farmacológico del tratamiento del dolor tenemos que hacer referencia a la escalera analgésica que se usa para agrupar a los medicamentos en uso, con el objetivo de lograr un tratamiento más efectivo. Esta responde a grupos de fármacos que comparten similares sitios blancos y potencia farmacológica. Así, se cuenta con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhibidores de la producción de prostaglandinas, los opiodes débiles y los opiodes fuertes, depresores de la actividad eléctrica neuronal por activación de los receptores μ , κ y δ . Sin embargo, en una proporción no despreciable, el éxito clínico no siempre es satisfactorio,¹⁻² por lo que investigaciones recientes esclarecen, nuevas rutas patológicas relacionadas con el dolor, cuyo objetivo es la obtención de nuevos candidatos con eficacia y perfiles de seguridad superiores a los estándares.

En este sentido, desde el año 1997, se reconoce la participación de una proteína de transmembrana denominada TRPV-1 en el mecanismo de transducción del estímulo nocivo del dolor.³ Esta pertenece a una familia o superfamilia (por la cantidad de subtipos) de canales iónicos regulados por ligandos, denominados TRP (del inglés *Transient Receptor Potential*), cuya traducción al español más aproximada sería Receptores de Potencial Transitorio. De forma general, estos son canales catiónicos, no selectivos, permeables a calcio y poco sensibles al potencial de membrana. Son sensores celulares polimodales activados por estímulos físicos, mecánicos, químicos y ligandos endógenos y exógenos.^{4,5}

Se han logrado grandes avances al dilucidar la participación de los canales TRP tanto en la salud, como en los procesos patológicos. Miembros de esta familia se expresan tal vez, en todos los órganos y tipos celulares de mamíferos e invertebrados.^{4,5} Son mediadores de una amplia variedad de funciones celulares como:

- Iniciación del dolor.
- Termorregulación.
- Secreción salival.
- Inflamación
- Regulación cardiovascular.
- Tono del músculo liso.
- Homeostasis del calcio y el magnesio, entre otras.

La puesta en evidencia de su rol fisiológico o patológico en las células ha sido difícil, debido a que existen muy pocos moduladores naturales o sintéticos de estos canales.⁵⁻⁷

En el mundo, desde el punto de vista clínico, se trabaja con intensidad en la investigación de los canales TRP, en diversos campos de la farmacología como son: la oncología, la urología, la dermatología, la cardiología, la migraña, la inflamación y el dolor.⁸

La detección y el procesamiento del estímulo doloroso en las neuronas sensoriales depende en gran parte, del funcionamiento de muchos canales iónicos, ya sean dependientes de voltaje o regulados por ligandos, incluye, canales de sodio, calcio, sensores de ácido, receptores nicotínicos neuronales y los canales TRP, por decir algunos.^{9,10}

Algunos miembros de la familia de canales TRP (TRPV1-4, TRPA1, TRPM2, TRPM4-5, TRPM8 y TRPC5) han sido identificados como detectores moleculares de los estímulos térmicos (temperaturas nocivas extremas de calor y frío), por lo cual han sido denominados termosensores;¹¹ estos canales también detectan estímulos mecánicos y químicos, que activan neuronas sensoriales para producir dolor agudo y persistente,⁹⁻¹² Los canales TRP termosensores permiten experimentar la sensación de ardor del ají picante o de la sensación fría del mentol, pero además, de ser activados por temperatura, también son estimulados por moléculas endógenas y sustancias sintéticas que se conoce que transmiten las sensaciones térmicas y de dolor.⁷⁻¹³

El análisis de la función y expresión de canales TRP ha corroborado la existencia de nociceptores como un grupo especializado de neuronas somatosensoriales responsables de la detección del estímulo nocivo.^{7,10} La caracterización biofísica y farmacológica de los canales TRP ha permitido el desarrollo de nuevas clases de fármacos analgésicos.⁸⁻¹³

La emergente farmacología del dolor está dirigida al abordaje del mecanismo neural, y se plantea en lo principal, el tratamiento sintomático (mediante la modulación de la función aberrante, así como la sensibilización y la excitabilidad neuronales).^{2,9} Esto se sitúa en un contexto en el que se desarrollan nuevas terapias. Por tal motivo, el trabajo procura ser una revisión que abarque el rol de los canales TRP como nuevas dianas farmacológicas en el tratamiento del dolor.

Algo de Historia

El hallazgo de la fototransducción en la especie de mosca *Drosophila melanogaster*,^{14,15} conjunto con el importante descubrimiento por Julius y colaboradores del receptor de capsaicina, el TRPV1, como el canal iónico activado por calor en la vía de la transducción del dolor,³ han aumentado el interés por el estudio de los canales TRP.

La observación de *Consens* y *Manning* en 1969, sobre las respuestas eléctricas encontradas en el electroretinograma de fotorreceptores, de mosca *Drosophila* con una respuesta transitoria o rápida al estímulo sostenido de luz, diferente a la respuesta mantenida en las demás especies, fue la primera evidencia de un nuevo mecanismo de fototransducción no descrito hasta ese momento.¹⁵

Pasaron seis años para que *Minke* y colaboradores en 1975 lo estudiaran mejor y lo denominaran *transient receptor potential* (TRP).¹⁶ Veinte años después, de los estudios pioneros, en 1989, los canales TRP fueron caracterizados, molecularmente, como fototransductores en la mosca *Drosophila*,¹⁷ y en 1995 fueron clonados por primera vez en humanos.¹⁸

Desde el año 2002, existe una nomenclatura internacional para toda la superfamilia de canales iónicos TRP,¹⁹ la cual se actualiza y perfecciona en reuniones de la Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology*, *IUPHAR*).^{20,21}

Clasificación, nomenclatura, estructura y funciones celulares

Se les considera una superfamilia subdividida en siete subfamilias, basada esta subdivisión en homologías estructurales de sus secuencias^{4,5,9,10,12,13}, estas son:

- TRPC- canónico o clásico (C1/C4/C5, C3/C6/C7, y C2).
- TRPM- melastatina (M1/M3, M7/M6, M2/M8, y M4/M5).
- TRPV- vaniloide (V1/V2/V3/V4 y V5/V6).
- TRPA- ankirina (A1).
- TRPP- policistina (P1, P2 y P3).
- TRPML- mucolipina (ML1, ML2 y ML3).
- TRPN- no en mamíferos.

Seis de ellos, presentes en humanos. Las diferentes clasificaciones y denominaciones se deben a su caracterización estructural molecular y/o a la acción de sustancias o ligandos endógenos, sobre estos receptores-canales iónicos. Mientras que estos canales tienen poca homología estructural en sus secuencias, todos ellos poseen una misma topología de membrana. Toda esta superfamilia tiene en común, que son proteínas compuestas por 6 segmentos de transmembrana (S1 a S6), una región que forma un poro (P) entre los segmentos de transmembrana S5 y S6 y terminales carboxilo y amino intracelulares.⁵⁻⁹

De forma general, se requiere del ensamblaje de cuatro subunidades para formar un canal funcional, aunque se han reportado tanto la homo, como la heteromultimerización del complejo del canal. Las regiones amino (NH₂) y carboxilo (COOH) terminales, son intracelulares y contienen sitios de regulación por proteínas cinasas, chaperonas y proteínas de anclaje.⁵⁻⁸

Los canales TRP tienen una amplia distribución tisular, incluye: músculo liso, epitelio, células inmunes, músculo esquelético, corazón y neuronas. Los mismos, constituyen sensores celulares para un amplio espectro de estímulos mecánicos, químicos y físicos. Se encuentran involucrados en las sensaciones de olfato, gusto, tacto, cambios de temperatura, inflamación y dolor, secreción salival, regulación cardiovascular, tono del músculo liso, homeostasis del calcio y magnesio, entre otras. Además, estos canales juegan un papel importante en la detección celular ante estas señales y en las respuestas ante cambios ambientales. La activación de ellos, está controlada por diversos procesos y en muchos casos exhiben propiedades polimodales complejas.^{4-7,9}

Los canales TRP son regulados por una amplia variedad de moléculas y estímulos, desde protones hasta metabolitos del ácido araquidónico o incluso cambios en la osmolaridad. En consecuencia, la actividad de estos canales se asocia a una gran cantidad de patologías y traumatismos que involucran procesos de inflamación.⁴⁻⁹

Canales TRP y analgesia

Una de las estrategias para generar nuevos analgésicos consiste en el estudio de las bases moleculares que subyacen en la detección de los estímulos dolorosos, es decir, los receptores.

El proceso de percepción del dolor comienza con la activación de neuronas nociceptoras primarias. En este contexto se ha demostrado el papel relevante de los miembros de la familia de los canales iónicos TRP, como moléculas principales en la detección de estímulos nocivos y la transducción en potenciales de acción en los nociceptores somatosensoriales.^{3,9-13} La activación de estos canales en neuronas sensitivas, genera señales que llegan al Sistema Nervioso Central (SNC), donde se perciben como dolor, además, de provocar la liberación periférica de sustancias proinflamatorias que sensibilizan a otras neuronas a estímulos subsecuentes.^{10,12,13}

Muchos de los canales TRP están localizados en neuronas sensitivas y en la vecindad de queratinocitos, actúan como proteínas transductoras de eventos mecánicos y térmicos; mecanismo aprovechado para una acción analgésica. Reciben y detectan la señal nociceptiva (cambios a nivel químico, térmico y mecánico, asociado con daño celular, localizados en la piel, articulaciones, músculos y vísceras). A partir de esta señal, se activan los canales iónicos TRP (en la membrana de las terminaciones nerviosas de los nociceptores) y conducen a la apertura de estos canales iónicos, permeables a cationes (ion, calcio otros), se despolariza la membrana, generan potenciales de acción que se propagan a través del axón del nociceptor hasta el SNC.^{2,9-13}

Los canales TRP termosensibles, se corresponden solo con un subgrupo de diez canales, que se caracterizan por la activación a diferentes temperaturas. Están los canales TRPV1-4, TRPM2, TRPM4, y el TRPM5 que se activan por calor y los TRPM8, TRPA1, y TRPC5 que se activan por temperaturas frías.^{4-7,11} Estos canales también se activan por estímulos mecánicos y químicos, que incluyen tanto derivados de plantas como compuestos ambientales (exógenos), así como moléculas inflamatorias endógenas como serotonina, bradicidina, prostaglandinas, proteasas, sustancia P y

factores de crecimiento; los cuales han reafirmado cuán esenciales son estos canales en la sensibilización de las vías aferentes de la transmisión del dolor.^{4-9,10,12,13}

El análisis de ratones que carecen de varios genes que expresan canales TRP termosensibles, ha revelado el crucial rol de los canales TRPV1-4, TRPM3, TRPM8 y TRPA1 en la transducción e integración de la señal dolorosa, por lo cual estos canales se han identificado como moléculas esenciales en el dolor nociceptivo y neuropático.⁹

Los canales termosensibles más estudiados son el TRPV1, el TRPA1 y el TRPM8. De ellos, el más referenciado es el TRPV1, no por ser el primer canal TRP clonado,³ sino por su importancia en la fisiología del gusto y por haber emergido como diana terapéutica para controlar el dolor crónico y agudo.^{4-13,22-23} Este canal es activado por calor a partir de los 45 °C (umbral del dolor por calor). Además, por acidez, lípidos, cambios en la osmolaridad o presión celular, la depleción de depósitos intracelulares de calcio, por la capsaicina, que es un compuesto vaniloide y el agente activo de los pimientos picantes, responsable de la sensación de ardor que se siente en la boca cuando se consumen comidas muy picantes (debido a su acción agonista sobre canales TRPV1).^{2,7-13,22-25}

La capsaicina condujo al descubrimiento del primer canal iónico activado por temperatura disponible para detectar daño por calor, o estímulos químicos nocivos. Este canal iónico fue identificado, clonado y denominado receptor de capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) o receptor tipo vaniloide 1, por *Julius* y colaboradores en 1997,³ y es renombrado después, como TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) por la IUPHAR en el año 2003.²⁰⁻²¹

La capsaicina, ha sido la llave que abrió nuevos horizontes en el campo de la analgesia, fisiología, farmacología y biología molecular de los nociceptores polimodales; ya que durante el último siglo no han existido grandes avances en el desarrollo de analgésicos. La capsaicina se utiliza en la actualidad, en formulación tópica para el tratamiento de una serie de afecciones dolorosas, es aprobada como analgésico tópico por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration)²⁵ y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, European Medicines Agency).^{25,26}

También el canal TRPV1, se activa por anandamida (endocanabinoide) y por lípidos producidos por activación de lipo-oxigenasas. Además, dos mediadores del dolor: el factor de crecimiento del nervio (que actúa sobre los receptores TrkA), y la bradicidina, activan a los canales TRPV1 a través de segundos mensajeros como proteínas G, fosfolipasa C y proteína cinasa C.^{8,9,22}

Los irritantes como la capsaicina, el ajo, el alcanfor y el mentol han sido utilizados desde hace años en la historia de la medicina, pero solo reciente, es que se ha elucidado su mecanismo de acción. Estos compuestos son una categoría de analgésicos que excitan y desensibilizan las neuronas sensitivas nociceptivas. Estos derivados, actúan en la superfamilia de canales TRP: TRPV1, TRPV3, TRPM8 y el TRPA1. Esta superfamilia es activada por la capsaicina, alcanfor, mentol y ajo, de manera respectiva.²⁰⁻²² Además de la activación de los canales TRP por estos compuestos, la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P y otros neurotransmisores inflamatorios, son inducidos y producen irritación local e inflamación. Estos pueden llevar a dos tipos de desensibilización:

- La aguda o desensibilización farmacológica, caracterizada por disminución de la respuesta durante la aplicación del agonista.
- La desensibilización funcional o taquifilaxia, especializada por disminución de la respuesta luego de muchos estímulos.

En el caso de la capsaicina en la primera fase, hay excitación y activación del canal TRPV1, mientras que en la segunda fase produce analgesia por la depleción de transmisores pronociceptores, como la sustancia P. Hay una sensación importante de dolor, prurito, quemazón y vasodilatación cutánea, después de la aplicación debido a la excitación y sensibilización de las fibras nociceptoras cutáneas C y A. Sin embargo, después de repetidas aplicaciones de capsaicina, hay una desensibilización persistente de los nociceptores.^{6,8,9,10,12,22-25,27,28}

Consecuente con esto, se han reportado como efectos adversos de la capsaicina: sensación de quemazón inicial e hiperalgesia al calor o presión de la piel en muchos pacientes. Después de la aplicación repetida, estos efectos son reemplazados por hipoalgesia.²⁴ La interpretación de su eficacia es controvertida, debido a los cambios sensitivos que produce su aplicación, lo que contraindica su uso en pacientes con alodinia. Sin embargo, su utilización es eficaz en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética, dolor posmastectomía, en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla y no presenta efectos adversos sistémicos.^{4,25,27-29}

Estas enfermedades son ejemplo evidente de que el binomio "salud-enfermedad" es un proceso dinámico que tiene aspectos subjetivos y objetivos. El aspecto subjetivo de la salud, es el bienestar (sentirse bien en diferentes grados) y el objetivo, es la capacidad de funcionar (funcionamiento en diferentes grados). De esta manera, cada enfermedad afecta tanto el aspecto subjetivo como objetivo, desde el mismo momento en que se percibe el malestar en diferentes grados y es limitado el buen funcionamiento. Por lo que de acuerdo al manejo del efecto analgésico, los pacientes podrán tener una mejor sensación de bienestar.

Es necesario destacar que también, muchos medicamentos utilizados en la terapia analgésica desde el siglo pasado, han mostrado acciones sobre estos canales TRP termosensibles. Así, *Leffler* y colaboradores³⁰ demostraron que la lidocaína puede activar los canales receptores TRPV1, en las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal de roedores. Estos autores examinaron también el efecto de otros anestésicos locales (mepivacaína, bupivacaína, procaína y tetracaína) sobre el canal TRPV1. Todos los cuales activaron el canal, lo que explica el dolor producido durante la inyección de los anestésicos locales (en especial el ardor inmediato producido por la lidocaína al inyectarla en forma subcutánea o intradérmica); debido al bajo pH de la solución, lo cual activaría el receptor TRPV1 de dolor a través, del estímulo ácido. La desaparición posterior de este dolor se debería al bloqueo de la conducción que produce el anestésico local.

Además, se demostró la activación de los canales iónicos TRPA1 por paracetamol como mecanismo responsable de un efecto analgésico en ratones.³¹ Existen otras referencias que demuestran la acción de otros analgésicos sobre canales TRP, como la acción agonista sobre TRPA1 de ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido mefenámico, indometacina, flurbiprofeno, ketoprofeno y diclofenaco. Además, el ácido flufenámico también, resulta ser antagonista sobre TRPV1, TRPV3 y TRPM8.³²

También, se ha demostrado que altas concentraciones del analgésico opioide morfina activan receptores TRPV1 y TRPA1, lo cual puede explicar la tolerancia e hipersensibilidad asociada al tratamiento con morfina a largo plazo.^{24,33}

Nassini y colaboradores en el 2015,³⁴ muestran que la dipirona y otros derivados de pirazolonas son antagonistas de TRPA1 y plantean que este es el mecanismo responsable de la acción analgésica de estos compuestos. Este mismo grupo de autores en 2014, revisaron el rol de los canales TRPA1 en la migraña, la inflamación y el dolor neuropático, lo cual enfatiza que analgésicos y antimigrañosos inhiben o

desensibilizan al canal TRPA1, y que este canal es un blanco farmacológico para el tratamiento del dolor y la migraña.^{35,36}

Con relación a la activación del receptor TRPM8, *Stanos*²⁵ plantea que el mentol induce sensación de frescura y frío cuando se aplica de manera local, y genera analgesia mediante el bloqueo de la actividad de los canales de calcio y además, activa a los TRPM8 y receptores k de opioides.

Entre las estrategias actuales de acciones analgésicas, se encuentra la búsqueda de compuestos con acciones sobre algunas de las subfamilias de canales iónicos TRP termosensores. Tanto los agonistas como antagonistas, de estos canales están en estudio.

Se encuentran en ensayos clínicos de fase II antagonistas competitivos (AMG-9810, AMG 628) y no competitivos (DD161515) de TRPV1, que bloquean la sensibilidad química y térmica; estos tienen como reacción adversa hipertermia que es sensible al paracetamol. Además, está en estudio el antagonista selectivo del TRPA1 (HC030031), el cual reduce la señal de dolor en modelos animales; para referencias ver *Dray*, 2007.²

Por otro lado, se tienen evidencias que la inhibición del canal TRPM8, por el antagonista selectivo, PF-05105679 [(R)-3-[(1-(4-fluorophenyl)ethyl)(quinolin-3-ylcarbonyl)amino]methylbenzoic acid], disminuyó el dolor provocado por frío en humanos.³⁷

Salat y Filipek en 2015³⁸ demuestran la acción analgésica de diferentes antagonistas de canales TRPV1, TRPA1 y TRPM8 en diferentes modelos farmacológicos de dolor en ratones.

CONSIDERACIONES FINALES

Hasta la fecha, compañías de medicamentos han dedicado considerables esfuerzos en dirección hacia los canales TRP, involucrados en el manejo del dolor. Sin embargo, el desarrollo de nuevas moléculas de analgésicos ha tropezado con efectos no deseados en particular con antagonistas de TRPV1, como la hipertermia en modelos animales y en estudios clínicos. Con el uso de los agonistas de TRPV1 como la capsaicina, se ha encontrado sensación de quemazón inicial e hiperalgesia al calor o presión de la piel en muchos pacientes. A pesar de esto, pronto se espera que moléculas analgésicas, encuentren su lugar en el arsenal terapéutico a través de su acción sobre canales TRP.

Lo descrito arriba, permitirá el perfeccionamiento de instrumentos para evaluar el estado de salud general y de resultados de intervenciones médicas para evaluar al paciente; donde se busca entre otros aspectos, el alivio del dolor. Es conocido que el dolor, incide solo en diferentes parámetros como la función física, limitación de roles, función social, salud mental, bienestar emocional, vitalidad, energía o fatiga y la percepción de la salud general.

Estas conclusiones ponen de relieve a los canales TRP como dianas terapéuticas importantes. Las múltiples funciones de los canales TRP, los hace blancos, en especial, atractivos para futuras investigaciones en las estrategias terapéuticas de algunas enfermedades, en las que el objetivo del tratamiento es eliminar o aliviar el

dolor, para restablecer el bienestar físico o psíquico, así como para mejorar la calidad de vida, categoría vital del proceso salud enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanco E, Espinosa JM, Marcos H, Rodriguez MJ. Guía de Buena Práctica Clínica en Dolor y su Tratamiento. Ed: International Marketing & Communications, S.A. Madrid. 2004:9-17.
2. Dray A. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico del dolor de la enfermedad reumática. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34:481-505.
3. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997;389:816-824.
4. Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol*. 2011;12(3):218.
5. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (*transient receptor potential*) Une nouvelle famille de canaux à expression varié. *MEDECINE/SCIENCES*. 2008;24:163-8.
6. Zheng J. Molecular mechanism of TRP channels. *Compr Physiol*. 2013 Jan;3(1):221-42.
7. Talavera K, Nilius B, Voets T. Neuronal TRP channels: thermometers, pathfinders and life-savers. *Trends in Neurosciences*. 2008;31(6):287-95.
8. Holzer P, Izzo AA. The pharmacology of TRP channels. *Br J Pharmacol*. 2014 May;171(10):2469-73.
9. Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, Trang T, Salter MW, Zamponi GW, et al. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2014 Jan;94(1):81-140.
10. Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2013;29:355-84.
11. Steinberg X, Lespay-Rebolledo C, Brauchi S. A structural view of ligand-dependent activation in thermo TRP channels. *Frontiers in Physiology/Membrane Physiology and Membrane Biophysics*. 2014;5(171):1-14.
12. Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Sensory TRP Channels: The Key Transducers of Nociception and Pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:73-118.
13. Stuckya CL, Dubinb AE, Jeskec NA, Malind SA, McKemye D, Story GM. Roles of transient receptor potential channels in pain. *Brain Res Rev*. 2009 April;60(1):2-23.
14. Minke B. The history of the *Drosophila* TRP channel: The birth of a new channel superfamily. *J Neurogenet*. 2010 December;24(4):216-33.
15. Cosens DJ, Manning A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant. *Nature*. 1969;224:285-7.

16. Minke B, Wu C, Pak WL. Induction of photoreceptor voltage noise in the dark in *Drosophila* mutant. *Nature*. 1975;258:84-7.
17. Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron*. 1989;2:1313-23.
18. Zhu X, Chu PB, Peyton M, Birnbaumer L. Molecular cloning of a widely expressed human homologue for the *Drosophila* trp gene. *FEBS Lett*. 1995;373:193-8.
19. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, Bindels RJ, Bruford EA, Caterina MJ, et al. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol Cell*. 2002;9(2):229-31.
20. Wu LJ, Sweet TB, Clapham DE. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXVI. Current Progress in the Mammalian TRP Ion Channel Family. *Pharmacol Rev*. 2010 September;62(3):381-404.
21. Carvacho I, Chaudhuri D, Clapham DE, Doerner JF, Julius D, Kahle T, et al. Transient Receptor Potential channels. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. 2015 [citado 20 mar 2015]. Disponible en: <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=78> .
22. Morales-Lázaro S, Simon SA, Rosenbaum T. The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *J Physiol*. 2013;591(13): 3109-21.
23. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitze KR, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*. 2000;288(5464):306-13.
24. Spicarova V, Nerandzic V, Palecek J. Update on the Role of Spinal Cord TRPV1 Receptors in Pain Modulation. *Physiol. Res*. 2014;63(Suppl. 1): S225-S36.
25. Stanos S. Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *Journal of pain and symptom management*. 2007;33(3):342-55.
26. European Medicines Agency (EMA). Qutenza capsaicin European Public Assessment Report (EPA). 2009 [citado 21 mar 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000909/WC500040448.pdf .
27. Fuentes NO. Analgésicos coadyuvantes para el tratamiento del dolor crónico. *Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación*. 2010;20(1):33-44.
28. Gallagher R. Management of Neuropathic Pain Translating Mechanistic Advances and Evidence-based Research into Clinical Practice. *Clin J Pain*. 2006;22:S2-S8.
29. Gallardo J. El dolor postoperatorio: pasado, presente y futuro. *Rev Chil Anest*. 2010;39:69-75.
30. Leffler A, Fischer MJ, Rehner D, Kienel S, Kistner K, Sauer SK, et al. The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest*. 2008;118:763-76.

31. Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun*. 2011 Nov 22;2:551.
32. Hu H, Tian J, Zhu Y, Wang Ch, Xiao R, Herz JM, et al. Activation of TRPA1 Channels by Fenamate Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2010 March;459(4):579-92.
33. Forster AB, Reeh PW, Messlinger K, Fischer M. High concentrations of morphine sensitize and activate mouse dorsal root ganglia via TRPV1 and TRPA1 receptors. *Molecular Pain*. 2009;5:17.
34. Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyron and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol*. 2015;Mar 13.
35. Nassini R, Materazzi S, Benemei S, Geppetti P. The TRPA1 Channel in Inflammatory and Neuropathic Pain and Migraine. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2014;167:1-43.
36. Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppetti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(10):2552-67.
37. Winchester WJ, Gore K, Glatt S, Petit W, Gardiner JC, Conlon K, et al. Inhibition of TRPM8 Channels Reduces Pain in the Cold Pressor Test in Humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Nov;351(2):259-69.
38. Salat K, Filipek B. Antinociceptive activity of transient receptor potential channel TRPV1, TRPA1, and TRPM8 antagonists in neurogenic and neuropathic pain models in mice. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*. 2015;16(3):167-8.

Recibido: 15 de junio de 2015.

Aprobado: 15 de julio de 2015.

Loipa Galán Martínez. Departamento de Investigaciones, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702 entre A y Paseo, Vedado, C.P. 10400, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: loipa@infomed.sld.cu