

1707
29/55

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
HOSPITAL 1o. DE OCTUBRE



RECEPTORES OPIACEOS

[Handwritten signature]
1983
García

[Handwritten signature]

T E S I S
QUE PRESENTA EL DR.
JESUS HUMBERTO PASCUAL GETINA
PARA OBTENER EL GRADO EN LA
ESPECIALIDAD DE
A N E S T E S I O L O G I A

TESIS CON
FECHA DE PRO...

MEXICO, D. F. FEBRERO DE 1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. HISTORIA E INTRODUCCION

La amapola del opio es originaria de Asia Menor y el conocimiento del efecto euforígeno de alguna parte de la planta de amapola está implícito en los registros sumerios de ---- 4,000 años A.C. Existen relaciones claras de su uso en las culturas egipcia, griega y romana. Paracelso estaba al tanto de su utilidad y preparó la primera tintura de opio (láudano), después simplificada por Sydenham.

Friedrich Serturner (1783-1841) aisló la morfina del opio y demostró por primera vez que una sola substancia química purificada podía explicar los efectos farmacológicos de un producto natural. Su trabajo fué publicado en 1817 y atrajo el interés de los investigadores de la época, descubriéndose poco después otros alcaloides del opio; la codeína y la papaverina. (1)

Las propiedades adictivas del opio también han sido importantes en su historia. En China, la toxicomanía se había convertido en un problema tan grande a principio de 1800, que el gobierno chino actuó para prohibir la importación del opio y reducir la magnitud de fumarlo. El riesgo de la toxicomanía fué probablemente subestimado en occidente por algún tiempo después. El opio y la morfina eran ampliamente recetados y era fácilmente accesible en muchas medicinas de patente. El mal uso fué común hasta cerca de 1920, pero el patrón predominante era el uso bucal. Desde que las leyes -

fueron cambiadas en ese tiempo, el número de gentes afectadas se ha vuelto comparativamente pequeño, pero el narcótico es inyectado. La compulsión basada sobre la experiencia del momento de la inyección es muy difícil de tratar, y la actividad criminal asociada ha crecido grandemente. (1,2)

Con base en los estudios de relación estructura-actividad y estereoespecificidad de los analgésicos narcóticos, durante muchos años los farmacólogos sospecharon la existencia de receptores específicos en el sistema nervioso y otros sitios para explicar los efectos de los opiáceos. Sin embargo la existencia de ligandos endógenos (substancias que se unen a los receptores) para los receptores opiáceos no fué considerada por mucho tiempo.

Los primeros intentos para demostrar un receptor opiáceo por su capacidad de unión a los analgésicos narcóticos de manera estereoespecífica fueron formulados por Goldstein y su grupo en 1971, quienes aportaron una base sólida para la caracterización subsiguiente de los receptores opiáceos. En el mismo año, Collier postulaba la existencia de un factor "neurohumoral endógeno" interactuando con el receptor opiáceo y comentaba que él no podía imaginar la existencia de receptores naturales interactuando con moléculas de droga que son extrañas al organismo.

Esta hipótesis recibió apoyo experimental cuando Akil y col., en 1972, encontraron que la estimulación eléctrica de

ciertas áreas del cerebro, que se sabe, participan en los efectos analgésicos de los opiáceos, producen un estado analgésico semejante al que se obtiene a la administración de narcóticos. En forma sorprendente, la naloxona bloquea este estado analgésico evocado por la estimulación eléctrica. Puesto que las acciones de los antagonistas de los opiáceos dependen de la interferencia de los agonistas opiáceos por un sitio receptor común, exclusivamente por competencia parecería razonable creer que el estado analgésico era evocado por un opiáceo endógeno liberado por la estimulación eléctrica.

La prueba definitiva que reforzó la hipótesis de un "opiáceo endógeno" fué obtenida independientemente por tres laboratorios en 1973, al demostrar la existencia de los receptores opiáceos en el sistema nervioso de los vertebrados. Todos los investigadores utilizaron distintos narcóticos con tritio, pero los resultados fueron muy semejantes.

Pert y Snyder utilizaron naloxona, un antagonista de los narcóticos, Simon y col. utilizaron etorfina, uno de los narcóticos más potentes, Y Terenius y col. utilizaron la dihidromorfina en sus experimentos.

Aproximadamente al mismo tiempo, Kosterlitz y Hughes desarrollaron un modelo sencillo de bioensayo para el receptor opiáceo. Fuera del sistema nervioso central se conoce que existen dos tejidos que poseen receptores opiáceos. Uno de

estos es el plexo mientérico del músculo longitudinal del íleon de cobayo y el segundo es el vaso deferente del ratón

Cuando se toman fragmentos de estos tejidos, se colocan en un baño, se adaptan a un transductor y se someten a estimulación eléctrica de 0.1 hertz, se produce una serie de contracciones que pueden ser graficadas. Si se agregan narcóticos a esta preparación se produce inhibición de las contracciones evocadas electricamente. El antagonista de los narcóticos, naloxona, antagoniza completamente la inhibición producida por los narcóticos.

Este sistema para bioensayo, ha facilitado el desarrollo de una extensa y amplia investigación en el campo de los opiáceos. (4)

En 1975 Hughes y Kosterlitz y col. describieron el aislamiento en el encéfalo de cerdo de dos pentapéptidos que mostraban acciones semejantes a la morfina sobre el íleon del cobayo, acciones específicamente antagonizadas por la naloxona. En el mismo año Goldstein y col. anunciaron la presencia de una sustancia tipo peptídico en la hipófisis bovina con actividad opiácea. Esta sustancia resultó ser un polipéptido con 91 residuos aminoácidos y acciones de tipo opiáceo antagonizadas por la naloxona. Hughes y col. llamaron a los pentapéptidos leucina (leu) y metionina (met)-encefalinas. El péptido más grande se llamó Beta-endorfina. (1)

II. MORFINA Y OPIACEOS QUÍMICAMENTE AFINES

Existen muchos compuestos que producen analgesia y otros efectos semejantes a los producidos por la morfina. Algunos de ellos pueden tener propiedades especiales, pero ninguno ha resultado clínicamente superior para aliviar el dolor. - La morfina sigue siendo la norma que sirve para medir a los nuevos analgésicos. Aunque la morfina puede sintetizarse en el laboratorio, todavía se obtiene del opio. El cual tiene numerosos alcaloides. Sólo algunos de ellos: la morfina, la codeína y la papaverina, tienen utilidad clínica. Los alcaloides constituyen aproximadamente el 25% en peso del opio y pueden definirse en dos clases químicas, los fenantrenos y las bencilisoquinolinas.

Los principales fenantrenos son: la morfina (10% del opio) la codeína (0.5%) y la tebaína (0.2%). Las principales bencilisoquinolinas son la papaverina (1.0%), un relajante del músculo liso, y la noscapina (6.0%). (1)

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LOS OPIACEOS

Además de la morfina, la codeína y de los derivados semi-sintéticos de los alcaloides naturales del opio, existen muchas otras clases de drogas estructuralmente definidas de acciones farmacológicas similares a las de la morfina, figura número uno.

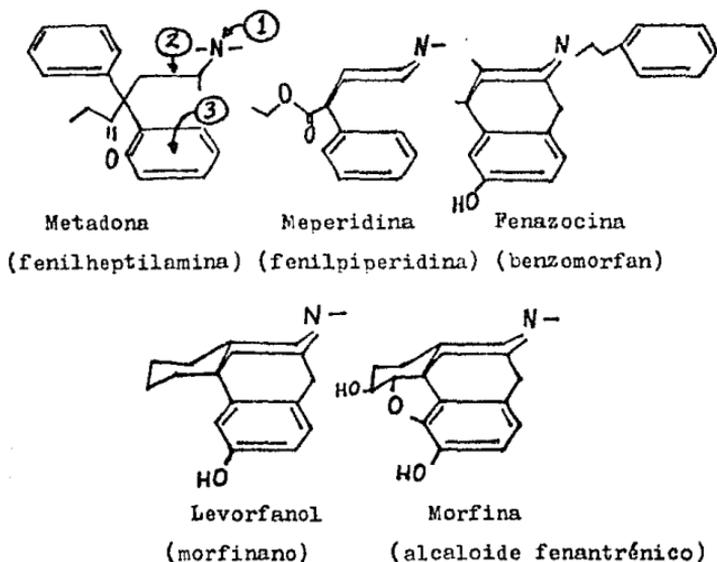


Figura No. 1

En la figura anterior se muestran las estructuras químicas del alcaloide del opio y 4 ejemplos de analgésicos narcóticos sintéticos haciendo resaltar la estructura común a todos ellos: (1) un nitrógeno terciario; (2) una cadena corta de hidrocarburo en un plano perpendicular a la página; - (3) un grupo arilo aplanado situado en el plano de la página.

Estos diversos grupos tienen en común la capacidad de producir analgesia, depresión respiratoria, espasmo gastrointestinal y dependencia física del tipo de la morfina. Las -

dosis tóxicas producen convulsiones y los efectos analgésicos, gastrointestinales, depresivos y convulsivos pueden antagonizarse con la naloxona y los antagonistas afines. Los compuestos clínicamente útiles incluyen los morfínicos, los benzomorfinos, las metadonas, las fenilpiperidinas y las propionanilidas. (2)

TABLE I.

Estructura de los opiáceos y antagonistas opiáceos químicamente relacionados con la morfina. (1)

NOMBRE	RADICALES QUÍMICOS Y POSICIONES		
	3	6	7
Morfina	-OH	-OH	-CH ₃
Heroína	-OCOCH ₃	-OCHCH ₃	-CH ₃
Hidromorfona	-OH	=O	-CH ₃
Oximorfona	-OH	=O	-CH ₃ Otros
Levorfanol	-OH	-H	-CH ₃
Codeína	-OCH ₃	-OH	-CH ₃
Hidrocodona	-OCH ₃	=O	-CH ₃
Oxicodona	-CH ₃	=O	-CH ₃ Otros
Nalorfina	-OH	-OH	-CH ₂ CH=CH ₂
Naloxona	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂
Naltrexona	-OH	=O	-CH ₂ -
Eunrenorfina	-OH	-OCH ₃	-CH ₂ -
Eutorfanol	-OH	-H	-CH ₂ -
Nalbupina	-OH	-OH	-CH ₂ -

A. MORFINANOS

Son derivados de los alcaloides naturales por la eliminación del oxígeno en un anillo. El levorfanol es un medicamento de esta clase, equivalente a la morfina.

B. BENZOMORFANOS

El miembro más ampliamente usado de esta clase es la pentazocina, medicamento con propiedades mixtas agonistas ---- (analgésicas) y antagonistas. Es un analgésico con potencia limitada por el abuso.

C. METADONA

Se ha probado un gran número de compuestos sintéticos en un esfuerzo para mejorar las propiedades de los alcaloides naturales del opio y especialmente para separar las propiedades analgésicas de las adictivas. La metadona es distinta a la morfina en que la persistencia de acción es más duradera. El síndrome de abstinencia que sigue a la administración de metadona es más prolongado, pero de menor intensidad que el de los otros narcóticos y la metadona puede substituir a la heroína antes de la abstinencia. El propoxifeno (Darvon) se considera generalmente como un análogo de la metadona, aunque es un éster y no una cetona.

D. FENILPIPERIDINAS

La meperidina (Demerol) es el primero de los analgésicos sintéticos que fué preparado, su potencia y potencial de abuso son mucho mayores que los de la codeína.

El difenoxilato es un análogo débil de la meperidina --- existente solamente en una muestra de patente con atropina (Lomotil) para el tratamiento de la diarrea.

El fentanilo, 80 veces más potente que la morfina.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS

Las diferencias cualitativas entre los muchos analgésicos narcóticos son pequeñas. Si los antagonistas de los narcóticos y los isómeros dextro de algunos de los compuestos son excluidos, las acciones de todos los medicamentos mencionados anteriormente pueden ser descritas en conjunto.

La morfina y los opiáceos afines producen sus principales efectos sobre el sistema nervioso central y el intestino. - Dichos efectos son muy diversos e incluyen analgesia, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, depresión respiratoria, menor motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos y alteraciones de los sistemas endocrino y autónomo. (2)

MECANISMO DE ACCION

Los opiáceos actúan como agonistas, interactuando con sitios de unión o receptores estereoespecíficos y saturables en el encéfalo y otros tejidos.

La unión de un agonista opiáceo exógeno o de un ligando endógeno a su receptor inicia los sucesos que eventualmente producen los efectos observados. Los agonistas opiáceos y los péptidos endógenos de tipo opiáceo disminuyen la actividad de la adenilciclase en cultivos especializados de células derivadas del sistema nervioso. Este efecto tiene como antagonista a la naloxona. Cuando están expuestas a la morfina durante varios días, las células se hacen tolerantes a este efecto, y la actividad de la adenilciclase y las concentraciones del AMP cíclico vuelven a los valores basales. Cuando se quita la morfina aumenta la actividad de la adenilciclase y se acumulan cantidades excesivas de AMP cíclico.

La afinidad de los opiáceos por los receptores in vitro tiene relación con la concentración de sodio, pero no con otros cationes monovalentes. La elevación de la concentración de Na^+ reduce la afinidad de unión de los agonistas y aumenta la de los antagonistas. Por lo que el receptor opiáceo puede existir en dos conformaciones, una unida al ión sodio, y otra no unida a dicho ión. (Figura No. 2).

AGONISTA-ANTAGONISTA

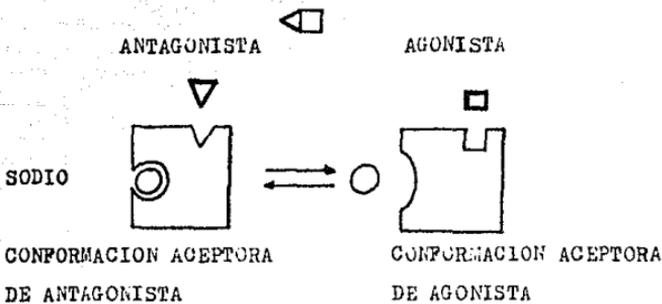


Figura No. 2

Como los opiáceos pueden alterar la liberación de numerosos neurotransmisores, pueden influir en algún mecanismo -- fundamental para la función neuronal. El transporte transmembrana de Ca^{++} puede ser un ejemplo. (Figura No. 3). La administración de morfina produce depleción de Ca^{++} en el encéfalo (y dentro de los sinaptosomas preparados con material del mismo) y evita la captación de Ca^{++} por los cortes y sinaptomas encefálicos. El ión Ca^{++} antagoniza la analgesia producida por la morfina (5,3).

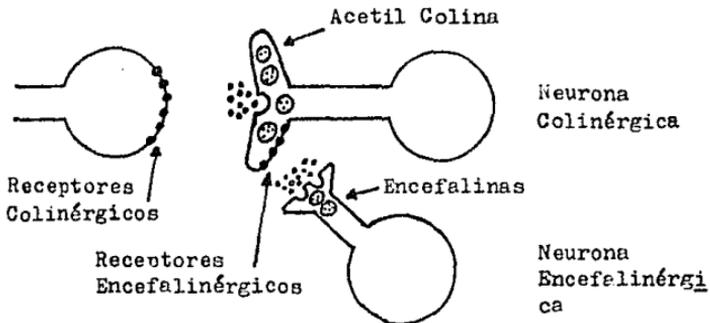


Figura No. 3

El mecanismo de inhibición por Endorfinas puede ser indirecto. En lugar de actuar directamente sobre la célula nerviosa receptora, la sustancia puede bloquear la liberación de neurotransmisores, acetilcolina o glutamato, reduciendo el impulso excitatorio de la célula receptora. De acuerdo con el modelo anterior, la Encefalina liberada, de una neurona, se une al receptor opiáceo sobre la terminal de la -- neurona excitada, despolarizandola parcialmente y reduciendo la despolarización neta, producida por la entrada de un impulso nervioso. La cantidad de neurotransmisor liberado -- es proporcional a la despolarización neta, de tal manera -- que menos neurotransmisor es liberado. La célula receptora es entonces expuesta a menor estimulación excitatoria y reduce su velocidad de descarga. Tal sistema inhibitor, de En cefalinas, puede modular la intensidad del dolor a lo largo de las vías, en el cordón espinal y en el cerebro; los opiáceos actuarían mediante la unión de receptores encefalinérgicos no ocupados, potenciando los efectos del sistema. (3)

Se ha postulado que las neuronas intercalares que contienen encefalinas ejercen sus acciones sobre las prolongaciones neuronales presinápticas, con las consiguientes alteraciones en la velocidad de liberación de acetilcolina, noradrenalina y sustancia P y alteran la liberación de dopamina. (Figura No. 4) (1,7)

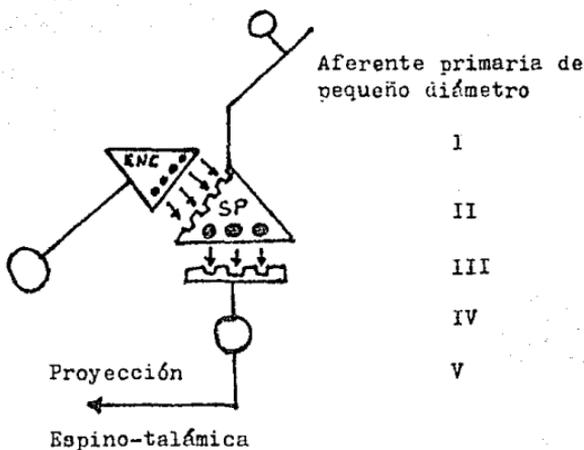


Figura No. 4

La figura anterior representa esquemáticamente un posible mecanismo para la supresión inducida por los opiáceos de la liberación de la sustancia P (SP), la cual se encuentra localizada dentro de la terminación de una fibra aferente de pequeño diámetro, la cual forma una sinápsis axodendrítica excitatoria con las prolongaciones de una neurona de la médula espinal originada en las láminas IV o V y se proyecta rostralmente. Una interneurona local, inhibitoria, conteniendo encefalinas (ENC), confinada a las láminas II y III formando un contacto presináptico sobre la terminación de la aferente primaria. Los sitios receptores opiáceos están representados presinápticamente. Los numerales romanos a la derecha se refieren a las láminas de Rexed (7).

III. MECANISMOS DE ANALGESIA Y NUEVAS DROGAS CON ACTIVIDAD OPIOIDE

POTENCIACION DEL TIORFAN DE LA ANALGESIA INDUCIDA POR EL STRESS EN EL RATON.

Se ha sugerido que la metionina y leucina encefalina son neurotransmisores involucrados en la mediación central del dolor, estos péptidos son rápidamente inactivados por al me nos dos enzimas, una aminopeptidasa y una endopeptidasa "en cefalinas". Fué recientemente mostrado que el tiorfan un - potente "encefalinas" inhibidor produce analgesia reversi- ble con naloxona en ratones e incrementa la liberación de - metionina encefalina de cortes de cerebro estriado de ratas en respuesta al potasio. Ha sido mostrado que varias formas de stress causan analgesia reversible con naloxona, asocia- da con niveles incrementados de opioides endógenos, la cual es potenciada cuando la degradación encefalínica es inhibi- da por el tiorfan (3).

EL FENILMETILSULFONIL FLUORURO DADO SISTEMICAMENTE PRODU- CE ANALGESIA REVERSIBLE CON NALOXONA Y POTENCIA LOS EFEC- TOS DE LAS BETA-ENDORFINAS DADAS CENTRALMENTE.

La inyección intraperitoneal de un inhibidor de las pro- teinasas séricas fenilmetilsulfonil fluoruro produce analge- sia dependiendo de la dosis, la analgesia es antagonizada -

con naloxona, pero no fué afectada por la atropina, el compuesto realiza significativamente el efecto analgésico de la beta-endorfina dada por infusión intracerebroventricular en ratas. El realze de la analgesia por endorfina es reversible con naloxona. Estos resultados indican que el fenilmetilsulfonil fluoruro puede proteger a las endorfinas dadas centralmente de la destrucción enzimática. La analgesia significativa, baja toxicidad, reversibilidad con naloxona y mínimos efectos anticolinesterasa; sugieren el uso del fenilmetilsulfonil fluoruro como un analgésico parenteral. (20).

EL U-50 488H UN AGONISTA PURO DEL RECEPTOR KAPPA CON LOGI ESPINAL EN EL RATON.

El U-50 488H es un químicamente analgésico nuevo, que es un potente agente parecido a los opioides en el ratón y en el cotayo. Es un muy débil competidor de los sitios de unión de la naloxona en el cerebro e íleon. Sin embargo, la droga tiene una alta afinidad por los sitios de unión de los receptores kappa revelado por la competición de los sitios de etiletociclazocina en la presencia de dihidromorfina. La morfina tiene sitios de acción tanto supraespinal como espinal, ya que es un potente analgésico después de inyección intracraneal e intraespinal. Sin embargo, U-50 488H trataja predominantemente a nivel espinal. El donorfina puede ser un ligante endógeno en este sitio. Estudios en neuronas del asta dorsal del gato sugieren que U-50 488H puede -

producir analgesia debido a un incremento en el umbral para la excitación neuronal.

El dinorfin es un péptido encontrado en la región sensitiva de la médula espinal, puede ser el ligante endógeno para estos receptores kappa. En base a esto, el dinorfin fué encontrado que eleva el umbral en la prueba de fuztigar la cola después de la administración intraespinal, pero no después de la administración intracraneal (10).

ESTUDIOS DE TOLERANCIA CRUZADA PARA DISTINGUIR LA ANALGESIA INDUCIDA POR LA MORFINA Y METKEFAMID.

Desde la caracterización estructural de los ligantes naturales de los receptores opiáceos, las encefalinas, esfuerzos para sintetizarlos, han sido dirigidos hacia la producción análoga con uso de su actividad sistémica. Los ligantes que ocurren naturalmente para los receptores opiáceos son también rápidamente degradados por tener tal actividad. La metkefamid es un análogo de la metionina encefalina suficientemente resistente a la degradación enzimática para proveer analgesia en modelos de dolor preclínico y en la situación clínica. La metkefamid tiene una alta afinidad in vitro para el receptor sigma, el cual es el sitio receptor que naturalmente ocurre para los análogos de la encefalina y que parecen preferir sobre la morfina o los sitios mu.

Los estudios de tolerancia cruzada fueron iniciados para comparar los mecanismos analgésicos de la morfina y la metkefamid. Estos estudios demostraron que la curva dosis respuesta de la metkefamid no fué desviada hacia la derecha, como lo fué la curva para la morfina, en ratones tratados crónicamente con morfina. Solamente a altas dosis al final de la curva dosis respuesta, hubo alguna reducción en la actividad analgésica de metkefamid en ratones tolerantes a la morfina. Se ha interpretado esto para indicar que el mecanismo mediado por el receptor sigma contribuye a la analgesia producida por metkefamid, aunque un mecanismo mu parece tornarse más prominente a altas dosis. Esto es consistente con los datos in vitro mostrando afinidad para ambos tipos de receptores. La habilidad única de metkefamid para producir analgesia por acción de los receptores sigma, pueden explicar el nuevo perfil clínico reportado con este compuesto (11).

EFFECTOS ANTINOCICEPTIVOS PERIFERICOS DE LA N-METIL MORFINA.

La morfina y la N-metil morfina fueron comparadas en dos pruebas antinociceptivas en ratones, el plato caliente y la torcedura con ácido acético. Mientras que la morfina fué activa en ambos modelos la N-metil morfina fué solamente activa en el modelo de la torcedura. En este modelo los efectos antinociceptivos de N-metil morfina fueron antagonizados tanto por la naloxona como por N-metil nalorfina.

En experimentos separados los dos análogos cuaternarios fueron marcados con C 14 y mostraron no pasar la barrera sangre-cerebro. Estos resultados indican un sitio periférico de acción para los efectos antinociceptivos de N-metil morfina en el modelo de torcedura.

La antinocicepción inducida por los opiáceos es generalmente considerada ser de origen central. Efectos antinociceptivos mediados periféricamente, sin embargo, ha sido demostrado después de inyección local de varios analgésicos - narcóticos. La administración local de morfina a la perra - de rata previamente hecha hiperalgésica o al peritoneo durante la inducción de torcedura con ácido acético en ratones, ha sido reportado inducir efectos antinociceptivos mediados por estimulación de receptores opioides periféricos (12).

INHIBICION DEL DOLOR INFLAMATORIO POR NALOXONA Y SU N-METIL CUATERNARIO ANALOGO.

El hidrocloreuro de naloxona y el metilsulfato de metil naloxona antagonizan el dolor inflamatorio, pero no el edema. La dosis efectiva liminar (3 mcg/kg) fué la misma para ambas drogas después de inyección intraplantar o subcutánea. El efecto fué a largo plazo y es estereoespecífico. La baja dosis analgésica S.C. de naloxona fué útil para antagonizar la analgesia de la morfina, aquella de la metil naloxona no

lo fué. La interpretación es difícil; una acción periférica o mejor la producción local de metabolitos morfínomiméticos podría tomarse en cuenta para la mayoría de los hechos.

Es bien conocido que la naloxona, un antagonista opiáceo específico, produce hiperalgesia en animales experimentales y en hombres con una variedad de métodos nociceptivos, una propiedad indicando la función reguladora de opioides endógenos. Es sin embargo inefectivo en algunas pruebas y más recientemente un efecto opuesto, aparentemente paradójico - de esta droga ha sido descrito; bajas dosis de naloxona fué encontrado que inhibe el dolor inflamatorio inducido tanto agudamente; como crónicamente con el el adyuvante de Freund.

Esta acción podría ser de interés terapéutico debido a la larga duración de acción, de la dosis pequeña de sustancia no capaz de producir adicción (13).

EL APINAMIENTO DEL MEDIO AMBIENTE MODIFICA LAS RESPUESTAS A LOS ESTIMULOS NOCIVOS Y LOS EFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS MU Y KAPPA.

Los efectos del apinamiento social en ratas sobre nocicepción y acciones analgésicas de los agonistas opioides mu y kappa en contra de estímulos cualitativamente diferentes -- fueron examinados. El apinamiento produce mayor control umbral para el electroshock y el dolor producido por presión en la garra; pero no para el daño por calor. La naloxona no

afecta el umbral del shock en ratas apiñadas y no apiñadas pero produce hiberalgnesia en ambos grupos, cuando presión y calor fueron los estímulos. El apiñamiento reduce la potencia antinocicentiva contra presión de los agonistas kappa y mu, pero el efecto opuesto se ha visto con el calor. Una comparación de la proporción de potencias, en contra de presión y calor indican que el apiñamiento modifica diferencialmente a los sistemas receptores kappa y mu.

Recientemente se ha obtenido evidencia indirecta que el stress del prolongado apiñamiento social, crónicamente aumenta el nivel de actividad tónica en los sistemas endorfinérgicos en la rata. Se ha sugerido que un sistema analgésico opioide endógeno, puede ser activado por el stress de ciertas especies solamente. También, es posible que receptores mu y kappa medien la nocicepción de estímulos cualitativamente diferentes (14).

ACTIVIDAD OPIOIDE NO ESPERADA EN UNA CLASE CONOCIDA DE DROGA.

Tifluadom, aunque estructuralmente una 1,4 benzodiazepina no tiene afinidad por los sitios de unión 3H-flunitrazepam, pero es un potente desplazador de 3H-bremazocine de sus sitios de unión opioides. Tifluadom está caracterizado como un agonista del receptor opiáceo kappa in vitro e in vivo, con actividad analgésica potente y sin dependencia potencial (15).

CARACTERISTICAS DE LA ANALGESIA INDUCIDA POR FENILETILAMINAS NO CATECOLICAS EN RATONES.

Usando el método de plato caliente, la analgesia inducida por las feniletilaminas no catecólicas, fenetilamina, fenilestanolamina y amfetamina, fué inhibida por la naloxona, reserpina, apomorfina y p-clorofenilalanina, mientras potenciada por haloperidol. Estos resultados sugieren que la analgesia inducida por feniletilaminas incluye neuronas centrales dopaminérgicas y serotoninérgicas y péptidos opioides endógenos. El bloqueo realizado de neuronas dopaminérgicas y la inhibición de la actividad neuronal serotoninérgica atenúa la analgesia inducida por la feniletilamina. Usando en la especie rata la prueba de la presión de la garra o pinzamiento de la cola, la analgesia inducida por electroacupuntura fué realizada por feniletilamina y haloperidol y atenuada por naloxona, reserpina, apomorfina y p-clorofenilalanina. De este modo, la analgesia característica de las feniletilaminas semeja estrechamente a la de la electroacupuntura (16).

GABA: EFECTO ANTAGONISTICO SOBRE LA ANALGESIA INDUCIDA POR ELECTROACUPUNTURA Y LA MORFINA EN RATAS.

El papel del sistema GABAérgico en el cerebro sobre la mediación de la analgesia de la electroacupuntura y la analgesia por morfina fué estudiado, usando inhibidores de la síntesis de GABA, inhibidores de la degradación de GABA, blo-

queadores del receptor GABA y diazepam. Los resultados indican que el sistema GABAérgico en el cerebro puede ser antagónico tanto para la analgesia por electroacupuntura; como para la analgesia por morfina (17).

POTENCIACION DE LA ANALGESIA OPIOIDE POR ANTAGONISTAS ---
H 1 y H 2.

El hallazgo de que los abusadores de pentazocina y tribenanina experimentan una euforia parecida a la heroína, la cual ninguna droga sola pudo producir; incitó este estudio sobre la posible potenciación de la analgesia opiácea por los H-antagonistas. Varios antagonistas H 1 y el antagonista cimetidina H 2 potenciaron marcadamente la analgesia de los opioides (morfina, fentanil y naltufina). No ocurrió embeoramiento motor con ninguna de las drogas, ni combinación de drogas, a las dosis estudiadas. Es hipotetizado que los antagonistas H pueden producir estos efectos por mecanismos periféricos o por acción central.

Estudios clínicos han sugerido que la droga hidroxicina - antihistamínica y anti ansiedad puede ser analgésica en el hombre y que su efecto es aditivo con la morfina. Hay una razón adicional para entender la relación de los opioides y los histamino antagonistas; porque muchas reacciones adversas asociadas con la anestesia y cirugía, es sabido que son causadas por la liberación de histamina, consecuentemente - el uso de antagonistas H durante la cirugía puede disminuir

estos riesgos.

Los analgésicos fueron fentanyl, un opiáceo sintético relacionado estructuralmente a la meperidina y naltufina un derivado de la oximorfona, relacionado estructuralmente a la naloxona; los cuales tienen tanto actividad antagonista como agonista. Los antagonistas H fueron utilizados para potenciar la analgesia de estos compuestos. El antagonista H 1, difenhidramina 10 mg/kg i.v. produce mayor potenciación que el antagonista H 2 cimetidina 100/kg i.v. con morfina 3.5 mg/kg i.v. y fentanilo 0.01 mg/kg i.v. La cimetidina incrementa la toxicidad de la naltufina (1 mg/kg i.v.) - ya que la dosis de la cimetidina requerida para producir potenciación fué letal, cuando se combinó con naltufina, mientras que dosis bajas no potencian ninguno de los opiáceos.

Los opiáceos varían en su habilidad para liberar histamina, una potente sustancia algésica. El efecto de esta histamina circulante sobre la percepción del dolor no es conocido. El efecto potencial de los antagonistas H no es probablemente debido a que contrarresta los efectos de la histamina liberada nuevamente, ya que el fentanilo, el cual libera cantidades mínimas de histamina es potenciado en mayor extensión que la morfina, un potente liberador de histamina.

Una explicación para esta potenciación puede ser, que ocurren cambios en la unión proteica plasmática, biotransformación hepática o transferencia a través de la barrera sangre cerebro. Es también posible que los antagonistas H puedan

reemplazar uniones opioides a receptores no específicos, haciendo más opioide utilizable para unirse a receptores opioides específicos. Alternativamente, es hipotetizado que los antagonistas puedan facilitar la unión alostérica de opioides a los receptores. Suficientes experimentos están planeados para examinar esta hipótesis (18).

RESPUESTA ANALGESICA OPIOIDE/OPIACEA MODIFICADA POR EL -- CALCIO.

Una respuesta analgésica opiácea y opioide, manifestada -- después de microinyección al Area Gris Periacueductal, fué antagonizada por el calcio. Resultados similares fueron obtenidos cuando la morfina fué inyectada intravenosamente. -- Los presentes datos dan soporte a la hipótesis que sugiere un posible papel del calcio en el mecanismo de acción de -- los opioides y opiáceos.

Varias líneas de investigadores han mostrado que el calcio juega un importante papel sobre el mecanismo de acción de la analgesia opiácea; como también en el desarrollo de -- la tolerancia. Recientemente ha sido demostrado que el calcio también disminuye la respuesta antinociceptiva producida por los opiáceos y los péptidos opioides endógenos. El -- efecto antagonístico del calcio parece estar relacionado -- con los cambios previos sobre la disposición del calcio; -- producidos por los opioides en la fracción nerviosa terminal, ya que la administración aguda de morfina disminuye el

contenido de calcio sinantosomal y la captación.

En resumen, los resultados de estas investigaciones continúan el soporte de la hipótesis que la alteración de los niveles de calcio intracelular, pueden estar claramente relacionados a la acción de los opiáceos y los péptidos opio ides endógenos (19).

IV. RECEPTORES OPIACEOS

ASPECTOS MOLECULARES DEL RECEPTOR

Hormonas y neurotransmisores actúan a muy bajas concentraciones y manifiestan sus efectos, farmacológicos, cuando interactúan con estructuras específicas, denominadas receptores, los cuales se localizan en la superficie de las membranas plasmáticas.

Membrana: La membrana celular representa un ejemplo de -- evolución, de la organización molecular, y el sitio donde -- residen algunos de los fenómenos, fundamentales, de la materia viva. Está formada por sustancias anfipáticas (proteína, lípidos, colesterol) en estado líquido cristalino, asociadas en una conformación tridimensional que satisface las propiedades fisicoquímicas de las moléculas entre sí; así -- como las interacciones de un sistema acuoso bilateral. En -- ocasiones están presentes ácidos nucleicos, carotenoides, -- quinonas y hemoproteínas, constituyendo interfases de 100 a 120 Anstroms de espesor, semipermeable, metaestable a cambios ionotrópicos, termotrópicos y liotrópicos. Posee, además, propiedades multienzimáticas de reconocimiento y discriminación química de absorción, conducción y transducción energética, que explican su extraordinaria versatilidad, demostrada por procesos de fagocitosis, pinocitosis, transporte, secreción, despolarización, propiedades que sumadas a -- la coordinación de vías y ciclos metabólicos, hacen posible la integración de distintos niveles de organización celular o subcelular.

Receptor: Es una macromolécula caracterizada por tener si tios quimiorreconocibles por moléculas endógenas específicas; la estéreo especificidad de estos sitios, en el receptor, está determinada por macromoléculas, formadas, probablemente por carbohidratos, lípidos y proteínas; está genéticamente determinada, razón por la cual es receptor tiene una función específica. La unión de moléculas endógenas agonistas o drogas, causa perturbaciones o cambios de estado - en las moléculas del receptor, en su microambiente o ambos, inician una cadena de eventos que conducen a la respuesta farmacológica, la cual se traduce por secreción, despolarización o liberación de sustancias activas. La iniciación de la respuesta, por unión al receptor, no depende de la formación o rompimiento de enlaces covalentes sino por alteraciones del tipo no covalente. En el caso del receptor opiáceo se localiza en las membranas sinápticas, en áreas específicas del cerebro, médula e intestino.

De acuerdo con el conocimiento vigente es muy probable -- que el receptor opiáceo sea diferente al receptor dopaminérgico o adrenérgico y a la adenilciclasa, y constituya un receptor independiente, pero integrado a la membrana y conectado, por efectos alostéricos, a los componentes antes mencionados, de tal manera que existe una interacción entre todos; esto explica los efectos inhibitorios, indirectos, de morfina sobre la adenilciclasa. Es posible que los opiáceos induzcan la síntesis de nuevos receptores morfínicos y aumente el número de unidades de adenilciclasa.

La inhibición de la adenilciclasase manifiesta al administrar un agonista y es revertida o bloqueada por un antagonista, por lo que se piensa que el complejo agonista-receptor es el causante de la inhibición de la enzima.

Beckett propuso que el receptor opiáceo debía poseer estructuras complementarias a la de los agonistas y antagonistas morfínicos (figura no. 5), es decir, una superficie plana, para interaccionar por uniones hidrofóbicas con grupo aromático del narcótico, un sitio aniónico que se une al catiónico, mediante, uniones electrostáticas, y una cavidad donde se acomode el resto de la molécula de la morfina (3).

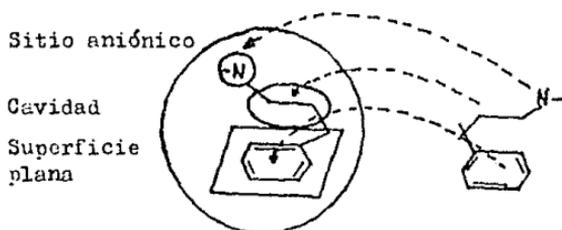


Figura No. 5

En el esquema anterior se muestra la estructura del esqueleto junto a una superficie receptora hipotética (Beckett y Casy) que puede aceptar al agente narcótico, pero no a su imagen isomérica especular. Los antagonistas de los narcóticos se pueden adherir al receptor, pero el sustituyente en N reduce su potencia como agonistas (2).

Smythies ha propuesto que el receptor opiáceo se forma de dos cadenas paralelas beta-peptídicas, ligadas a través de uniones complementarias entre sus aminoácidos; esta estructura se une dos cadenas secundarias, dando como resultado una estructura plegadiza. Las cadenas primarias tienen la secuencia: (1) Metionina-x-glutamina-A y (2) Metionina-x-leucina-A, donde A es un aminoácido de baja masa molecular, se unen entre sí mediante el puente de Metionina-metionina, de carácter lipofílico, Glutamina y Leucina son incompatibles en ausencia del agonista; la secuencia de las cadenas secundarias es: (3) Metionina-x-alanina-x-arginina, unida a la cadena (1), y (4) Metionina-x-ácido aspártico-x-glutamina, unida a la cadena (2). Las cadenas secundarias se unen entre sí por el puente metionina-metionina y la unión de doble resonancia iónica, Arginina-glutamina, los componentes Alanina y Acido aspártico son incompatibles en ausencia del agonista. Esta molécula puede tener dos conformaciones espaciales que corresponden a la unión con el agonista y antagonista respectivamente. Para la unión con el agonista adquiere la forma cerrada o R, en la cual las uniones Met-met y Arg-glu permanecen; mientras que en la forma abierta o R1, para unirse al antagonista las uniones están rotas. Se piensa que el grupo básico, del narcótico, se une iónicamente con la Glutamina de la cadena (1), mientras que el grupo hidroxilo permanece unido al ácido aspártico mediante puentes de hidrógeno.

Por otro lado, Loh, basándose en los requerimientos estructurales propuestos por Eckett, ha observado que las ca

características estructurales de un cerebrosido sulfatado con
los dichos requerimientos, en el cual el grupo sulfatado co
rresponde al sitio aniónico, además, cuando se comparan los
complejos agonista-receptor y sulfato de cerebrosido-agonis
ta, se observa que ambos presentan comportamientos semejan
tes, por lo que se propone que el cerebrosido sulfatado sea
el receptor o forme parte de él (figura No. 6).

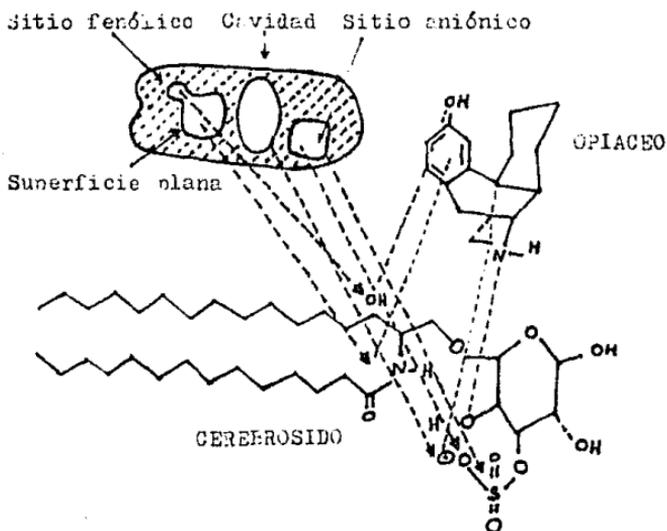


Figura No. 6

Comparación del cerebrosido sulfatado, propuesto como
modelo molecular del receptor opiáceo, y el modelo hi
pótico del receptor morfínico sugerido por Beckett.

En ensayos in vitro de unión al receptor, usando el cere
brosido como modelo, empleando un sistema heptano-agua, pa-

ra simular la barrera sarro-cerebro, se observa que la interacción morfínico-cerebrósido se efectúa en la interfase, lo cual sugiere que en el cerebro la unión es a nivel interfacial de la barrera lípida. El complejo antagonista-cerebrósido es hidrofílico, mientras el complejo agonista-receptor es hidrofóbico, lo cual puede deberse a que el antagonista se hidrata más fácilmente que el agonista, debido al aumento de la cadena unida al protón o por la presencia de la doble hidratación.

Cualquiera que sea la estructura y conformación molecular del receptor, es un hecho que agonistas y antagonistas se unen al mismo receptor y que el ión sodio altera la unión morfínico-receptor, mediante el incremento de la afinidad por el antagonista. El sodio, estructuralmente diferente a los opiáceos, presumiblemente actúa sobre un sitio de la molécula receptora; diferente al sitio receptor del opiáceo; transformando de tal manera la conformación espacial que favorece la unión con el antagonista.

Es evidente, por los datos experimentales, que la estructura molecular del receptor no está, químicamente, bien definida. Sin embargo, algunos hechos destacan ciertas características del receptor:

1. Localización membranal.
2. Propiedades hidrofóbicas.
3. Sus relaciones estructurales con proteínas y con grupos vecinos.

RECEPTORES OPIACEOS Y SU DEFINICIÓN POR ANTAGONISTAS

que existen receptores como una entidad física no está en duda. Sin embargo, el término receptor más a menudo que empleado a una construcción hipotética, es usado para describir el efecto vis-a-vis de una droga para una finalidad fisiológica dada. Tal como, el receptor represent. una entidad operacionalmente definida, por medio de la cual los agentes son capaces de ejercer un poderoso efecto sobre la función celular.

La potencia relativa de una serie de agonistas relacionados estructuralmente, la cual produce un efecto fisiológico o bio químico dado, define una relación estructura actividad que es característica para tal receptor. Así, un receptor es definido en la misma forma como uno definiría una cerradura por el conjunto de llaves que encajan en ella. Un paradigma particularmente valioso para estudiar los receptores ha sido el desarrollo de agentes con alta afinidad - para un receptor particular y baja eficacia, i.e., antagonistas. Así, un antagonista reconocerá una conformación receptor dada y, mientras ocupa tal receptor, previene la activación por un agonista que podría de otro modo actuar sobre tal receptor. Así, es posible dentro de un estilo taxonómico "definir" la naturaleza del receptor con el cual algunos agonistas nuevos interactúan para determinar si un antagonista receptor-selectivo es capaz de bloquear efectivamente los efectos producidos por el nuevo agonista.

Las interacciones de agonistas y antagonistas particula-- res están caracterizadas por ciertos parámetros cuantifica-- les; uno de éstos es el pA2. In vitro, el pA2 es el loga-- ritmo negativo de la concentración de antagonista necesaria para producir un nivel particular de respuesta. Si las con-- diciones experimentales son apropiadas, el pA2 es el loga-- ritmo negativo del constante de disociación del equilibrio agonista-receptor. Si una serie de agonistas actúa sobre el mismo receptor, entonces, si bien con concentraciones diferentes de cada agonista puede ser requerido para producir el mismo efecto fisiológico o bioquímico, el pA2 del antagonista se-- ra el mismo para cualquiera de los agonistas que sea utiliza-- da para determinarlo.

In vivo, la dosis podría ser substituida por la concentra-- ción ya que usualmente no es posible determinar adecuadamen-- te la concentración tisular del antagonista y, por eso, el pA2 no puede ser estrictamente identificado con el logarit-- mo negativo del constante de disociación. Sin embargo, es -- frecuentemente razonable asumir que la dosis es proporcio-- nal a la concentración, y el criterio de que si dos antago-- nistas están actuando sobre el mismo receptor podrían produ-- cir valores pA2 similares es todavía válido.

Estudios para determinar el antagonismo por la naloxona - de la analgesia producida por una amplia variedad adminis-- trados sistémicamente o intratecalmente de alcaloides opiá-- ceos y péptidos incluyendo morfina, levorfanol, etilketoxi-- clazocina, encefalina y beta-endorfina, tienen uniformemen--

te valores de pA_2 de aproximadamente siete. Que el pA_2 de la naloxona obtenido en la presencia de estos agonistas estructuralmente diversos es el mismo sugiere que cada uno de estos agonistas está produciendo sus efectos por una acción sobre el mismo receptor.

Definición adicional de una población de receptores puede ser alcanzada comparando la afinidad de un número de antagonistas por una farmacológicamente similar población de receptores. Si una misma población de receptores es activada por una serie de agonistas entonces el relativo arreglo de los valores pA_2 para los diversos antagonistas vis-a-vis de estos diferentes agonistas podría ser el mismo. Así, el pA_2 de naltrexona en presencia de morfina es de 8. Podría predecirse que aquellos agonistas para los cuales la naloxona tiene un valor pA_2 de 7 (e.g. morfina, beta-endorfina, etc) podrían ser también un pA_2 de naltrexona de 8. Así, mientras que la naltrexona es 10 veces más activa que la naloxona, la similitud de los pA_2 a través de los diferentes agonistas para la naloxona y naltrexona favorece el concepto que, en hecho, estos dos antagonistas y los diversos agonistas para los cuales los valores pA_2 son homogéneos pueden en hecho actuar sobre la misma población de receptores y que la población de receptores mediante una finalidad fisiológica queda homogénea.

En breve, el receptor (s) mediante una finalidad fisiológica o biofísica dada es definido por varios cualitativos y cuantitativos descriptores, e.g., relación agonista es---

estructura-actividad, relación antagonista: estructura-actividad, y la interacción cuantitativa entre agonistas y antagonistas.

Esta discusión enfatiza que no es adecuado mostrar que un antagonista selectivo bloquea un efecto de otra droga - en base a la demanda del agente ocupante sobre el receptor dado. El bloqueo podría obedecer ciertas características. La característica simple es que la inhibición por los antagonistas del efecto producido por un agonista dado ocurre dentro de los límites indicados por el valor PD_{50} . Así, si un agente actúa a través de un receptor opiáceo, como fue definido por algunas de las series estructura-actividad antes presentado, el doble del ED 50 por naloxona ocurrirá - en un rango de dosis entre 30 y 300 mcg/kg. Si significativamente dosis mayores son requeridas, entonces en hecho -- puede haber interpretaciones alternativas. Primero, puede ser que tales altas dosis revelen baja afinidad interaccional de la naloxona a los receptores "opiáceos" distintos a los subtipos de receptores opiáceos muy alta por los cuales ha mostrado muy alta afinidad. Esto podría ser en hecho un antagonismo receptor. Si embargo, es cuestionable - que tal interacción del receptor podría ser designado como de carácter opiáceo. En el caso que tales altas dosis sean requeridas para producir un efecto, se torna necesario para mayor claridad, definir las características farmacológicas del efecto de la naloxona. Así, ha sido sugerido, que a altas dosis la naloxona puede actuar como antagonista GABA. Altas dosis de naloxona producen tanto efectos bioquímicos

(cambios en el GMP cíclico cerebelar) como fisiológicos --- (convulsiones), semejando aquellos producidos por antagonistas GABA. Además, in vitro la naloxona ha mostrado desplazar al 3H-GABA en estudios de unión. Si es creído que la naloxona produce estos efectos por una acción sobre receptores cuyas características semejan aquellos activados por la naloxona a bajas concentraciones, esto puede ser importante si la actividad de otros antagonistas, e.g., naltrexona, en estos receptores también semejan sus actividades a aquellos otros receptores mejor definidos. Si otros antagonistas --- opiáceos diferentes estructuralmente, pueden mostrar tener su espectro tradicional de actividad, entonces es menos probable que la actividad del primer antagonista fué "non opiáceo".

Podría ser notado que un antagonismo fisiológico es también posible, e.g., los anestésicos generales y la naloxona pueden actuar sobre sistemas diferentes totalmente, cuyas funciones son totalmente opuestas. Así, las endorfinas y GABA tienen poderosos efectos inhibitorios sobre la actividad neuronal del SNC. El antagonismo de sus acciones por altas o bajas concentraciones de naloxona, respectivamente, podría servir para oponerse a los efectos depresivos de los anestésicos generales. Prescindiendo de si estos efectos de la naloxona están relacionados a una interacción de un receptor opiáceo o no, definir los efectos de los anestésicos generales como de unión opiácea es obviamente sin sentido.

Un efecto primario de los opiáceos es la analgesia. El he

cho de que los anestésicos generales tales como pentobarbital y halotano son creídos ser potentes analgésicos, argumenta fuertemente en contra de que estos agentes ejerzan efectos significantes sobre los receptores opiáceos. Es también verdadero que tanto los opiáceos como los anestésicos generales tienen propiedades sedantes. Así, uno presume que las consecuencias medidas, i.e., pérdida del reflejo de enderezamiento como fué medido por Kravynack y Gintautas, puede reflejar una consecuencia común de los opiáceos y los anestésicos generales (6).

LOCALIZACION DE LOS RECEPTORES OPIACEOS

Utilizando técnicas de autorradiografía y métodos de ensayo para medir la unión de los analgésicos narcóticos marcados al receptor opiáceo, se han localizado las áreas del sistema nervioso que poseen receptores opiáceos. Los receptores opiáceos están presentes en todos los vertebrados, incluyendo al hombre. No se han encontrado receptores opiáceos en los invertebrados.

Los receptores opiáceos están distribuidos en áreas del sistema nervioso que están estrechamente relacionadas con la percepción del dolor, conducta emocional, control neuroendocrino y otras funciones que son alteradas con la administración de narcóticos. La analgesia inducida por los analgésicos narcóticos es, en parte, mediada a nivel supraespinal y está relacionada con la alteración de la percepción del dolor. Sin embargo, se ha demostrado experimental-

mente que los opiáceos pueden producir analgesia a nivel de la médula espinal. De hecho, la primera estación de relevo de la información del dolor se integra a nivel de la sustancia gelatinosa, en las capas I y II de la sustancia gris de las astas dorsales de la médula espinal.

En este sitio se concentra una gran cantidad de receptores opiáceos y de neuronas ricas en encefalina. En el tallo cerebral, se han localizado receptores opiáceos en la sustancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigémino en donde participan en la percepción del dolor localizado en la cabeza, cara y miembros superiores. En el núcleo del haz solitario, núcleo comisural y núcleo ambiguo; tienen que ver con los reflejos vagales, depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática e inhibición de la secreción gástrica. Los receptores localizados en el área postrema participan en el desarrollo de náusea y vómito. En el locus coeruleus y en el sistema límbico (amígdala cuerpo estriado e hipotálamo) es el área en la que los narcóticos alteran el comportamiento emocional e inducen euforia. A nivel del diencefalo los receptores opiáceos están localizados en el infundíbulo de la hipófisis, en donde los opiáceos inducen la secreción de hormona antidiurética. La parte media y lateral del tálamo es otro sitio densamente poblado de receptores opiáceos en donde se integra también la percepción del dolor. En telencefalo se encuentra una alta concentración de receptores opiáceos en el núcleo caudado, putamen, glotus pallidus y núcleo acumbens, -

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

sitios en los cuales se cree, que los narcóticos, generan el desarrollo de rigidez motora. Fuera del sistema nervioso, algunas especies poseen receptores opiáceos en el aparato gastrointestinal (como el fleco de colayo) o en otros tejidos como el vas deferens del ratón.

Los estudios histoquímicos y de fraccionamiento subcelular han determinado que los receptores opiáceos se encuentran en la fracción sinaptosómica (la fracción que contiene las membranas celulares) lo cual apoya su papel funcional como receptor.

BIÓGENESIS DE LOS RECEPTORES OPIACEOS

A través de los estudios de crecimiento y desarrollo de los receptores opiáceos en el cerebro de rata, se ha determinado que los receptores opiáceos en el cerebro fetal pueden ser detectados después de la tercera semana de gestación. El número de receptores aumenta con la edad, como lo muestra en aumento en el número de sitios unión para los narcóticos marcados y no depende de un cambio en el grado de afinidad para los receptores. El número de receptores opiáceos en el cerebro en desarrollo se duplica hasta 16 veces entre el nacimiento y la etapa adulta. La distribución regional de los receptores opiáceos en el cerebro en desarrollo y en el cerebro adulto es semejante. Resultados similares se han observado por otros investigadores utilizando diferentes especies animales.

CLASIFICACION DEL RECEPTOR OPIACEO

Sobre la base de las acciones farmacológicas en el hombre y animales de experimentación, Martín y col. han postulado la existencia de tres subespecies de receptores para los opiáceos, llamados mu, kappa y sigma (Tabla II). Dentro de este marco, el receptor mu participa en la producción de analgesia supraespinal, la depresión respiratoria, la euforia y la dependencia física. Algunas drogas pueden tener también actividad en los receptores kappa, que al ser activados inducen analgesia espinal, miosis y sedación. La acción de los agonistas de los receptores kappa sobre la función respiratoria no se ha estudiado en profundidad; pero los kappa agonistas nalorfina y pentazocina causan un grado modesto de depresión respiratoria. La droga etilketoclasocina parece ser un agonista selectivo de los receptores kappa y actúa en sitios espinales y supraespinales. Aun no se conoce en qué medida los sitios supraespinales intervienen en su actividad analgésica en el hombre. La activación de los receptores sigma causa disforia y alucinaciones, así como efectos estimulatorios de la respiración y vasomotores. Como todas las acciones de los opiáceos conocidos no pueden explicarse dentro de este modelo, es posible que se identifiquen otras subespecies de receptores. Un receptor diferente del mu, llamado delta, se ha descrito en el conducto deferente del ratón (Lord y col. 1977, Tabla No. III), su relación con los receptores kappa y sigma todavía no está aclarada. Casi todos los opiáceos y sus antagonistas parecen tener afinidades diferentes por los diferentes receptores.

TABLE II. Resumen de las acciones de agonistas, antagonistas y agonistas-antagonistas prototipos en subtipos hipotéticos de los receptores para los opiáceos.

COMPUESTO	TIPOS DE RECEPTORES		
	MU	KAPPA	SIGMA
Morfina	Ag	Ag	-
Naloxona	Ant	Ant	Ant
Pentazocina	Ant	Ag	Ag
Nalorfina	Ant	pAg	Ag
Buprenorfina	pAg		-
Propiram	pAg		-
N-allylnormetazocina	Ant		Ag

TABLE III. Clasificación de los receptores opiáceos.

Designación	Potencia en serie	Naloxona Ke	Desv.-Na
Mu	BE MOR ME	1-3 nM	20-100
Delta	LE ME EE MOR	20-40nM	5-20
Kappa	No definida	6-12nM	-5
Sigma	No definida	?	-5

Notar que aunque Beta-endorfina (BE) es una muy potente agonista mu, requiere 10 veces más naloxona para revertir su acción en el vaso deferente del ratón que la morfina - (MOR). También el potente agonista delta metionina-encefalina (MET) y leucina-encefalina (LE) se comportan como tf picos agonistas mu en el íleo de cobayo con respecto al -

antagonismo de la naloxona.

La desviación de sodio es una medida de disminución de la unión con el receptor, que ocurre cuando es medida en un medio conteniendo sodio comparado con el sodio libre. Los agonistas kappa están representados por los compuestos de la clase ketoxiclazocina. Los llamados ligantes sigma tales como nalorfina, todos tienen algún grado de actividad antagonista, así como alucinogénica (1,8).

La aparente pluralidad de los receptores está acompañada -- por considerable proliferación de ligandos endógenos (Figura No. 7).

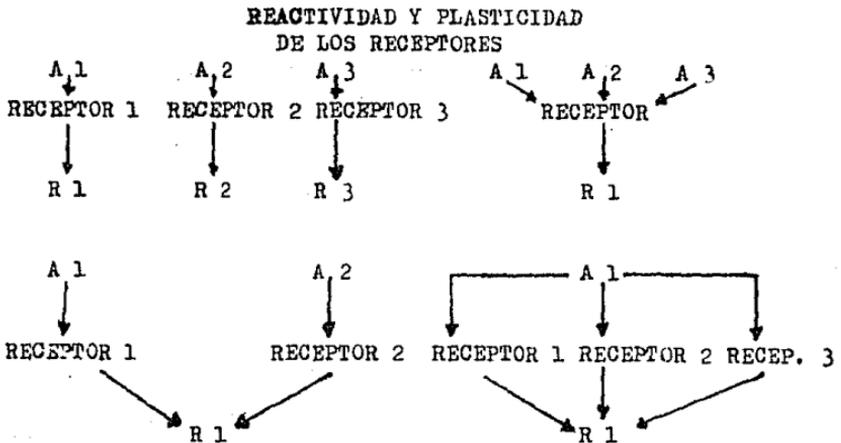


Figura No. 7

Sin embargo esto no significa que arroje suficiente luz sobre la clasificación de los tipos de receptores. En el presente es imposible asignar una actividad fisiológica particular sobre las bases de la afinidad de ligantes para un receptor específico. Una comparación con las catecolaminas es instructiva en este respecto, por ejemplo la relativa potencia de la adrenalina comparada con la noradrenalina, no da indicación del respectivo papel de estas aminas en alguna situación fisiológica particular. En este caso particular, la generalmente menos potente noradrenalina sirve a una función neurotransmisora, mientras que la adrenalina tiene un papel hormonal. Tomando esta comparación, se consideraría extremadamente improbable que un receptor interactúe específicamente con un ligando. Así, en algunos sitios específicos del receptor mu la beta-endorfina puede actuar normalmente como mediador, mientras que en otros sitios mu, la metionina-encefalina puede ser el mediador natural (8).

V. RECEPTORES OPIACEOS PERIFERICOS

Los receptores opiáceos pueden ser clasificados y localizados por técnicas farmacológicas clásicas, incluyendo modulación agonista de eventos fisiológicos y el uso de antagonistas estereoselectivos, o por técnicas de unión al receptor utilizando ligandos radiomarcados. Los ensayos farmacológicos sugieren una distribución amplia (Tablas IV y V, figura No. 8).

TABLA IV. Inhibición de la liberación de neurotransmisores por opioides en diversos sitios periféricos.

Sitio	Neurotransmisor	Receptor opiá ceo predomin.
Ileon de cobayo		mu
Ileon de conejo		(delta)
Ileon de ratón	Acetilcolina	(delta)
Atrio de conejo		mu
Gánglio simpático		(delta)
Membrana nictitante de gato		(delta)
Vaso deferente de ratón		(delta)
Vaso deferente de rata	Noradrenalina	(mu)
Vaso deferente de conejo		(mu)
Arteria ótica de conejo		(delta)
Nervio esplénico		(delta)
Taenia del ciego de cota- yo.	No identificado	?
Colon de rata		

TABLA V. Efectos periféricos de opiáceos o péptidos opioides.

Sitio	Efecto opiáceo mediado
Estómago de rata	Inhite la liberación de somatostatina. Inhite la PGE 1 que estimula la actividad de adenilciclase y transferencia de agua.
Páncreas exocrino de perro	Inhite la secreción de bicarbonato, agua y enzimas evocada por secreción o acidificación duodenal.
Corteza adrenal	Incrementa la producción de corticosterona.
Médula adrenal	Inhite la liberación de catecolaminas.
Adipositos	Incrementa la actividad de fosfofructosinasa. Disminuye la actividad de fosfohexosaisomerasa. Incrementa la lipólisis (no bloqueado por naloxona).
Riñón	Disminuye la actividad de ornitina descarboxilasa.
Células de neuroblastoma/glioma	Inhite la adenilciclase. Disminuye el AMP dependiente de las proteinasas. Disminuye la síntesis de gangliósidos y de las glucoproteínas de la membrana.

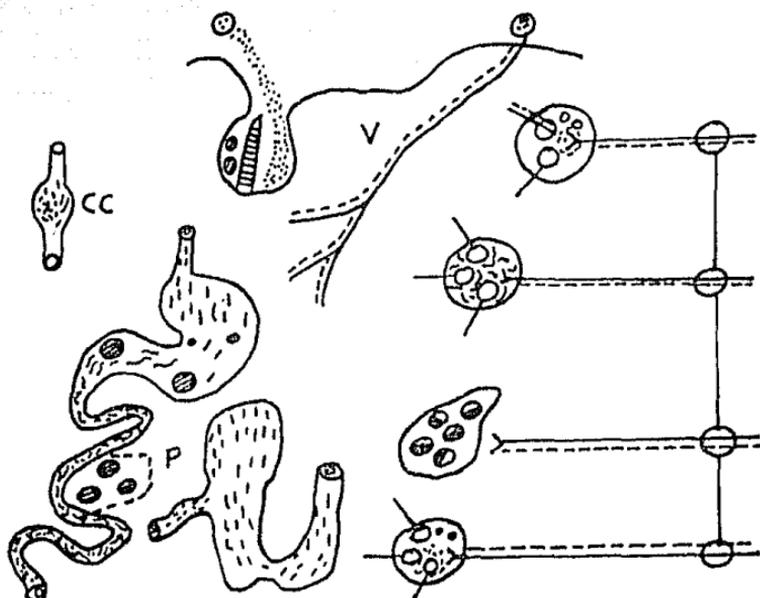


Figura No. 8

Distribución de péptidos opioides periféricos. Las neuronas inmunoreactivas parecidas a las encefalinérgicas aparentemente surgen de la médula espinal e inervan células ganglionares y médula adrenal vía las raíces ventrales, estas neuronas están también presentes en el nervio vago (V), gránulos cromafines, páncreas y tracto gastrointestinal, (CC) cuerpo carotídeo, lóbulo posterior de la pituitaria.

En el presente los receptores mu y delta es la subclasificación más ampliamente aceptada (figura No. 9).

La evidencia para un tercer opiáceo (κ) receptor es -
menos concluyente, aunque los agonistas κ , tales como -
etilketoxiclazocina son pobremente antagonizados por antago-
nistas opiáceos en el ileon de cobayo y vaso deferente del
ratón. Sin embargo, los estudios de unión indican que los -
ligantes del μ -receptor compiten bien por los sitios de --
unión de alta afinidad de 3H-etilketoxiclazocina y vice ver-
sa. En el presente, el receptor κ propuesto puede sola-
mente ser definido como siendo algo menos sensible a la na-
loxona e interactuar con ligantes que no parecen ser susti-
tuidos por los agonistas μ , en animales morfino dependien-
tes. Hay una baja afinidad a los sitios de unión para etil-
ketoxiclazocina que es insensible a los ligantes μ y δ ,
pero la relevancia de esto todavía debe ser determinado.

En el presente, se cree conveniente definir al receptor -
opiáceo en términos de una de dos partes de la cual algo es-
tá dividido; lo cual media una respuesta farmacológica que
puede ser estereoselectivamente antagonizada por naloxona.
Así, los receptores μ y δ son opiáceos por definición,
aunque esto puede ser engañoso ya que la morfina y muchos -
de sus congéneres no son δ agonistas. La diferenciación
entre estos receptores puede ser algo análogo a los adreno-
ceptores alfa 1 y alfa 2. Si como en la figura siguiente no
sotros representamos al receptor opiáceo como uno continuo,
aunque ellos podrían ser macromoléculas enteramente separa-
das, entonces nosotros podemos representar al ligante espe-
cífico como se muestra.

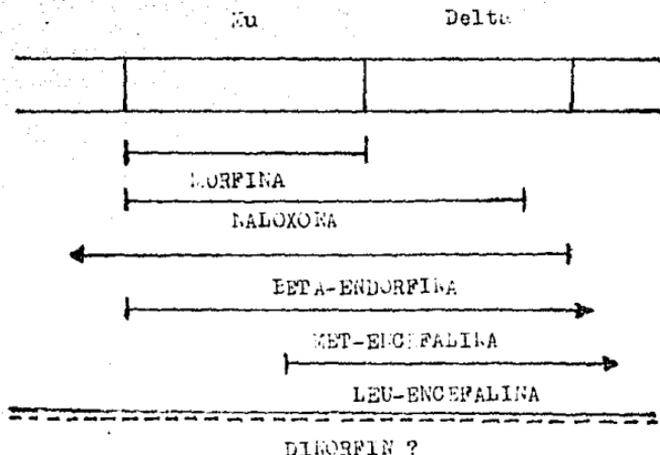


Figura No. 9

Estos extremos de actividad o selectividad tisular se pueden deber a que nuestros antagonistas presentes son inefectivos y no pueden ser clasificados como opiáceos. Adicional - definición de los tipos de receptor será solamente determinada inequívocamente por el desarrollo de antagonistas - más específicos.

VI. E I B L I O G R A F I A

1. GOODMAN Y GILMAN: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Sexta Edición. 1982.
2. F. H. MEYERS, E. JAWETZ, A. GOLDFIEN: Manual de Farmacología Clínica. Cuarta Edición. 1980.
3. G. L. Cejillo: Aspectos Moleculares de la Interacción -- Morfino-receptor de Interés en la Anestesiología Clínica. 1979.
4. M. VILLAREJO D.: Receptores Opiáceos y Péptidos Opioides REV. MEX. ANEST. En. II. Vol. 5, No. 2 y 3. 1982.
5. M. A. NALDA, E. CARRASCO: Cátedra de Anestesiología y reanimación. Facultad de Medicina de Barcelona. 1979.
6. T. L. YAKSH, J. R. HOWE: Receptores Opiáceos y su Definición por Antagonistas. Anesthesiology, 56: 246-49, --- 1982.
7. E. J. SIMON: Receptores Opiáceos: Algunos Desarrollos recientes. TIPS-June 1981.
8. J. HUGHES: Receptores Opiáceos Periféricos. TIPS-January 1981.
9. R. GREENBERG Y E. H. O'KEEFE: Analgesia, Thiorfan y Naloxona. Life Sciences, Vol. 31, No.s 12 y 13, 1982.
10. R. P. PIERCEY, R. A. LAHTI, L. A. Y COLS.: Agonista Kappa con Acción Espinal. Life Sciences, Vol. 31, pp. --- 1197-1200, 1982.
11. MARTIN D., HYDES Y FREDERICKSON: Analgesia Inducida por Ketofamid. Life Sciences, Vol. 31, pp. 1201-1204. 1982
12. T. W. SMITH, P. BUCHAN, D. N. PARSON, S. WILKINSON: Antinocicepción Opiácea Periférica. Life Sciences, Vol. 31, no. 1205-8, 1982.

13. L. RIOS Y J. J. JACOB: Analgesia por Naloxona y metilnaloxona. Life Sciences, Vol. 31, no. 1209-12, 1982.
14. C. W. T. PILCHER Y J. FROWNE: Efectos del Anilamiento - Sobre los Receptores Opioides μ y κ . Life Sciences Vol. 31, pp. 1213-16, 1982.
15. ROMER Y COL. Actividad Opioides en Tifluadom. Life Sciences, Vol. 31, pp. 1217-20, 1982.
16. K. KUBOTA, Y MATSUOKA Y COL: Acción Analgésica de las - Feniletilaminas. Life Sciences, Vol. 31, pp. 1221-24, - 1982.
17. S. G. FAN, Z. C. QU, Q. J. ZHE Y Q. J. HAN: Regulación de Receptores. Life Sciences, Vol. 31, pp. 1225-28, --- 1982.
18. R. ELUHM, K. ZSIGMOND Y A. P. WINNIE.: Potenciación de la Analgesia por los Antagonistas H. Life Sciences, Vol. 31, pp. 1229-32, 1982.
19. F. GUERRERO M., Z. FEARON.: Opioides/Opiáceos y Calcio. Life Sciences, Vol. 31, pp. 1237-40. 1982.
20. C. PINSKY, A. DUA Y F. LOBELLA.: El PMSF Sistémico Potencia las Endorfinas. Life Sciences, Vol. 31, no. 1193 1196. 1982.

=====