

Opioides, Mecanismo de Acción

Autor:

Dra. Eulalia Fernández
Vallín Cárdenas

Farmacóloga Especialista
de Primer y Segundo
Grado de la Universidad
de la Habana, Cuba.
Profesora Titular del
Curso de Farmacología
de la Escuela Superior
de Medicina del Instituto
Politécnico Nacional,
México.

Es indispensable que el manejo de opioides se regule a través de mecanismos estrictos de control, a fin de evitar daños al paciente.

Se suelen utilizar de forma indistinta los términos opiáceo y opioide, pero desde el punto de vista farmacológico, opiáceo se refiere a los productos derivados del opio (morfina, codeína, tebaína, papaverina, etcétera), que a su vez se obtiene al desecar el jugo de la amapola o adormidera (*Papaver somniferum*), mientras que opioide abarca sustancias endógenas o exógenas con afinidad por receptores opioides.¹

Comprender la complejidad de la farmacología de los péptidos opioides endógenos y los opiáceos permite entender la modulación endógena de estos sistemas y desde el punto de vista clínico ayuda a diseñar estrategias de tratamiento para el dolor más eficaces y seguras.^{2,3}

Inicialmente se descubrieron tres tipos básicos para opioides: μ , activado por morfina y que ocasiona la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, bradicardia, miosis, dependencia física, disminución de la motilidad intestinal, euforia, sedación e hipotermia (efectos agonistas típicos); el receptor κ , activado por la ketaciclazocina y que media la analgesia espinal, sedación, miosis y depresión de reflejos flexores; y el receptor δ , activado por SKF 10047 o N-alilnormetazocina y que media la disforia, alucinaciones, midriasis, taquicardia y la activación respiratoria. Este último tipo de receptor ha dejado de ser considerado un receptor opioide debido a la relación que guarda con alucinógenos como la fenciclidina y la ketamina, los cuales se hallan vinculados con el glutamato.^{4,5}

La identificación, en 1975, por Hughes y colaboradores de los dos primeros ligandos endógenos, conocidos también como péptidos opioides endógenos, la metionina encefalina (met-encefalina) y la leucina-

Bibliografía

1. Flores J. Fármacos analgésicos opioides. En Flores Armijo A; Mediavilla, A. Farmacología Humana. Barcelona, España. Masson, 1999:435-452.
2. Akil, H; Meng, F; Devine DP; Watson, S.J. Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: implications for treatment of opiate addiction. Semin Neurosci. 1997;9:70-83.
3. Akil, H; Watson, S. Cloning of Kappa opioid receptors: functional significance and future directions. In Neuroscience: From the molecular to the Cognitive (Bloom F.E. ed). Elsevier/Amsterdam, 1994,81-86.
4. Coombs DV; Saunders, R.L; Lachance D; Savage S; Ragnarsson, TS; Jensen, L.E. Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine DADLE and intraventricular morphine. Anesthesiology 1985;62:358-363.
5. Pfeiffer, A; Brant IV; Herz, A; Emrich, H. M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. Science 1986;233:774-776.
6. Hughes, J; Smith, T.W; Kosterlitz, H.V; Fothergill, L.A; Morgan B.B; Morris, H.R. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature 1975, 258:577-580.
7. Akil, H; Watson, S; Young, E; Lewis M.E; Kachaturian, H; Walker, J.M. Endogenous opioides: biology and function. Annu. Rev. Neurosci. 1984;7:223-225.
8. Dhawan, B.N; Cesselin, F; Raghuram R; Resine, T; Bradley PB; Portoghesi P; Hamon, M. International Union of Pharmacology XII. Classification of opioid receptors. Pharmacol Rev. 1996; 48:567-592.
9. Bartorelli, R; Calcagni, E; Ongini, E; Rego, D. Nociceptin/orphanin FQ and its receptor: a potential target for drugs discovery. Trends Pharmacol. Sci. 2000;21:233-234.
10. Bartorelli, R; Batista, E; Citterio, C; Coradini, L; Forlani, A; Ongini, E. Lack of the nociceptin receptor does not affect acute or chronic nociception in mice. Peptides 2002;23(9):1589-96.
11. Mosberg, H.I; Husar, R; Hruby, V.J; Gee, K; Yamamura, H.I; Galligan, J.J; Burks, T.F. Bis-penicillamine enkephalins possess highly improved specificity toward δ opioid receptors. Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993;80:5871-5874.
12. Herz, A. Ed. Handbook of Experimental Pharmacology vol. 104/1: Opioids. Springer-Verlag, Berlin, 1993.

encefalina (leu-encefalina), capaces de interactuar específicamente con el receptor para opioide, sirvió en primer lugar para corroborar la identidad de esta clase de receptor y demostrar que alcaloides como la morfina producen analgesia mediante su acción en regiones del encéfalo que contienen estos péptidos y, en segundo lugar, para develar la existencia de un cuarto receptor, el receptor δ , el cual hace que estos péptidos muestren mayor afinidad que la morfina.⁶

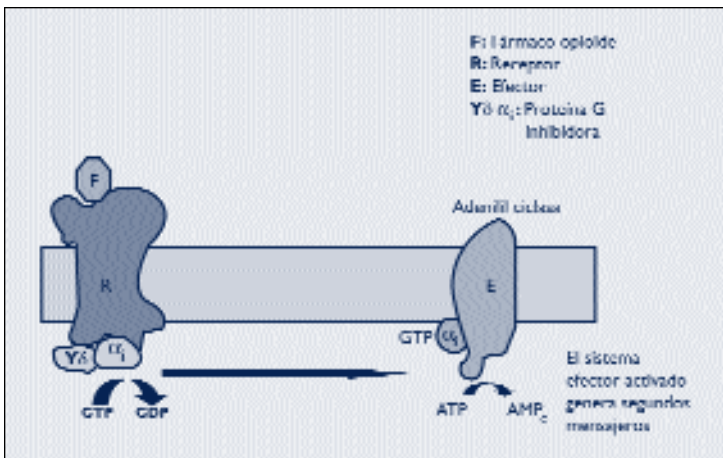


Figura 1. La señal se une a un receptor de superficie celular enlazado en una enzima efectora por una proteína G, con capacidad para actuar como compuertas de iones, organizar el Ca²⁺ intracelular y fosforilar proteínas.

Posteriormente se identificaron otros péptidos como la β -endorfina, con afinidad para el receptor μ y la dinorfina-A, con mayor afinidad por el receptor δ . Los últimos péptidos descubiertos han sido los tetrapéptidos endorfina 1 y endorfina 2, con gran selectividad sobre el receptor μ .⁷ Cada tipo básico de receptor tiene subtipos propuestos: μ_1 , μ_2 , $\mu_{1'}$, $\mu_{2'}$ y μ_3 para los receptores μ , y δ_1 , δ_2 y δ_3 para los receptores δ , respectivamente.⁸

Recientemente se ha clonado el receptor N/OFG, denominado inicialmente receptor para opioides tipo I o receptor huérfano, con secuencia homóloga a la dinorfina. Esto ha permitido dar una nueva dimensión al estudio de los opioides; además, ligandos altamente

selectivos para cada uno de los tipos de receptores para opioides más conocidos están disponibles desde los primeros años de la década de los 80,^{9,10,11} por ejemplo, DAMGO para μ , DPDPE para δ y U-50,488 y U-69,593 para κ . Estas herramientas han hecho posible la definición y la caracterización de cada uno de los tipos de receptores y su distribución anatómica.

Acciones de los Opioides a Nivel Celular

Hasta hoy todos los receptores se han clonado, lo cual ha servido para determinar que pertenecen a la familia de receptores que se acoplan a proteínas G, específicamente a la familia cuyos miembros son internalizados después de ser fosforilados por proteínas cinasa GPCR (la Figura 1 muestra cómo se produce el acoplamiento y sus consecuencias).

La localización de los receptores μ , δ y κ es transmembranal, se acoplan a proteínas G, fundamentalmente Gi/Go según la ubicación neural del receptor, sensibles todas ellas a la toxina *pertussis*; esto provoca inhibición de la actividad de la enzima adenilato ciclasa (AC), con reducción, por consiguiente, del adenosil monofosfato cíclico (AMPc). Como resultado surgen dos acciones directas bien establecidas en las neuronas: 1) cierre de un canal de Ca²⁺ dependiente de voltaje (se cree que se trata del canal tipo N) en las terminales presinápticas de neuronas primarias que conducen señales nociceptivas y, por consecuencia, se reduce la liberación de neurotransmisores; y 2) activación de receptores que no son sino canales de potasio en la neurona post-sináptica de vías de conducción del dolor, lo que ocasiona hiperpolarización.

La hiperpolarización que resulta no parece explicar totalmente el bloqueo que producen los opioides sobre la transmisión y el alivio del

dolor. Estudios con receptores clonados han demostrado que los receptores para opioides activan vías de señalización que involucran activación de cinasas MAP (proteincinasas activadas por mitógenos) y fosfolipasa C, así como producción de los segundos mensajeros fosfatos de inositol (IP_3) y diacil glicerol (DAG) (Figura 2).^{12,13,14}

Con la administración repetida de dosis terapéuticas de morfina o sus derivados, se desarrolla tolerancia a corto y largo plazo. La tolerancia a corto plazo ha sido relacionada con mecanismos celulares, de los cuales uno de los más importantes es la fosforilación de receptores μ y vía proteincinasas C y A fundamentalmente; la aparición de tolerancia crónica a largo plazo se ha asociado a un aumento de actividad de la enzima adenil y, como consecuencia, al incremento de los niveles de AMPc.^{18,19,20}

Clases de Agonistas Opioides

Los fármacos agonistas son aquellos que tienen capacidad para unirse a sus receptores, propiedad conocida como afinidad. Una vez unidos, desencadenan una serie de reacciones que llevan a la producción de un efecto (actividad intrínseca). Los fármacos antagonistas sólo presentan afinidad, es decir, capacidad de unirse al receptor, pero carecen de actividad intrínseca;²¹ en función de estas posibilidades, los opiáceos se dividen en:

- a. Agonistas puros.** Son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre los receptores μ . Así mismo, muestran la máxima actividad intrínseca. Ejemplo: morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo.
- b. Agonistas-antagonistas mixtos.** Son los opioides capaces de actuar sobre más de un

tipo de receptor opioide, concretamente el μ y el κ , pero sobre el δ se portan como agonistas, mientras que sobre el receptor μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas. La analgesia se consigue mediante la actividad de ambos receptores. Ejemplo: nalorfina, pentazocina, butorfanol y nalbufina.

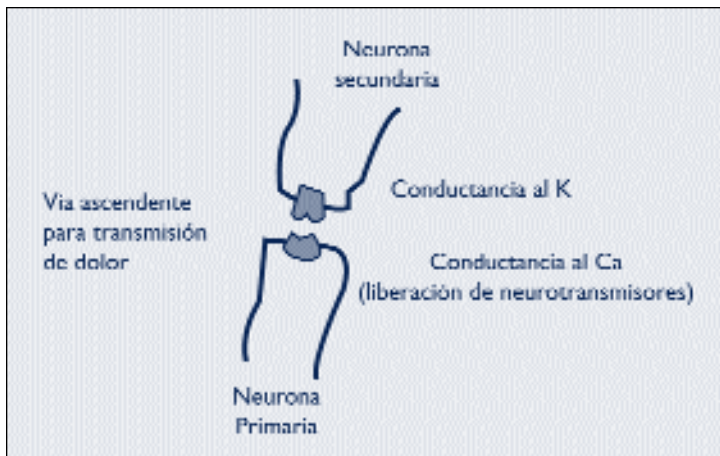


Figura 2. Sitios espinales de acción opioide; los agonistas reducen la liberación de neurotransmisores en las terminales presinápticas de los aferentes nociceptivos primarios. Los agonistas de receptores también hiperpolarizan las neuronas de transmisión de dolor de segundo orden al aumentar la conductancia al K^+ , lo cual sugiere un potencial post-sináptico inhibitorio.

- c. Agonistas parciales.** Son opiáceos que actúan sobre receptores alfa con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, por lo que en presencia de uno de estos últimos pueden comportarse también como antagonistas. Algunos autores colocan a estos fármacos en el grupo agonistas-antagonistas mixtos. Ejemplo: buprenorfina.
- d. Antagonistas puros.** Son opiáceos que muestran afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca; su afinidad se extiende a los tres tipos de receptores opiodes principales, si bien es mayor por μ que por κ y δ . Ejemplo: naloxona, naltrexona y diprenorfina. ➔

Cuadro 1. Subtipo de Receptores

FÁRMACO	μ (mu)	(delta)	(kappa)
Péptidos Opioides			
Met-enkefalina	++	+++	
Leu-endorfina	++	+++	
B-endorfina	+++	+++	+++
Dinorfina A	++		+++
Dinorfina B	+	+	+++
neoendorfina	+	+	
Agonistas			
Etorfina	+++	+++	+++
Fentanil	+++		
Levorfanol	+++		
Morfina	+++		+
Butorfanol	P		+++
Sufentanil	+++	+	+
Bremazocine	+++	++	+++
U-50,488			+++
U69,593			+++
DAMGO	+++		
Dezocina	P	++	
Sufentanilo	+++	+	+
DPDPE		++	
Metadona	+++		
Agonistas-Antagonistas			
Buprenorfina	P		--
Nalbufina	--		++
Pentazocina	P o --		++
Antagonistas			
Naloxona	---	-	--
Naltrexona	---	-	---
Diprenorfina	---	--	---
Naloxonazina	---	-	-

+, ++, +++ potencia agonista; -, --, --- potencia antagonista; P agonista

Estimado Médico: Cualquier duda, comentario o sugerencia sobre esta publicación, háganosla llegar al correo electrónico:

cenactd@salud.gob.mx