

14/15/31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"BASES BIOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS PARA
EL USO TERAPEUTICO DE MORFINOMIMETICOS
Y ENDOMORFINAS"

Armando Bobadilla Fuentes
Susana Elisa Arteaga Hernández

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1979



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.

TESIS 1979
CLAS _____
ABO M. T. 26
FECHA _____
PROC _____
B _____



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA

VOCAL : MARIA DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

SECRETARIO: ALFREDO GARZON SERRA

1er. VOCAL: BEATRIZ MEDINA JIMENEZ

2do. VOCAL: ANA MARIA MENDEZ CHAVEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

CENTRO MEDICO NACIONAL. IMSS.

ARMANDO BOBADILLA FUENTES

SUSANA ELISA ARTEAGA HERNANDEZ

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. MARIA DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

SUPERVISOR TECNICO: DR. GUSTAVO MARTINEZ ZEDILLO

Cid Paniagua Nalida

AL DR. GUSTAVO MARTINEZ ZEDILLO:

Con afecto y admiración, como reconocimiento a la valiosa ayuda que nos brindó y gracias a quién fue posible la realización de este tra
bajo.

A LA MAESTRA MARIA DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

Como una muestra de nuestro agradecimiento, por todos y cada uno de sus consejos, gracias a los cuales se realizó de mejor manera este trabajo.

AL DR. JULIAN ERNESTO VILLARREAL:

Con agradecimiento, por su ayuda y apoyo que nos brindó.

A MIS PADRES:

Con todo el cariño y admiración que siento por ellos.

A MIS HERMANOS:

Javier, Angélica, Juan, Román, Ulises, Martín

Por su apoyo y alegrías que me han brindado.

A MIS FAMILIARES.

A MIS AMIGOS

SUSANA

A MIS PADRES:

Con amor y gratitud, por haber inculcado en mi, el respeto a la verdad y el deseo de aprender, cada vez un poco más.

A MIS HERMANOS:

Sara, Juan, Martín

Por los buenos detalles que han tenido para conmigo.

A MIS AMIGOS:

Junto con los cuales pasé momentos inolvidables.

AL RECUERDO DE MI ABUELO.

ARMANDO

ESPECIALMENTE PARA TI.....

" BASES BIOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS PARA EL USO TERAPEUTICO DE MORFI-
NOMIMETICOS Y ENDOMORFINAS "

T E M A R I O

- I.- OBJETIVO
- II.- INTRODUCCION HISTORICA
- III.- ESTRUCTURA QUIMICA
- IV.- ENDOMORFINAS
- V.- RECEPTOR OPIACEO
- VI.- BIOTRANSFORMACION
- VII.- VIAS DEL DOLOR
- VIII.- ANALGESIA ANESTESIA
- IX.- ACUPUNTURA
- X.- FARMACODEPENDENCIA
- XI.- PERSPECTIVAS
- XII.- CONCLUSIONES

I.- OBJETIVO

Revisar la información científica, actualizada, de las propiedades químicas y estructurales de agonistas y antagonistas morfínicos, - compararlas con los péptidos fisiológicos, denominados Endomorfinas; - definir y caracterizar el concepto de receptor opiáceo, así como la biotransformación de los morfínomiméticos, durante su metabolismo; con el objeto de comprender el mecanismo del dolor, a nivel cerebral, y su relación con diferentes actividades neurofisiológicas, que expliquen, a nivel molecular, la analgesia, tolerancia y dependencia física.

II.- INTRODUCCION HISTORICA

Quizá uno de los más antiguos medicamentos conocidos por el hombre ha sido el opio, el cual fue ampliamente usado por sumerios y egipcios; 4,000 y 2,000 años A.C; para aliviar el dolor y por sus efectos euforizantes.

Los médicos griegos reconocían que las potentes propiedades analgésicas del opio alteraban los movimientos y reflejos respiratorios, - además de producir dependencia física y psicológica. La brusca suspensión del narcótico provocaba el síndrome de abstinencia, en las personas que se habían habituado a su consumo, circunstancia que hacía peligrosa su administración por largo tiempo, razón por la cual fue prohibido su uso por los médicos de la antigüedad.

En 1363 Guy de Chauliac usó esponjas humedecidas con extracto de opio, para aliviar el dolor durante las operaciones quirúrgicas, además las recomendo para el tratamiento de asfixia, congestión y en algu

nos casos para prevenir la muerte. Este mismo cirujano sugirió, ingenuamente , que la solución de vinagre aplicada en las fosas nasales y conductos auditivos podría revivir o recuperar al paciente, cuando -- ocurría una sobre dosis de opio, estableciendo la primer referencia, ineficaz, en la terapéutica medicamentosa de la intoxicación causada por opiáceos. Tal experiencia señaló el inicio de la búsqueda racional de antagonistas químicos; pero, debido a que el opio causaba dependencia o farmadicción, en los pacientes, las investigaciones sobre antídotos fueron suspendidas, ya que solo el opio podía disminuir la ansiedad y los transtornos de los farmacodependientes.

Sertürner, en 1803, al aislar la Morfina, inicia la etapa científico-experimental del estudio de las propiedades de los alcaloides; - en 1890 la casa Bayer sintetiza la Heroína, derivado diacetilado de - la Morfina, desarrollando su uso terapéutico en medicina. Por otro lado, al ser conocidos los procesos de síntesis, por personas sin escrúpulos, nace la industria del narcotráfico y su uso clandestino e ilegal.

Pohl en 1915 sintetiza la N-alil-norcodeína, antagonista del efecto depresivo, respiratorio, causado por Morfina, despertando el interés científico por conocer los mecanismos de acción de agonistas y antagonistas opiáceos; postula que Morfina y N-alil-norcodeína son incorporadas por el mismo receptor, pero que producen efectos opuestos. A pesar del extraordinario significado de este descubrimiento, no fue totalmente reconocido su trabajo, aunque su hipótesis fue confirmada por Meissner en 1923. McCawley y sus colaboradores, Weijlard y Erick-

son, en 1941, reportan la síntesis de N-alil-normorfina, antagonista - de Morfina, propiedades descritas por Hart, en 1943, mediante brillantes estudios clínicos.

Al sumar la acción farmacológica de un analgésico potente como la Morfina y un neuroléptico, se produce un estado de anestesia alerta, - el cual es conocido como neuroleptoanalgesia, término introducido por de Castro y Mundeleer. La técnica de la Neuroleptoanalgesia fue primero usada por Eckenhoff, en 1951, para el tratamiento del dolor en ginecología, sobre dosis de Morfina y diagnóstico de adicción a narcóticos. Los pacientes que son sometidos a la Neuroleptoanalgesia despiertan inmediatamente después de la intervención quirúrgica, sus constantes cardiovasculares permanecen estables a lo largo de la intervención y después de la misma, sin embargo, el uso combinado del analgésico y neuroléptico puede producir rigidez muscular y espasmo laríngeo. Por otro lado, Eckenhoff demostró que la Nalorfina es un excelente antídoto, en el hombre, de la intoxicación aguda de Morfina. Wikler, en 1953, demuestra que la Nalorfina precipita el síndrome de abstinencia en sujetos adictos a Morfina.

A pesar de que el conocimiento y uso del opio se remonta a la antigüedad, poco se conoce de los mecanismos de acción, responsables de sus diversos efectos; sin embargo, en los últimos años dos acontecimientos trascendentales han sucedido, primero, el descubrimiento de -- los receptores morfínicos y segundo, el hallazgo de péptidos endógenos con acción morfinomimética.

Los sitios de unión, denominados receptores, fueron estudiados -

por Fent y Snyder, Simon y Miller; éstos estudios demostraron que los receptores son altamente específicos, encontrándose en cerebro, médula espinal e intestino de todos los vertebrados estudiados, pero también podrían encontrarse en invertebrados, además se ha demostrado -- que la Morfina se une a éstos receptores en las zonas límbicas cerebrales, donde se encuentran las zonas de la emoción y el placer. Se -- observo que un cambio estructural en la molécula de Morfina produce -- cambios profundos en sus efectos farmacológicos y la existencia de -- enantiómeros (moléculas que son imágenes especulares entre sí) como -- Levorfanol y Dextrorfanol, produce una mayor o menor actividad e in-- cluso puede manifestar propiedades antagonistas a los efectos opiá-- ceos; de lo cual se deduce que los receptores tienen determinadas ca-- racterísticas estéricas y estructurales, bien definidas, que al inte-- raccionar con la droga desencadenan eventos metabólicos (físicoquímicos) que conducen a explicar la respuesta farmacológica.

El método para medir la estereo especificidad, " In Vitro ", -- fue primero probado por Goldstein y su grupo, en 1971; dicho estudio demostró, incontrovertiblemente, la unión estereo específica, para -- lo cual usaron un homogenizado cerebral, en medio apropiado, que con-- tenía Etorfina, marcada con tritio, en presencia de Levorfanol, el -- exceso de éste último es capaz de unirse al receptor. En otro homoge-- nizado se empleo Etorfina radioactiva en presencia de Dextrorfanol -- (molécula enantiómera inactiva), la estereo especificidad se calcula por la diferencia de radioactividad, fija, en las fracciones centri-- fugadas.

Miranda, en 1968, reporta que al igual que ciertas moléculas vegetales con acción morfínica, podrían existir moléculas de origen animal - con actividades semejantes, capaces de competir con la Morfina por los receptores cerebrales. En 1975 varios investigadores, entre ellos Hughes y Kosterlitz, Terenius y Wahlström, Pasternac y Snyder, identificaron morfínomiméticos extraídos de cerebro porcino, los cuales resultaron ser pentapéptidos formados por la secuencia de aminoácidos: Tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-metionina y Tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-leucina, llamados, respectivamente, Metionina-encefalina y Leucina-encefalina. Posteriormente, en diversos animales, incluso el -- hombre, fueron identificados otros péptidos endógenas, de mayor tamaño, con actividad morfínica, a los cuales se les llamó Alfa, Beta y Gama-endomorfina. Un hecho muy importante es que a excepción de la Leucina-encefalina, todos los péptidos identificados tienen la secuencia de a.a. contenida en la estructura de la hormona hipofisiaria Beta-lipotrofina; péptido de 91 a.a. con acción lipotrófica muy ligera; y se sospecha que sea precursor o molécula de almacenamiento, capaz de liberar Endomorfinas, mediante la acción proteolítica controlada.

Los pentapéptidos poseen una actividad fugaz, mientras las Endomorfinas actúan con mayor duración; así mismo se ha empezado a demostrar - que éstas moléculas tienen capacidad de producir tolerancia, dependencia física y catatonia, siendo la Beta-endomorfina la más potente.

Actualmente existen controversias acerca de que las Encefalinas -- representan a verdaderos neurotransmisores, liberándose de su molécula

precursora, o que sean productos de degradación, resultantes de la extracción cerebral. Es posible que las Endomorfina participen en mecanismos inhibidores de la transmisión del mensaje, mediado por vía adrenergica o dopaminérgica, o bien que sean ellos los verdaderos neurotransmisores; si éste es el caso, existen evidencias que las Encefalinas modulan la actividad de adenil y guanil ciclasa, modificando el contenido neuronal de 3' - 5' AMP y 3' - 5' GMP cíclico. Los cambios en concentración de los nucléotidos cíclicos podrían explicar los efectos metabólicos de dependencia física y tolerancia, provocados por agentes morfínicos, ya que ha sido demostrado que los nucléotidos cíclicos están involucrados en mecanismos de activación e inducción enzimática, síntesis y liberación de neurotransmisores, metabolismo de carbohidratos, proceso del crecimiento y desarrollo.

Así el aislamiento de péptidos morfínomiméticos endógenos, que actúan como neurotransmisores, abre las compuertas de un misterio millenario para entender los mecanismos cerebrales que regulan el dolor y la emoción, los trastornos patológicos mentales y la explicación del mecanismo de la acupuntura.

SIMON, J. E. : Le récepteur de la morphine.

La Recherche 78: 416-423 (1977).

SNYDER, S. H. : Opiate receptors and internal opiates.

Sci. 76: 44-55 (1977).

III.- ESTRUCTURA QUIMICA

Una de las más antiguas inquietudes del hombre ha sido el poder controlar el dolor, para lo cual ha buscado sustancias capaces de aliviarlo o atenuarlo; las sustancias que poseen estas propiedades se denominan analgésicos o analgéticos, término derivado de los vocablos -- griegos $\alpha\upsilon$ (sin) $\alpha\lambda\gamma\omicron\varsigma$ (dolor).

Para cuantificar la potencia analgésica de los diferentes morfínicos se ha tomado como patrón de referencia a la Morfina, ya que fue el primer analgésico usado; toda sustancia que tiene afinidad por el receptor opiáceo y reproduce los efectos de la Morfina es un Agonista o Morfinomimético, mientras aquella sustancia que tiene afinidad por el receptor, pero no presenta actividad morfínica se denomina Antagonista.

AGONISTAS

Los agonistas morfínicos han sido clasificados con diferentes criterios:

A.- Según su origen.

1.- Naturales: Alcaloides del opio.

2.- Sintéticos.

B.- De acuerdo a su potencial analgésica y capacidad para producir tolerancia y dependencia física.

1.- Narcóticos: Analgésicos potentes.

2.- No narcóticos: Analgésicos débiles.

En los últimos años se ha visto que los antagonistas narcóticos pueden usarse como analgésicos potentes, por lo que se ha propuesto --

una nueva clasificación

A.- Analgésicos no narcóticos de acción periférica: Bloquean la generación de impulsos en los quimorreceptores dolorosos. Comprende a los derivados de la Aspirina, Aminopirina y Fenil-butazona.

B.- Analgésicos no narcóticos de acción central: Se divide en tres subgrupos.

1.- Analgésicos morfínicos débiles.

Propoxifeno y Etoheptacina.

2.- Antagonistas narcóticos.

Nalorfina y Levalorfan.

3.- Compuestos anfetamínicos.

Anfetamina y sus derivados.

C.- Narcóticos de acción central.

Comprende a la Morfina y sus derivados.

Los analgésicos no narcóticos y narcóticos de acción central blo--quean la transmisión sináptica en el sistema nervioso central.

La búsqueda de analgésicos con estructura sencilla, pero semejan--tes en actividad a la Morfina, ha desarrollado una serie de compuestos que han sido clasificados en diferentes grupos químicos, los cuales se obtuvieron al simplificar la estructura de la Morfina, hasta obtener --las estructuras más sencillas con acción morfínomimética; dicha clasifi--cación es:

A.- MORFINA (morfinona-3,6-alfa-diol-7,8,dehidro-4-5-alfa-epoxi-17 metil) Y DERIVADOS.

B.- MORFINONAS (1,2,3,9,10,10a-hexahidro-10,4a(4H)-iminoetanofenantreno).

C.- BENZOMORFANOS (1,2,3,4,5,6,-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina).

D.- PRODINAS (4-fenil-piperidinas).

E.- FENIL-PROPIL-AMINAS.

F.- 2-ANILINO-ETIL-AMINAS.

G.- 4-ANILINO-PIPERIDINA.

H.- TIAMBUTENOS (N,N-dietil-1-metil-3,3-di-2-tienil-alil-amina)

I.- ESPIROCOMPUESTOS.

A.- MORFINA Y DERIVADOS

La Morfina es el alcaloide fenantrénico más importante del opio y el que le dá el carácter farmacológico, su fórmula condensada es $C_{17}H_{19}O_3N$. Está formada por un sistema de cinco anillos (A, B, C, D y E), siendo A un grupo fenólico, B y C alílicos, D piperidina y E formado por un puente epóxido entre los anillos A y C (Fig. 1). Posee una estructura rígida, tridimensional, en forma de " T ", donde los anillos C y D, perpendiculares, constituyen la horizontal. Presenta una doble ligadura entre los carbonos 7 y 8, un grupo hidroxilo, axial, en la posición 6; un átomo de nitrógeno, terciario, con un par electrónico libre (anillo D), posee cinco átomos de carbono asimétricos(5, 6, 9, 13 y 14) y 10 enantiómeros. El pKa del nitrógeno terciario es 7.9 y el del fenol 10.1.

MODIFICACIONES EN LOS ANILLOS DE LA MORFINA Y SUS
DERIVADOS SUSTITUIDOS

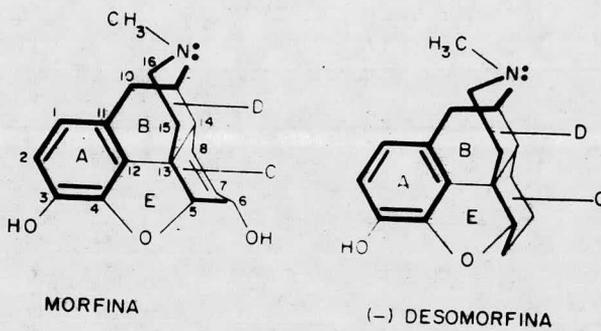


Fig. 1

Farmacológicamente el isómero " L " es activo, mientras la forma " D " es completamente inactiva (Fig. 2).

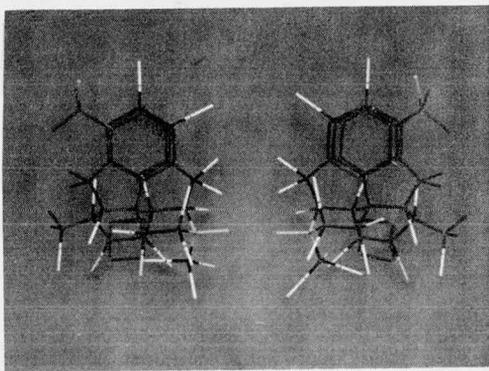


Fig. 2.- (-) Morfina y (+) Morfina

A partir de la Morfina se han obtenido compuestos de seis anillos, denominados Oripavinas, a los cuales pertenece la Etorfina (Fig. 3), analgésico 5,000 veces más potente que la Morfina.

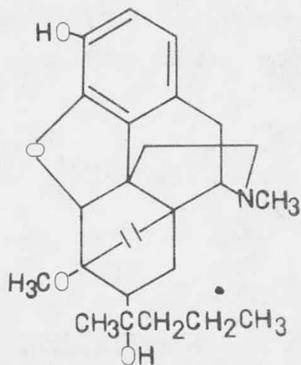


Fig. 3.- Etorfina

B.- MORFINONAS

La eliminación del anillo E de la estructura morfínica forma la serie de las Morfinonas (Fig. 4), compuestos de cuatro anillos, más potentes que la serie de cinco anillos de la cual derivan.

ELIMINACION DEL ANILLO "E"

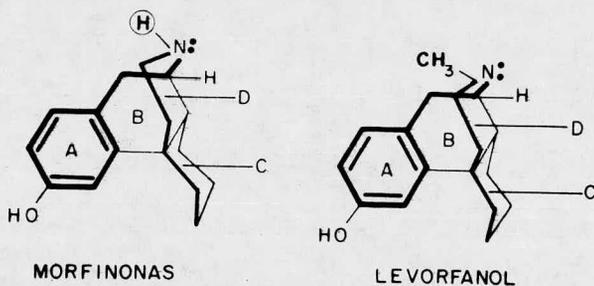


Fig. 4

Los isómeros activos de ésta serie tienen la misma configuración de la (-) Morfina, su imagen especular es inactiva o ejerce débil actividad farmacológica; los anillos B/C presentan una estructura cis y son menos potentes que los isómeros trans que se han sintetizado, la eliminación o alquilación del grupo OH, del anillo C, reduce la potencia analgésica. La sustancia prototipo de la serie es el Levorfanol (Fig. 5).

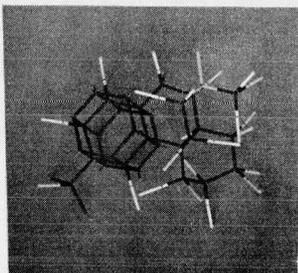
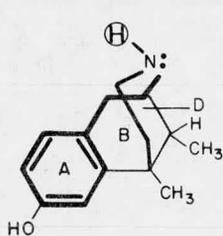


Fig. 5.- Levorfanol

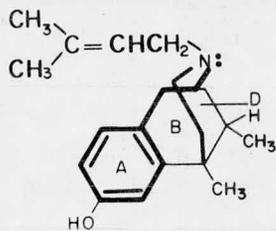
C.- BENZOMORFANOS

La eliminación del anillo C nos conduce a la formación de la serie de los Benzomorfanos (Fig. 6), formados por tres anillos (A, B y D), presentan forma de " L ", donde el anillo piperidina constituye la base. Los hidrógenos 13 y 14 pueden ser acetilados sin alterar su potencia analgésica. La Pentazocina (Fig. 7) es el analgésico representativo de la serie.

ELIMINACION DEL ANILLO "C"



BENZOMORFANOS



PENTAZOCINA

Fig. 6

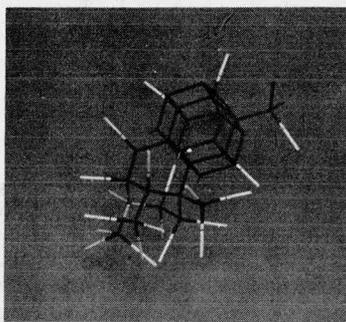


Fig. 7.- Pentazocina

Las estructuras de Morfinonas y Benzomorfanos demuestran que el -- anillo C no es indispensable para la actividad morfínica.

D.- PRODINAS

Al eliminar el anillo B se forma la serie de las Prodinas (Fig. - 8), en la cual la Beta-prodina y Meperidina o Petidina (Fig. 9) son las sustancias representativas del grupo .

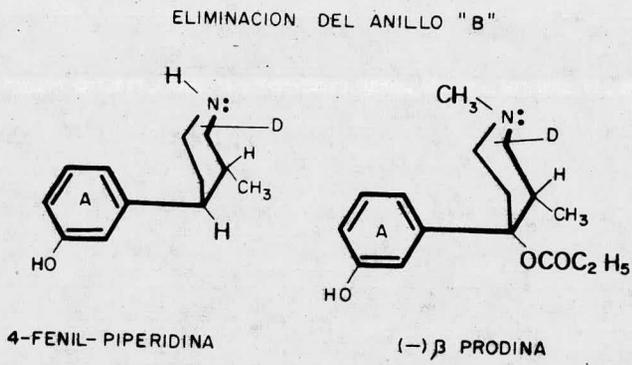


Fig. 8

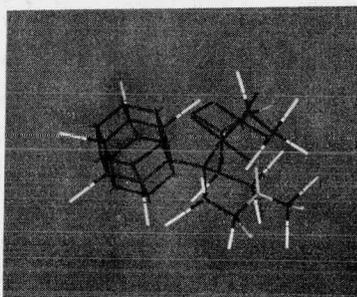


Fig. 9.- Meperidina

F.- FENIL-PROPI-AMINAS

Su fórmula general es $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-NCH_2-R$, el analgésico representativo de la serie es la Metadona (Fig. 10, y 11).

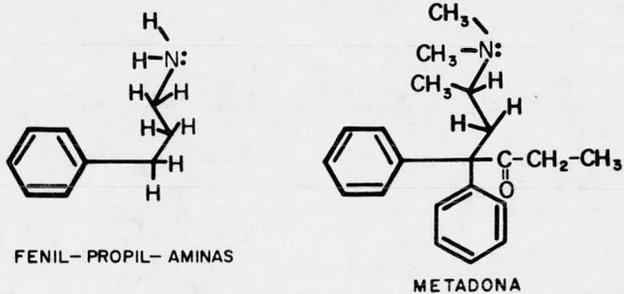


Fig. 10

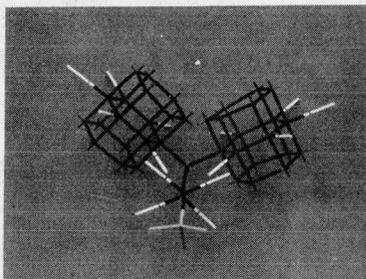


Fig. 11.- Metadona

F.- 2-ANILINO-ETIL-AMINAS

Su fórmula general es $C_6H_5-N-CH_2-CH_2-N-CH_2-R$, se obtienen a partir de las Fenil-propil-aminas, mediante el reemplazamiento del carbono unido al fenilo, por un nitrógeno (Fig. 12); la sustancia representativa de la serie, es la Fenampromida (Fig. 13).

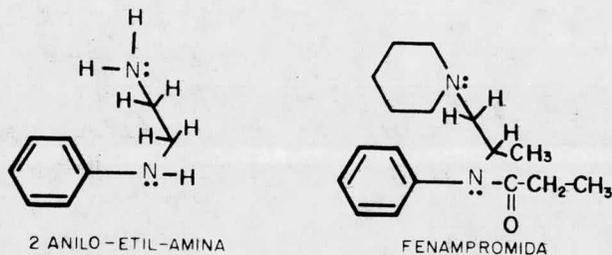


Fig. 12

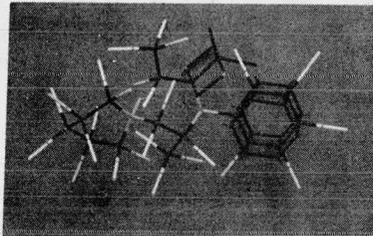
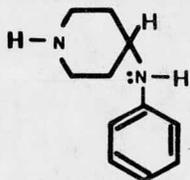


Fig. 13.- Fenampromida

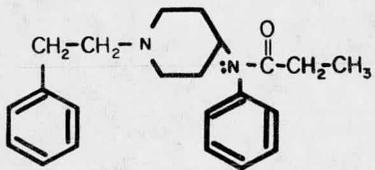
G.- 4-ANILINO-PIPERIDINA

Los analgésicos de éste grupo se caracterizan por la unión entre - los anillos fenilo y piperidina a través de una cadena de cuatro átomos separados del nitrógeno básico, a diferencia de los otros narcóticos -- que se separan por una cadena de tres átomos.

Entre los analgésicos de éste grupo tenemos al Fentanil (Fig. 14, 15), Sulfentanil y al compuesto denominado R 4263, este último es ---- 5,000 veces más potente que la Morfina.



4-ANILINO-PIPERIDINA



FENTANIL

Fig. 14

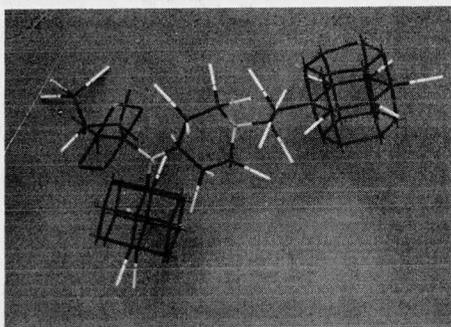


Fig. 15.- Fentanil

H.- TIAMBUTENOS

Se obtienen mediante un reemplazo isostérico en los compuestos derivados de las Fenil-propil-aminas (Fig. 16), son dos veces más potentes que la Morfina; el Timalón o Metil-etil-tiambuteno (Fig. 17) es el analgésico más conocido de este grupo

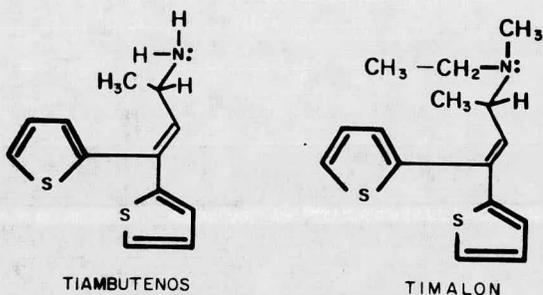


Fig. 16

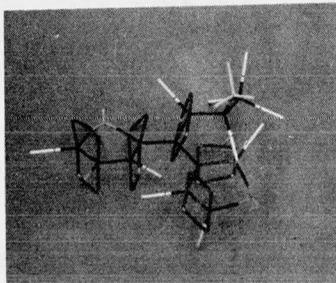
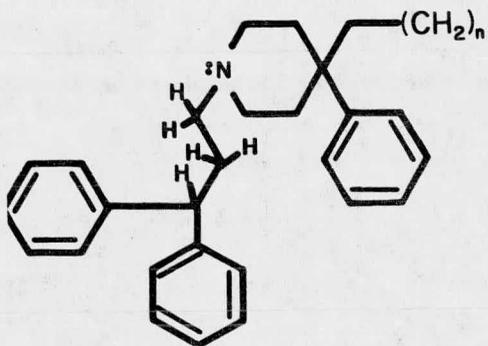


Fig. 17.- Timalón

I.- ESPIROCOMPUESTOS

Químicamente están relacionados con la estructura de Metadona y Petidina (Fig. 18); son los compuestos de mayor actividad y duración -- analgésica, ya que su acción persiste durante varios días. El analgésico más usado de éste grupo es el Difenoxilato (Fig. 19).



ESPIROCOMPUESTOS

Fig. 18

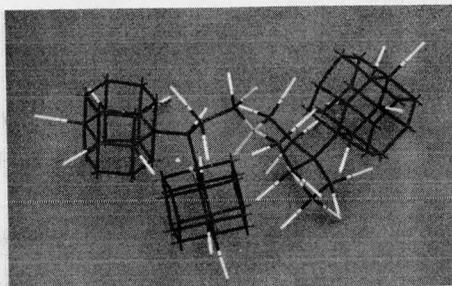


Fig. 19.- Difenoxilato

Cualquier cambio en los grupos básicos, de la estructura de Morfina, puede aumentar, disminuir o bloquear el efecto farmacológico. El aumento de potencia se observa al eliminar el grupo hidroxilo, del carbono 6, y saturar la doble ligadura del anillo C, obteniéndose la (-) Desomorfina-D, 10 veces más potente que la Morfina; por otro lado, la acetilación de los hidroxilos fenólico y alcoholico produce Heroína, compuesto con potente actividad morfínica. La metilación o acetilación del hidroxilo fenólico reduce la potencia analgésica, como en el caso de Codeína y Acetil-morfina respectivamente.

Los análogos de nitrógeno cuaternario, derivados de Morfina y Nalorfina, pierden su actividad agonista o antagonista, siendo más evidente la pérdida de actividad agonista. La reducción de actividad agonista, causada por la cuaternización del nitrógeno, podría ser explicado por el aumento de sus propiedades hidrofílicas.

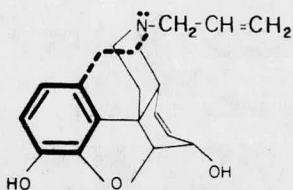
ANTAGONISTAS

Los agonistas morfínicos pueden exhibir propiedades antagónicas, al sustituir el grupo N-metil por un N-alil; en la serie de las Prodinas dicha sustitución produce compuestos que conservan propiedades agonistas, como en el caso de N-alil-normepridina, mientras en las series de Morfina, Morfinonas y Benzomorfanos se obtienen antagonistas, cuya potencia es inversa al número de anillos que forman sus estructuras, ya que los antagonistas obtenidos a partir de Benzomorfanos son más potentes que los derivados de Morfinonas y Morfina. Por otro lado, se ha

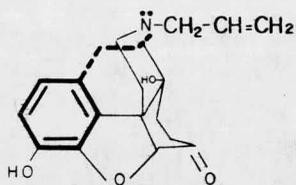
encontrado una relación directa entre la actividad del antagonista y la del agonista precursor, además, todos los antagonistas son levorrotatotios, al igual que los isómeros morfínicos activos.

Los derivados alílicos de Morfina y Morfinonas (Fig. 20) se denominan, respectivamente, N-alil-normorfina o Nalorfina y Levalorfán.

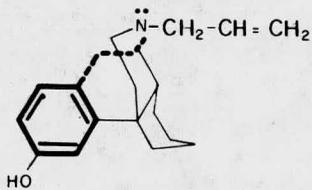
N-ALIL DERIVADOS DE DIFERENTES AGENTES MORFINO-MIMÉTICOS . MORFINA, MORFINONAS Y BENZOMORFANOS .



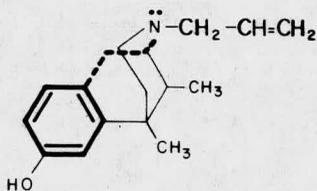
NALORFINA



NALOXONA



LEVALORFAN



SKF 10,047

Fig. 20

Nalorfina y Levalorfan, lo mismo que otros antagonistas, producen depresión respiratoria y dependencia física, por lo cual se buscó un - antagonista carente de dichos efectos, encontrando que el derivado alí- lico de Oximorfona, Naloxona o N-alil-noroximorfona (Fig. 21) no pro- duce tales efectos, por lo que actualmente es el antagonista más usado.

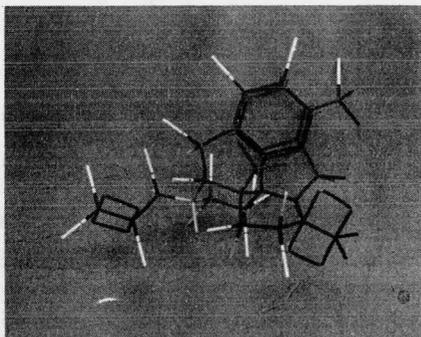


Fig. 21.- Naloxona

Mediante el reemplazamiento del grupo N-metil por un N-ciclo propil-metil o N-ciclo butil-metil, se han obtenido compuestos que además de exhibir propiedades antagonistas pueden ser usados como relajantes musculares.

BECKETT, A. H. y CASY, A. F. : Synthetic analgesics: Stereochemical -- considerations.

J. Pharm. Pharmacol. 6: 986-1001 (1954)

BECKETT, A. H. : Analgesics and their antagonists: Some steric and chemical considerations. Part I. The dissociation: The constants of some -- tertiary amines and synthetic analgesics: The conformation of methadone-type compounds.

J. Pharm. Pharmacol. 8: 848-859 (1956).

BECKETT, A. H., CASY, A. F., HARPER, N. J. y PHILLIPS, P. M. : Analgesics and their antagonists: Some steric and chemical considerations. -- Part II. The influence of the basic group on physico chemical properties and the activity of methadone and thiambutene-type-compounds.

J. Pharm. Pharmacol. 8: 860-863 (1956).

BECKETT, A. H., CASY, A. F. y HARPER, N.L. : Analgesics and their antagonists: some steric and chemical considerations. Part III. The influence of basic group on the biological response.

J. Pharm. Pharmacol. 8: 874-885 (1956).

BRADY, M. E., HARRIS, L.S., MAY, E. L., SMITH, J. P. y VILLARREAL, J. E. : advances in Biochemical Pharmacology. Vol. 8. Ed. Raven Press. (1973).

BURGES, A. : Medical Chemistry. Part II. Cap. 49 (1327-1350) Ed. Wiley Interscience. (1975).

BRICK, I. R. C. : Absolute stereochemical configuration of morphine.

Nature 169: 755-756 (1952).

JANSSEN, P. A. J. : A review of chemical features associated with -----
strong morphine-like activity.

Brit. J. Anaesth. 34: 260-267 (1962).

KOSTERLITZ, H., W. y WATERFIELD, A. A. : In vitro models in the study
of structure-activity relationships of narcotic analgesics.

Rev. Pharmac. 15: 29 (1975).

OPHEIN, K. E. y COX, M. B. : Stereospecific interaction of the quater-
nized opiate, N-methyllevorphanol, with opiate receptor.

J. Med. Chem. 19: 857-858 (1976).

Remington's Pharmaceutical Science.

Editor John E. Hoover.

Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania.

(1965).

IV.- ENDOMORFINAS

En el sistema nervioso central de todos los vertebrados estudiados han sido identificados receptores opiáceos, aún en las especies menos - evolucionadas; cuando se estudiaron vertebrados acuáticos, se encontraron cantidades equivalentes a las del hombre y mono, la afinidad por -- los morfínicos es la misma en todos los casos, lo que indica que el receptor no ha sufrido ningún cambio, químico estructural, a lo largo del proceso evolutivo. Obviamente los receptores no evolucionaron por el estímulo de Morfina presente en sus organismos o en el medio ambiente, lo cual sugirió que el receptor opiáceo debía cumplir una función, específica, ligada con alguna molécula presente en el organismo y formada a través de la evolución de los vertebrados. Esto fue confirmado al aislar neurotransmisores naturales, con acción morfínica, a los cuales se les llamó Endomorfinas.

Las Endomorfinas son un grupo de sustancias polipeptídicas endógenas, de bajo peso molecular, llamadas Encefalinas y cadenas de mayor tamaño, Endomorfinas propiamente dichas, todas aisladas de cerebro, líquido cefalorraquídeo, suero sanguíneo y glándula pituitaria de diversas - especies de mamíferos, incluyendo al hombre.

Las estructuras primarias de Encefalinas y Endomorfinas están relacionadas con la estructura de la hormona hipofisiaria, Beta-lipotrofina (Fig. 22); polipéptido de 91 aminoácidos, precursor de Gama-lipotrofina (residuo 1-58) y Beta-melanotropina (secuencia 41-58), por lo --

que se piensa que representa una protohormona.

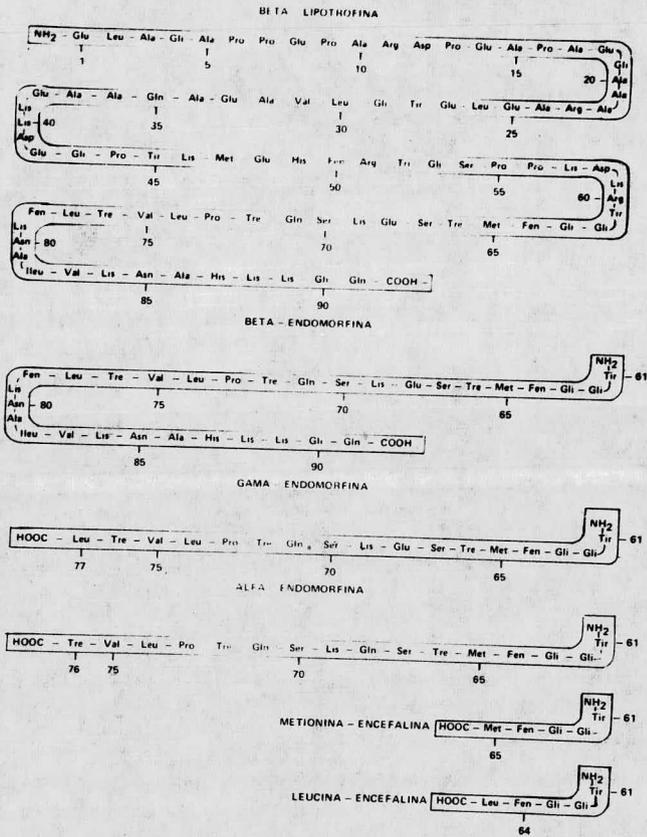


Fig. 22.- Relación estructural de Encefalinas y Endomorfina con la hormona hipofisiaria Beta-lipotrofina.

Las Encefalinas hasta ahora conocidas son: Metionina-encefalina y Leucina-encefalina.

1.- Metionina-encefalina:

Formada de cinco aminoácidos, siendo su secuencia Tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-metionina, corresponde a la fracción 61-65 de la Beta-lipotrofina, tiene una masa molecular de 573 y es varias veces más abundante que la Leucina-encefalina.

2.- Leucina-encefalina:

Pentapéptido formado por Tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-leucina, secuencia 61-64 de la hormona hipofisiaria, su masa molecular es 555.

Las Endomorfina hasta ahora identificadas son: Alfa, Beta y Gama-endorfina, y Anodinina; aunque se han aislado otros residuos de la Beta-lipotrofina, con acción morfínica, indennominados.

1.- Alfa-endorfina:

Se compone de 16 aminoácidos, corresponde a la fracción 61-76 de la Beta-lipotrofina y su masa molecular es 1747.

2.- Beta-endorfina:

Es el péptido de mayor tamaño, se compone de 31 aminoácido, su estructura es idéntica a la secuencia 61-91 de la hormona hipofisiaria y su masa molecular es 3439.

3.- Gama-endorfina:

Corresponde al residuo 61-77 de la Beta-lipotrofina, se forma de 17 aminoácidos y tiene una masa molecular de 1878.

4.- Anodinina:

Aislada del suero sanguíneo humano, su estructura polipeptídica no ha sido determinada, con una masa molecular, aproximada, de 600.

Encefalinas y Endomorfinas tienen como aminoácidos claves a la Tirosina, terminal, Fenilalanina y Metionina, determinantes de la acción morfínica de los péptidos; su hidrólisis con quimotripsina disminuye -- considerablemente la potencia opiácea, la actividad desaparece al reemplazar la Metionina por Homoserina.

La presencia de grupos aromáticos es importante ya que incrementan las fuerzas de Van der Waals, reforzando la interacción Endomorfinareceptor o Morfina-receptor, dan a la molécula la rigidez necesaria para acoplarse al receptor. El anillo bencénico de Tirosina, en la Endomorfina, tiene la misma orientación espacial que el anillo aromático (anillo A) de la Morfina (Fig. 23), lo que sugiere que éstos grupos se unen al receptor por uniones apolares, mientras el anillo aromático de Fenilalanina interacciona con la misma orientación que el anillo C ó D de la estructura de Morfina.

La secuencia de la Metionina-encefalina está contenida en todas -- las Endomorfinas y se ha visto que otros residuos de la Beta-lipotrofina, que no contienen la secuencia del pentapéptido, carecen de actividad, por lo que se considera fundamental para la acción morfínica.

Todos los morfínomiméticos endógenos tienen la capacidad de competir con la Morfina por los receptores cerebrales, producen cuadros semejantes a los agonistas opiáceos exógenos y son inhibidos por antagonis-

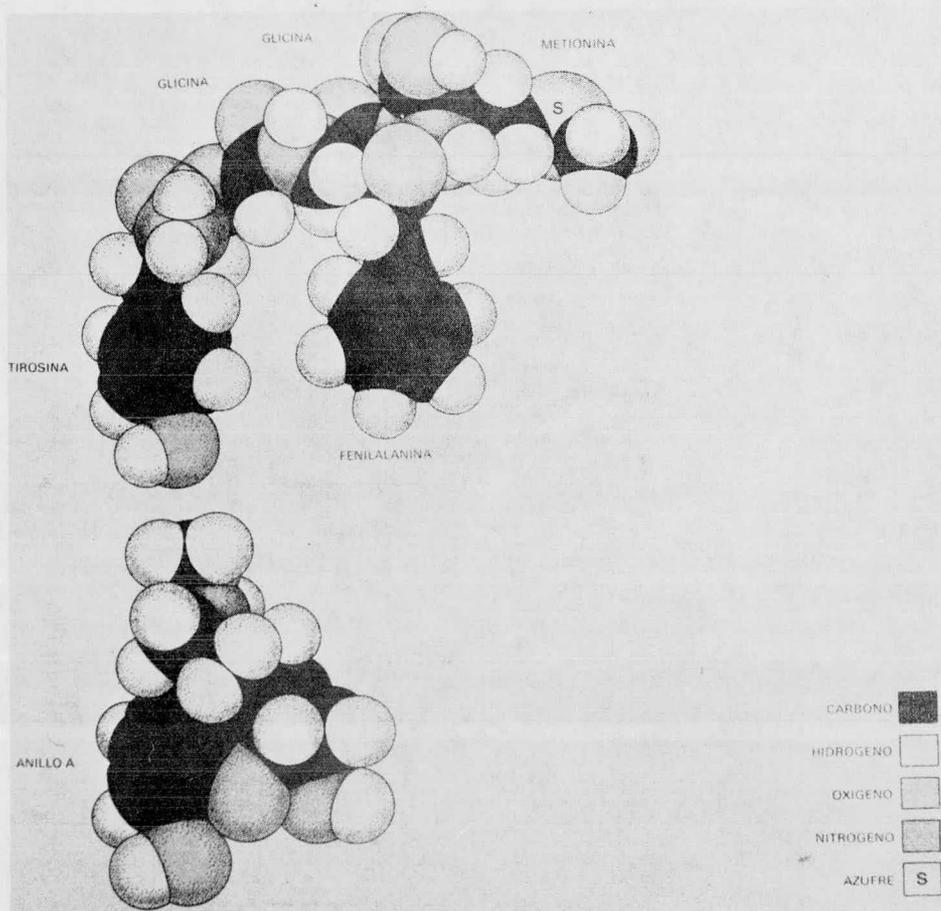


Fig. 23.- Los modelos moleculares de Morfina (abajo) y Metionina-encefalina (arriba) tienen algunas características estructurales semejantes. El anillo bencénico (A) de la Morfina está orientado exactamente de la misma manera que el anillo bencénico de la Tirosina, lo que sugiere que éste grupo se une al receptor opiáceo en ambos casos. Al parecer la Fenilalanina interacciona con la conformación activadora -- del receptor.

tas morfínicos como Naloxona.

En ensayos " In Vivo ", con ratas, se observo que las Encefalinas producen analgesia cuando son administradas intra cerebralmente, son -- menos potentes que la Morfina, sus períodos de latencia son de minutos, su acción persiste por breve tiempo, mientras el período de latencia de la Morfina es de siete minutos y mantiene su actividad por largo tiem-- po; en todos los casos la analgesia es revertida por Naloxona, aunque - se requiere varias veces más Naloxona para neutralizar la acción de la Metionina-encefalina. En otros ensayos con Encefalinas, administradas - intra ventricularmente, se observo que eran de 20 a 240 veces menos po-- tentes que la Morfina y sus períodos de latencia más prolongados, lo -- cual podría ser explicado por las diferentes velocidades de difusión, - metabolismo y excreción de cada Encefalina en particular. En intestino de cobayo fue confirmada la acción analgésica de las Endomorfina ---- (Fig. 24), la Beta-endorfina es la más potente y la única que con-- serva su actividad opiácea cuando es administrada por vía intravenosa, su potente actividad puede deberse a su mayor estabilidad a la acción - enzimática, ya que cuando es expuesta a la enzima leucina-aminipeptida- sa conserva su actividad morfínica; por vía intracraneal e intraventricular es más potente que la Morfina, como analgésico, y se acompaña de catalepsia o catatonia con disminución del reflejo corneal.

El metabolismo de las Encefalinas es retardado, sin modificar su - afinidad por el receptor, si se reemplaza la Glicina por Alanina en la posición dos, lo cual sugiere que el principal mecanismo de inactiva---

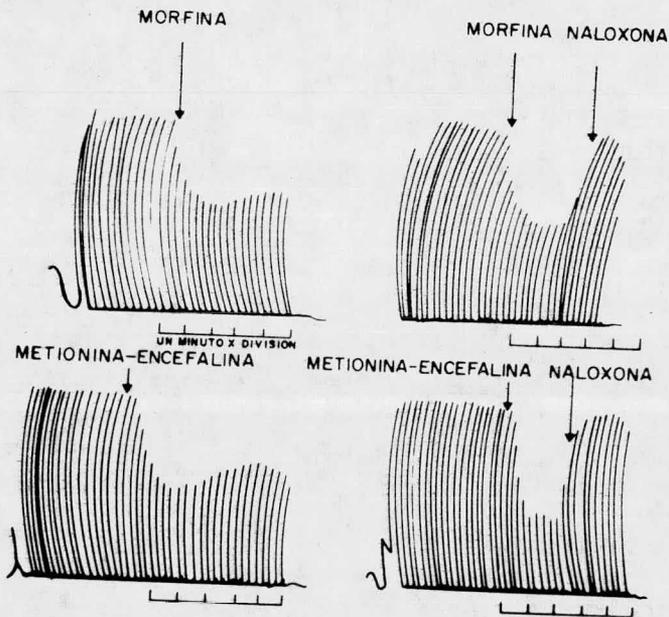


Fig. 24.- Acción morfínomimética de Encefalinas. La contracción del intestino de cobayo, inducida por estímulo eléctrico, es inhibida por la Encefalina, dicho efecto, igual que el de Morfina, es bloqueado por Naloxona. La similitud en el comportamiento de éstos compuestos sugiere que actúan en el mismo receptor.

ción se efectúa en la unión Tirosina-glicina, por medio de una aminopeptidasa. La Metionina-encefalina es completamente destruida por la enzima leucina-aminopeptidasa.

En los ensayos de unión específica al receptor opiáceo, se demostró que Encefalinas, Endomorfina y Morfina son desplazadas por el antagonista Naloxona, lo cual prueba que los péptidos endógenos se unen específicamente al receptor morfínico. La actividad de adenil ciclasa es inhibida por los mismos compuestos y revertida por Naloxona.

Corticotropina (ACTH), Somatostatina y el " Factor de tolerancia " son péptidos que forman parte de un precursor común a las Endomorfina; en los ensayos de unión al receptor se comportan como antagonistas opiáceos. ACTH es capaz de revertir el efecto depresivo causado por Morfina sobre el reflejo espinal, por otro lado, se piensa que la Somatostatina es un antagonista natural, endógeno, del sistema Encefalinérgico, ya que inhibe la secreción de la hormona del crecimiento estimulada por Morfina y se observa una gran concentración de Somatostatina en las zonas con alto contenido de receptores opiáceos. El " Factor de tolerancia " es un hexapéptido cuya secuencia es idéntica a la fracción 60-65 de la hormona Beta-lipotrofina y revierte todos los efectos morfínicos.

Recientemente se ha tratado de encontrar alguna relación entre las secuencias de aminoácidos responsables de la actividad morfínica e inmunológica, de las Endomorfina, para lo cual se inmunizó a cobayos y conejos con Beta-endorfina conjugada con Gama-globulina humana; los an-

ticuerpos así obtenidos fueron probados en fase sólida con las diferentes Encefalinas, Endomorfina y algunos otros residuos de la Beta-lipotrofina. Las Encefalinas no presentaron reacción antígeno-anticuerpo, - lo mismo que todos aquellos residuos que no contenían la secuencia 6-15 de la Beta endomorfin, por lo que se piensa que dicha secuencia es la encargada de conferir propiedades antigénicas a la Beta-endomorfin; la Beta-lipotrofina, al igual que algunos otros residuos que carecen de actividad opiácea, presenta gran inmunoreactividad, lo cual viene a demostrar que la secuencia de aminoácidos responsables de la acción morfínica es independiente de la correspondiente a la actividad inmunológica. Sin embargo, se han obtenido anticuerpos, específicos, contra las Encefalinas, con los que la Beta-endomorfin no reacciona, mientras las Encefalinas reaccionan, indistintamente, con los sueros antimetionina-encefalina y antileucina-encefalina. Con la obtención de estos sueros ha sido posible la localización, empleando inmunofluorescencia y radioinmunoensayo, de Encefalinas en el organismo (Fig. 25) y su cuantificación en plasma. Las Encefalinas han sido localizadas en corteza cerebral, sustancia gelatinosa del cordón espinal, amígdala del sistema límbico, formación reticular lateral, cerebelo, hipocampo, parte central del tálamo, glóbulos pallidus, núcleo hipotalámico y en todo el tracto gastrointestinal, de diversas especies, lo cual puede deberse a que en el desarrollo embrionario el sistema nervioso central y tracto gastrointestinal se forman del mismo tejido precursos.

Por otro lado, se ha observado que las Encefalinas y Beta-endomor-

LOCALIZACION DE PEPTIDOS OPIACEOS EN CEREBRO DE RATA

NEURONAS BETA-ENDOMORFINICAS NEURONAS ENCEFALINERGICAS

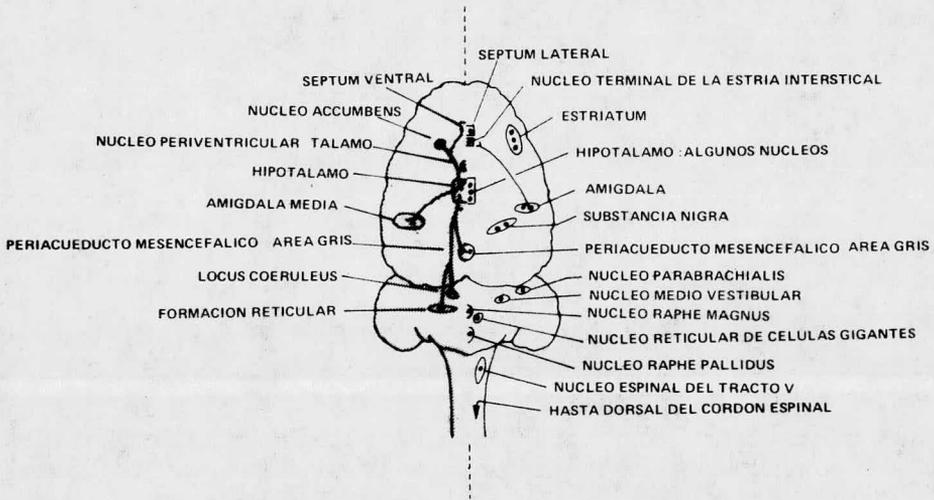


Fig. 25.- Localización de Endomorfina, empleando inmunofluorescencia y radioinmunoensayo.

fina constituyen sistemas Endomorfínicos independientes, ya que el sistema Encefalinérgico consta de múltiples grupos celulares, de axones - cortos, repartidos a través del cordón espinal y tallo cerebral; el sistema de la Beta-endorfina, localizada principalmente en la pituitaria se sintetiza en grupos celulares localizados en el hipotálamo, cuyos -- axones largos inervan el cerebro medio y algunas estructuras del sistema límbico.

MECANISMOS DE ACCION DE ENCEFALINAS

En estado basal, las células nerviosas tienen sus membranas polarizadas, donde su exterior es electropositivo respecto a su interior; --- cuando un impulso alcanza la terminación, nerviosa, se produce una despolarización que libera al neurotransmisor, la cantidad de neurotransmisor liberado es proporcional a la despolarización, neta, de la neurona, por tanto, a mayor despolarización más neurotransmisor liberado.

Cuando es Acetil colina o Glutamato, neurotransmisores excitato---- rios, se unen a la célula receptora, facilitando su despolarización, mediante un cambio en la permeabilidad de la membrana que facilita el paso de iones cargados positivamente (iones sodio), mientras, los neurotransmisores inhibidores, GABA y Glicina, confieren mayor resistencia a la despolarización, mediante un incremento en la permeabilidad a iones cargados negativamente (iones cloro), produciendo un estado de hiperpolarización de la célula receptora.

Al parecer la Encefalina tiene una acción inhibidora sobre el me-

canismo natural que regula la velocidad y liberación de neurotransmisores; estimulando neuronas propioceptivas que van a inhibir neuronas involucradas en la transmisión dolorosa, esto implica que la Endomorfina, liberada, modula o altera la respuesta del neurotransmisor fisiológico de esas neuronas; ésta inhibición es diferente a la presentada por Glicina y GABA ya que no produce hiperpolarización de la membrana, por lo que se piensa que inhibe la actividad neuronal, mediante el bloqueo del flujo de iones sodio, causado por neurotransmisores excitatorios, aparentemente por una acción, directa, en los canales de la membrana, en la célula receptora, por los que pasa el sodio. Se ha propuesto otro mecanismo de acción, debido a una modulación en la terminación nerviosa, en la cual al liberarse la Encefalina, se supone, inhibe la secreción de neurotransmisores. Posiblemente la neurona que libera a la Encefalina forma sinápsis sobre la terminación de la célula excitada (Fig. 26) la Encefalina liberada en ésta sinápsis se une al receptor opiáceo, sobre la terminal de la neurona excitada, por lo que incrementa el flujo de iones sodio a través de la membrana, por consiguiente la despolariza parcialmente. Así cuando un impulso, nervioso, alcanza la terminación nerviosa, la despolarización neta estará disminuida y la cantidad de neurotransmisor, liberado, será menor.

También se ha propuesto que el mecanismo de inhibición es postsináptico (Fig. 27); aunque éste mecanismo puede ser poco importante, de acuerdo al conocimiento actual, debido a que en el sistema nervioso periférico los opiáceos ejercen su acción en ausencia de ganglios; la

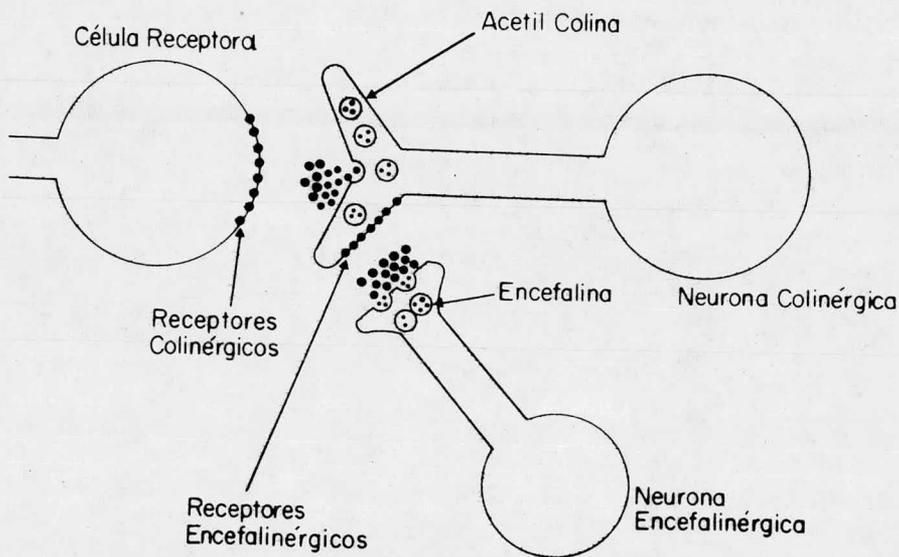


Fig. 26.- El mecanismo de inhibición por Endomorfina puede ser indirecto. En lugar de actuar directamente sobre la célula nerviosa receptora, la sustancia puede bloquear la liberación de neurotransmisores, Acetilcolina o Glutamato, reduciendo el impulso excitatorio de la célula receptora. De acuerdo con el modelo, la Encefalina liberada, de una neurona, se une al receptor opiáceo sobre la terminal de la neurona excitada, despolarizándola 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 inhibitorio, de Encefalinas, puede modular la intensidad del dolor a lo largo de las vías, en el cordón espinal y cerebro; los opiáceos actuarían mediante la unión a receptores Encefalinérgicos no ocupados, potenciando los efectos del sistema.

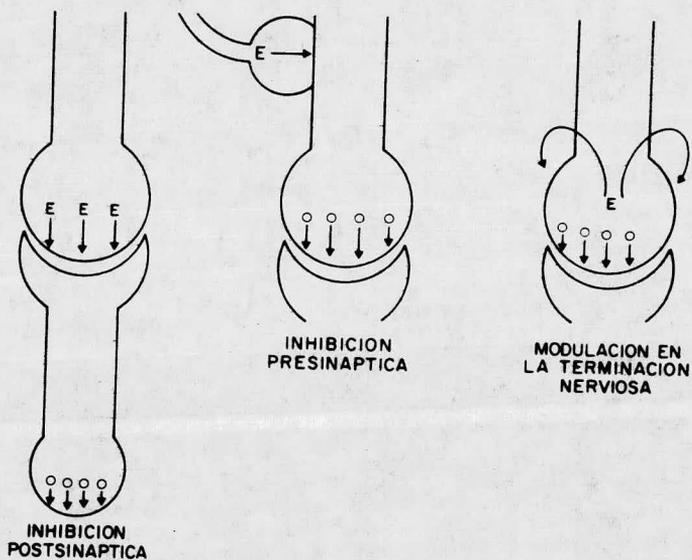


Fig. 27.- El mecanismo de inhibición puede ser: Presináptico, postsináptico o debido a un efecto modulador en la terminación nerviosa.

administración de Morfina no altera el potencial de la membrana del -- ganglio ni la transmisión interneuronal.

CHANG, J-K. y FONG, B. T. W. : Opiate receptor affinities and behavioral effects a of enkephalin: Structure-activity relationship of ten -- peptides analogues.

Life Sci. 18 (12): 1473-1482 (1976).

CHRETIEN, M., BENJANNET, S., DRAGON, N., SEIDAH, N. G. y LIS, M. : Isolation of peptides with opiate activity from sheep and human pituita--ries: Relationship to beta-lipotropin.

Biochem: Biophys. Res. Commun. 72 (2): 472-478 (1977).

CRINE, P.; BENJANNET, S. SEIDAH, N. G., LIS, M. y CHRETIEN, M. : In vitro biosynthesis of beta-endorphin in pituitary glands.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74 (4): 1403-1406 (1977).

DAVIS, J. y DRAY, A. : Actions of enkephalin and morphine on spinal -- cord and brain stem neurones.

Proceeding of the B. P. S. 15th-17th: 458-459 (1976).

DILL, R. E. y COSTA, E. : Behavioural dissociation of the enkaphaliner_{gic} system of nucleus accumbens and nucleus caudatus.

Neuropharmacology 16 (5): 323-326 (1977).

DONNEN, B.A., CHUNG, D., YAMASHIRO, P., LAW, P. Y., LOH, H. H. y LI, H. H. : Beta-endorphin: Structure-activity relationship in the guinea pig ileum and opiate receptor binding assay.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 74 (2): 656-662 (1977).

DRAGON. N., SEIDAH, N. G., LIS, M., ROUTHIER, R. y CHRETIEN, M. : Primary structure and morphine-like activity of human beta-endorphin.

Can. J. Biochem. 55: 666-669 (1976).

FREDERICKSON, R. C. A., SCHIRMER, E. W., GRINNAN, E. L., HARRELL, C. E. y HEWES, Ch. R. : Human endorphin: Comparison with porcine endor---phin, enkephalin and normorphine.

Life Sci. 19: 1181-1190 (1976).

GIAGNONI, G., SABOL, S. L. y NIRENBERG, M. : Synthesis of opiate pepti_{des} by clonal pituitary tumor cell line.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74 (6): 2259-2263 (1977).

GOLDSTEIN, A. y COX, M. B.: Endorphin from pituitary inhibits cyclic AMP formation in homogenates of neuroblastoma X glioma hibrid cells.

Nature 265: 362-363 (1977).

HAO, L. C.: Beta-endorphin: A pituitary peptide with potent morphine-like activity.

Arch. Biochem. Biophys. 183: 592-604 (1977).

HILL, B. G. y PEPPER, C. M.: The effects of morphine and met-enkephalin on nociceptive neurones in the rat thalamus.

Proceeding of the B. P. S. 15th-17th: 459-460 (1976).

HOKFELT, T., LJUNGAHL, A., TERENIUS, L. ELDE, R. y NILSSON, G.: Immuno histochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: Enkephalin and substance P.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74 (7): 3081-3085 (1977).

HORN, A. S. y RODGERS, J. R.: Structural and conformational relationship between the enkephalin and the opiates.

Nature 260: 795-797 (1976).

JONES, C. R., GASKY, V. y GIBBONS, W.A.: Molecular conformation of met-enkephalin: Comparison of zwitterionic and cationic forms.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 76 (3): 619-624 (1977).

KOSTERLITS, H. W. y HUGHES, J.: Some thoughts on significance of enkephalin, the endogenous ligand.

Life. Sci. 17: 91-96 (1975).

LA BELLA, F., QUEEN, G., SENYSHYN, J., LIS, M. y CHRETIEN, M.: Lipotro

pin: Localization by radioimmuniassay of endorphin precursor in pituitary and brain.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 75 (2): 350-357 (1977).

LI, C. H., JAGANNADA RAO, A., DONNEN, B. A. y YAMASHIRO, D.: Beta-endorphin: Lack of correlation between opiate activity and immunoreactivity by radioimmunoassay.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 75 (3): 576-580 (1977).

LING, N.: Solid phase synthesis of porcine alpha-endorphin and gamma-endorphin, two hypothalamic-pituitary peptides with opiate activity.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 74 (1): 248-255 (1977).

MALICK, J. B. y GOLDSTEIN, J. M.: Analgesic activity of enkephalin following intracerebral administration in the rat.

Life Sci. 20 (5): 827-823 (1977).

MARKS, N., GRYNBAUN, A. y NEIDLE, A.: On the degradation of the enkephalins and endorphins by rat and mouse brain extracts.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 74 (4): 1552-1559 (1977).

MILLER, R. J., CHANG, K. L. y CUATRECASAS, P.: The metabolic stability of enkephalins.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 74 (4): 1311-1317 (1977).

MINNEMAN, K. P. e IVERSEN, L. L.: Enkephalin and opiate narcotics in---

crease cyclic GMP accumulation in slices of rat neostriatum.

Nature 262: 313-314 (1976).

PERT, C. B., PERT, A. y TALIMAN, J. F.: Isolation of a novel endogenous opiate analgesic from human blood.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 7: 2226-2230 (1976).

RIVIER, W. V., LING, N., BROWN, M. y R, G.: Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and groth hormone by beta-endorphin.

Endocrinology 100: 238-241 (1977).

R, G., V. T., R, J., SCOTT, M., LING, N., RIVIER, C., V, W. y FLOYD, -- B.: Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland.

Science 197: 1367-1369 (1977).

ROSS, M., DINGLELINE, R., COX, M. B. y GOLDSTEIN, A.: Distribution of endorphin (peptides with morphine-like pharmacological activity) in -- pituitary.

Brain. Res. 124: 523-532 (1977).

SEIDAH, N. G., DRAGON, S., BENJANNET, R.R. y CHRETIEN, M.: The complete secuence of sheep beta-endorphin.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 74 (4): 1528-1535 (1977).

SIMANTOV, R., GOOGMAN, R., APOSHIAM, D. y SNYDER, S. H.: Phylogenetic -

distribution of morphine-like " enkephalin " .

Brain. Res. 111: 204-211 (1676).

SIMANTOV, R., KUCHAR, M. J., UHL, G. R. y SNYDER, S. H.: Opioid peptide enkephalin: Immunohistochemical mapping in rat central nervous system.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 74 (5): 2167-2171 (1977).

SIMANTOV, R. y SNYDER, S. H.: Morphine-like peptides in mammalian ---- brain: Isolation, structure elucidation, and interaction with opiate - receptors.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 73: 2515-2519 (1976).

TERENIUS, L. : Somatostatin and ACTH peptides with partial antagonis-like selectivity for opiate receptors.

Eur. J. Pharmacol. 38: 211-213 (1976).

TERENIUS, L., WAHLSTROM, A., LINDEBERG, G. KARLSSIN, S. y RAGNARSSON, U.: Opiate receptor affinity of peptides related to leu-enkephalin.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 71 (1): 175-197 (1976).

TSENG, L-F., LOH, H. H. y LI, CH. H.: Beta-endorphin: Cross tolerance to and cross physical dependence on morphine.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 73 (11): 418-4189 (1976).

UNGAR, G., UNGAR, L. A. y MALIN, H. D.: Brain peptides with opiate an tagonist activity.

Opiates and Endogenous Opioid Peptides: 121-128 (1976).

WALKER, J. M., BERNTSON, G. G. y SANDMAN, C.A.: An analog of enkephalin having prolonged opiate-like in vivo.

Science 196: 85-87 (1977).

WATERFIELD, A. A., SMOKCUM, R. E., HUGHES, J., KOSTERLITZ, H. W. y HENDERSON, G.: In vitro pharmacology of opioid peptide.

Eur. J. Pharmacol. 13: 107-116 (1977).

YANG, H. Y., HONG, J. S. y COSTA, E.: Regional distribution of leu and met-enkephalin in rat brain.

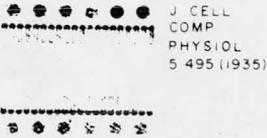
Neuropharmacology 16 (4): 303-307 (1977).

V.- RECEPTOR OPIACEO

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

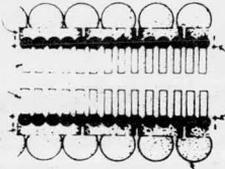
Membrana: La membrana celular (Fig. 28) representa un ejemplo de evolución, de la organización molecular, y el sitio donde residen algunos de los fenómenos, fundamentales, de la materia viva. Está formada por sustancias anfipáticas (proteína, lípidos, colesterol) en estado líquido cristalino, asociadas 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 Angstroms 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 los 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. A pesar del estudio de múltiples efectos fisiológicos, farmacológicos y enzimáticos, fenómenos de fotosíntesis, fosforilación oxidativa, fotofosforilación, transporte activo de iones, electrones y moléculas, estructuralmente relacionadas en-

EVOLUCION DEL CONCEPTO ESTRUCTURA DE MEMBRANA

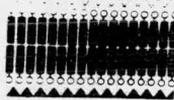


J CELL
COMP
PHYSIOL
5 495 (1935)

DANIELLI & DAVSON
A CONTRIBUTION TO THE THEORY OF
PERMEABILITY OF THIN FILMS



DAVSON & DANIELLI (1952)
PERMEABILITY OF NATURAL MEMBRANES



ROBERTSON THE ULTRASTRUCTURE
OF CELL MEMBRANES AND THEIR
DERIVATIVES
BIOCHEM SOC SYMPOSIA 16 3 (1959)



MÜHLETHALER
BIOCHEMISTRY OF CHLOROPLAST 1 49 (1966)



SINGER & NICOLSON (1972) A NEW MODEL FOR MITOCHONDRIAL MEMBRANES
BASED ON ELECTRON MICROSCOPY AND ON BIOCHEMICAL INFORMATION ON ULTRASTRUC-
TURE

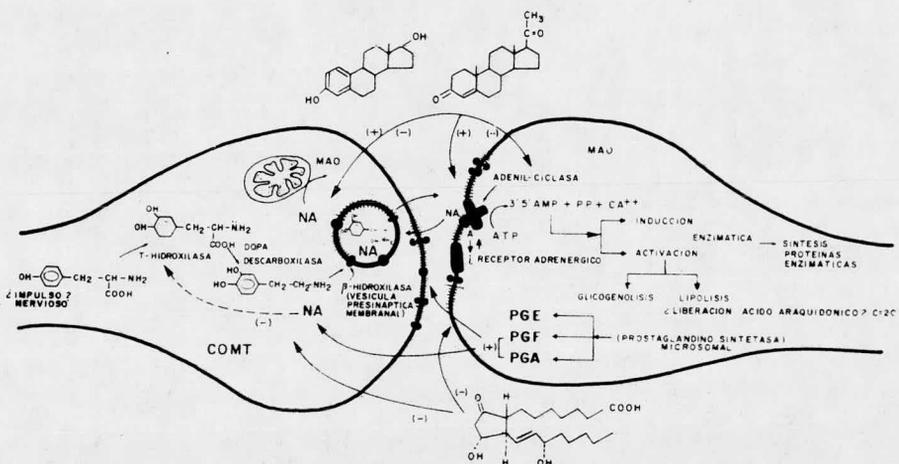
Fig. 28

tre sí, aún no se comprende claramente, debido en gran parte a que en la mayoría de las membranas biológicas se desconocen sus componentes, relaciones e interacciones fundamentales. Actualmente el estudio bioquímico de la membrana se ocupa de tres aspectos básicos; composición, función y biosíntesis; aún cuando no es posible separar, independientemente, la estructura de su función, puesto que representan dos aspectos del mismo problema dualístico. La elucidación de la estructura y función de membranas biológicas requiere de un conocimiento amplio de todos y cada uno de los diferentes componentes aislados y sus interacciones en forma conjunta.

Receptor: Es una macromolécula caracterizada por contener sitios quimiorreconocibles por moléculas endógenas específicas; la estereoespecificidad de éstos sitios, en el receptor, está determinada por macromoléculas, formadas, probablemente, por carbohidratos, lípidos y proteínas; está genéticamente determinada, razón por la cual el receptor tiene una función específica. La unión de moléculas endógenas, agonistas o droga, 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 interacciones del tipo no covalente. En el caso del receptor opiáceo se localiza en las membranas sinápticas, en áreas específicas de cerebro, médula e intestino.

Se ha pensado que el receptor dopaminérgico podría ser el receptor a Morfina, sin embargo las evidencias muestran que son diferentes ya que los narcóticos no se unen en las áreas que contienen receptores dopaminérgicos.

Por otro lado, existen evidencias que demuestran que el receptor adrenérgico o dopaminérgico podría ser la adenil ciclada (Fig. 29); enzima localizada en la membrana postsináptica, constituida por subunidades, una de las cuales está orientada al exterior y la que es modificada, directamente, por el neurotransmisor, en otra de ellas se encuentra el sitio activo de la adenil ciclasa y está proyectada hacia el interior del protoplasma, allí recibe al ATP y lo transforma en 3'-5' -- AMP cíclico, éste " Segundo mensajero hormonal " induce la síntesis de proteínas nucleares y activa a un gran número de enzimas citoplasmáticas (lipasas, fosforilasas y fosfocinasas), en esta forma desencadena reacciones, bioquímicas, responsables del efecto farmacológico, de acuerdo al conocimiento vigente es muy probable que el receptor opiáceo sea diferente al receptor dopaminérgico o adrenérgico y a la adenil ciclasa, y constituya un receptor independiente, pero integrado a la membrana y conectado, por efectos alostéricos, a los componentes antes mencionados, de tal forma que existe una interacción entre todos (Fig. 30); esto explica los efectos inhibidores, indirectos, de Morfina sobre la adenil ciclasa. Es posible que los opiáceos induzcan la síntesis de nuevos receptores morfínicos y aumente el número de unidades de adenil ciclasa.



REGULACION EN LA MODULACION DE LA ACTIVIDAD ADRENÉRGICA MEMBRANAR POR HORMONAS (ESTEROIDES Y PROSTAGLANDINAS).

Fig. 29.- Representación Esquemática de los efectos de prostaglandinas en la transmisión adrenérgica. El potencial de acción promueve, por un mecanismo desconocido, la liberación cuantal de NA. La síntesis de NA, a partir de Tirosina, también es incrementada; la liberación de NA va seguida de la unión al receptor adrenérgico, representado posiblemente por la enzima adenil ciclase, localizada en la membrana postsináptica, iniciando la activación y liberación del nucleótido 3'-5' AMP, a partir de ATP. El AMP activa la prostaglandina-sintetasa, complejo enzimático localizado en los microsomas, forma principalmente PGE. Las prostaglandinas y esteroides también influyen en la respuesta adrenérgica, modificando la membrana y diversas enzimas.

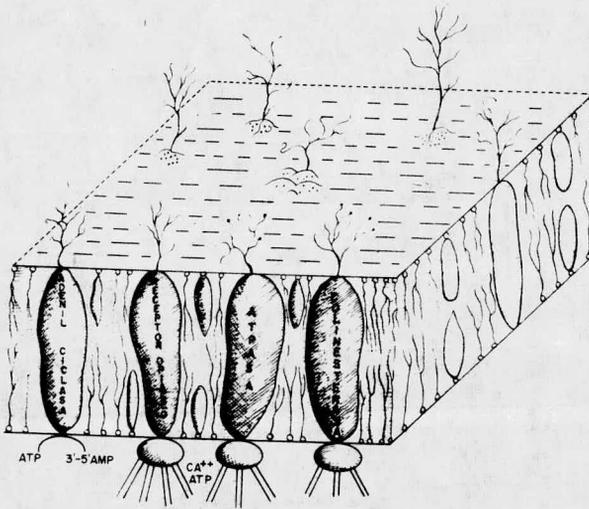


Fig. 30.- Es posible que el receptor opiáceo sea diferente al receptor adrenérgico y a la adenil ciclasa, pero conectado a estos, por efectos alostéricos, de tal manera que cualquier alteración de uno afecta a -- los otros.

La inhibición de adenil ciclasa se 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; se ha propuesto que el complejo morfínico-receptor podría unirse a la enzima y en esta forma inhibir su actividad, dicha unión podría ser por:

1.- Interacción directa enzima-complejo: Por analogía con sistemas enzimáticos compuestos de subunidades catalíticas y reguladoras, o ligadas a un modular.

2.- El complejo agonista-receptor puede bloquear la producción de mensajeros químicos.

3.- Unión indirecta, mediada por cambios conformacionales de la - membrana, propiciados por la presencia de iones sodio.

La estereoespecificidad del receptor opiáceo es apoyada por varias observaciones experimentales:

1.- La Morfina y sus agonistas son isómeros levorrotatorios.

2.- En ensayos " In Vivo " se comprueba que los antagonistas desplazan a los agonistas.

3.- Los antagonistas opiáceos son isómeros levorrotatorios.

4.- La unión morfínica-receptor y antagonista-receptor ha sido localizada, por autoradiografía, en cerebro, mesencefalo, sustancia gelatinosa del cordón espinal y parte del sistema límbico, incluyendo -- amígdala, hipocampo y cuerpo estriado. En estos ensayos se emplearon - agonistas y antagonistas radioactivos, a fin de poder aplicarlos en --

concentraciones bajas y favorecer la unión estereoespecífica.

5.- Cuando se separan las fracciones subcelulares se determinó -- que la interacción se efectúa, principalmente, en la fracción sináptica.

6.- En ensayos, " In Vitro ", para estudiar la estereoespecificidad de la unión, se compara la capacidad de los isómeros levo y dextrorotatorios para competir, con la Naloxona, por los receptores, observándose que Morfina y Etorfina desplazan a la Naloxona radioactiva y -- que los isómeros dextrorrotatorios no alteran dicha unión, lo que demuestra que la interacción es específica y que agonistas y antagonistas se unen al mismo receptor.

En base a estas observaciones. Beckett, propuso que el receptor opiáceo debía poseer estructuras complementarias a la de agonistas y -- antagonistas morfínicos (Fig. 31, 32), es decir, una superficie plana, para interaccionar por uniones hidrofóbicas con el grupo aromático del narcótico, un sitio aniónico que se une al catiónico, mediante, -- uniones electroestáticas, y una cavidad donde se acople el resto de la molécula morfínica.

Los receptores opiáceos han sido aislados y purificados siguiendo la técnica de Soto, para la extracción de proteolipidos:

1.- Homogenizar 5.0 g. de cerebro de ratón en 100 ml. de una mezcla cloroformo-metanol (2:1 v/v) a temperatura ambiente.

2.- Centrifugar el homogenizado a 100,000 X g. durante 30 minutos para obtener partículas totales.

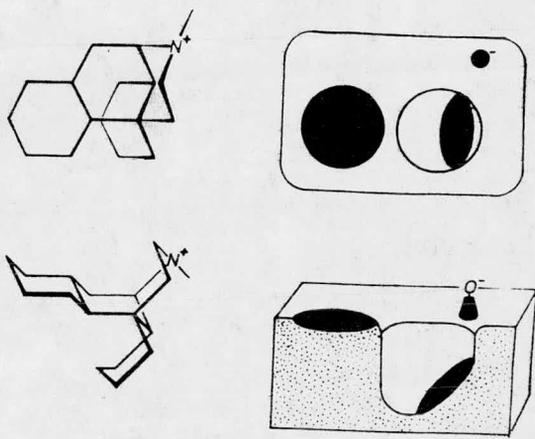


Fig. 31.- Estructura teórica del receptor opiáceo, tomando como base las características estructurales de agonistas y antagonistas morfínicos.

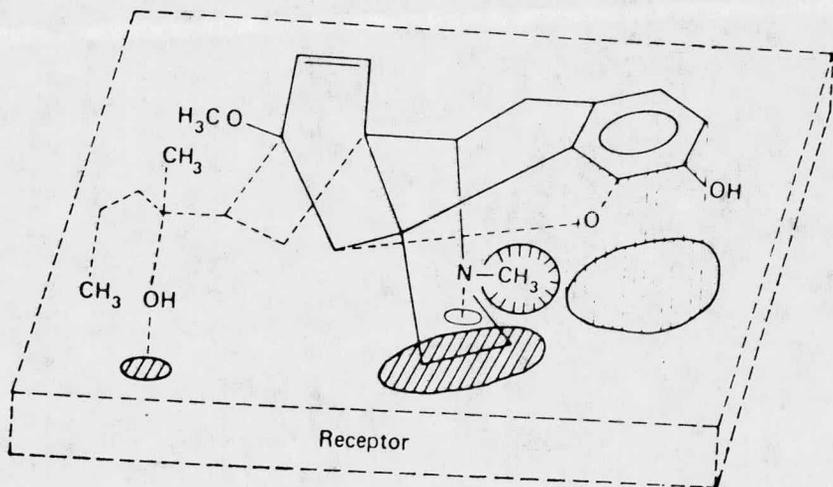


Fig. 32.- Región hipotética del receptor de analgésicos.

3.- Extraer las partículas totales con una mezcla cloroformo-metanol (2:1), 19 ml. de mezcla por ml. de partículas totales.

4.- Pasar el extracto a través de papel filtro.

5.- Lavar los extractos con agua destilada (previamente enfriada a 5° C).

6.- Agregar 70 ml. de cloroformo y 280 ml. de dietílico frío, agitar vigorosamente.

7.- Dejar reposar una hora, manteniendo la temperatura a 5° C.

8.- Disolver el precipitado en 5 ml. de una mezcla cloroformo-metanol y aplicar en una columna de sefadex (LH 20) precalibrada con cloroformo.

9.- Tomar alícuotas de 0.5 ml. evaporar a sequedad en atmósfera de nitrógeno, y determinar el contenido de cerebrosidos.

La concentración de receptores alfa-adrenérgicos, en tira de aorta, es de 1.15×10^{12} receptores/mg. de tejido. Otros cálculos, por radiografías, utilizando d-tubocurarina, en placas neuromotoras, sugieren que la concentración es de 1.6×10^6 receptores. Por otro lado, el órgano eléctrico de la anguila tiene una gran concentración de receptores, 10 a 20 mg:kg.; aún cuando no se ha realizado un estudio cuantitativo en receptores a Morfina, es lógico pensar que existen, por células, cantidades equivalentes.

Los receptores purificados fueron expuestos a la acción de dife--

rentes enzimas proteolíticas (Tripsina y Quimotripsina), lipasas (Fosfolipasa A, B, C y D), RNasa y DNasa, observandose que Quimotripsina altera la afinidad por el receptor, mientras que la Tripsina lo inactiva, las Fosfolipasas disminuyen la unión morfínico-receptor, RNasa y DNasa no tienen ningún efecto, por lo que se piensa que el receptor --opiáceo se forma de un complejo, proteína-fosfolipido, unido a la membrana y cuya estabilidad e integridad son factores determinantes de la especificidad del receptor.

Smythies ha propuesto que el receptor opiáceo se forma de dos cadenas (paralelas) beta-peptídicas, ligadas a través de uniones complementarias entre sus aminoácidos; ésta estructura se une a dos cadenas secundarias, dando como resultado una estructura plegadiza. Las cadenas primarias tienen la secuencia: (1) Metionina-x-glutamina-x-A y (2) Metionina-x-leucina-x-A, donde A es un aminoácido de baja masa molecular, se unen entre si mediante el puente 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 si 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 el grupo hidroxilo permanece unido al Acido aspártico mediante puentes de hidrógeno.

Por otro lado, Loh, basandose en los requerimientos estructurales propuestos por Beckett, ha observado que las características estructurales de un cerebrosido sulfatado (Fig. 33) cumple dichos requerimientos, en el cual el grupo sulfato corresponde al sitio aniónico, -- además, cuando se comparan los complejos agonistas-receptor y sulfato de cerebrosido-agonista, en cromatografía en columna de sefadex, se -- observa que ambos presentan comportamiento semejantes, en análisis en cromatografía de placa fina se obtienen R_f semejantes, tanto para los complejos como para el receptor y cerebrosido "puro"; si se administra Morfina a animales deficientes en contenido de cerebrosidos se comproba que son menos sensibles a la acción morfínica y al inyectar agentes que bloquean al cerebrosido; como acetil peridonio y azure A; antagonizan los efectos Morfínicos, por lo que se propone que el cerebrosido sulfatado sea el receptor o forme parte de él.

En ensayos " In Vitro " de unión al receptor, usando al cerebrosido como modelo, empleando un sistema heptano-agua, para simular la barrera fisiológica sangre-cerebro, se observa que la interacción morfínico-cerebrosido se efectúa en la interfase, lo cual sugiere que en el

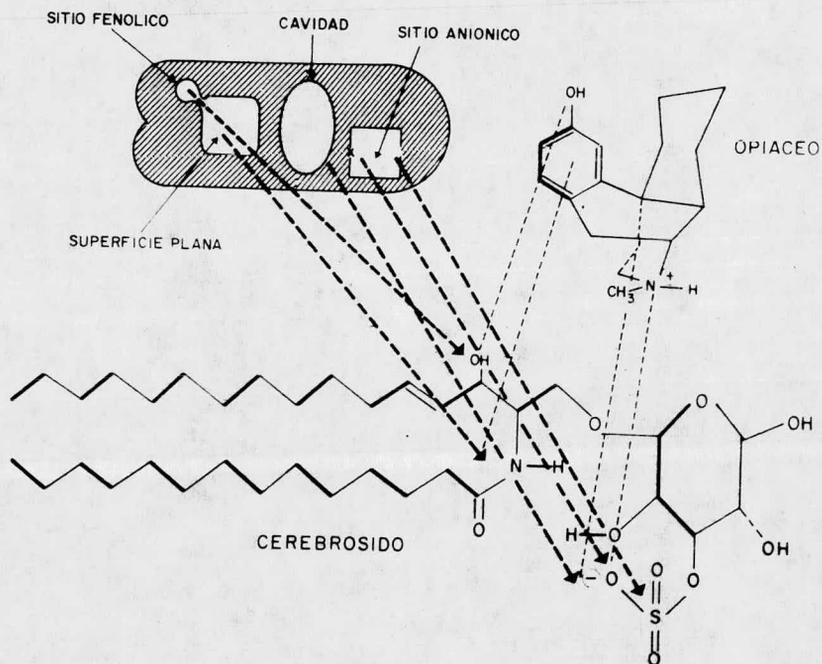


Fig. 33.- Comparación del cerebroside sulfatado, propuesto como modelo molecular del receptor opiáceo, y el modelo hipotético del receptor -- morfínico sugerido por Beckett.

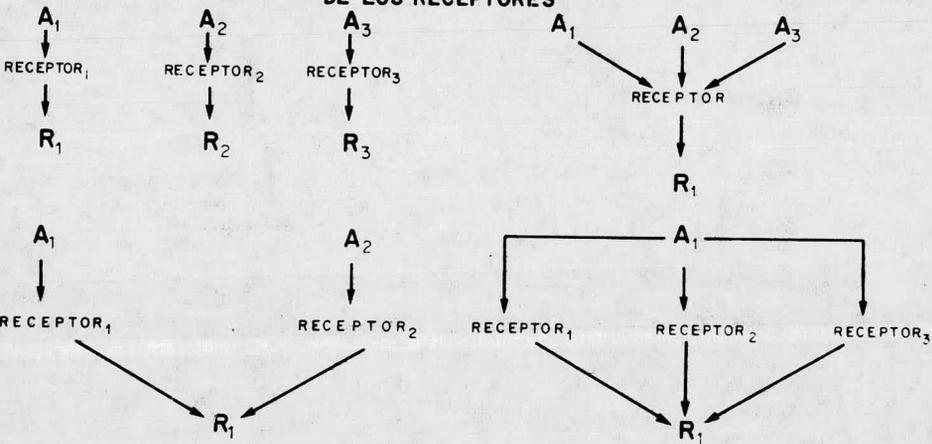
cerebro la unión es a nivel interfacial de la barrera lipídica. El complejo antagonista-cerebroso es hidrofílico, mientras el complejo agonista-receptor es hidrofóbico, lo cual puede deberse a que el antagonista se hidrata más fácilmente que el agonista, debido al aumento de la cadena unida al protón o por la presencia de la doble ligadura.

Los modelos presentados para explicar la estructura del receptor son totalmente diferentes, aunque ambos podrían formar parte del receptor opiáceo o bien ser receptores morfínicos independientes, ya que el aislamiento de diferentes Endomorfina sugiere la posibilidad de más de un tipo de receptor opiáceo o diferencias genéticas entre ellos --- (Fig. 34).

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 ion 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; alterando de tal manera la conformación espacial que favorece la unión con el antagonista (Fig. 35). Este efecto puede ser reproducido por el ion litio, semejante en radio iónico al sodio, pero no por otros iones cargados positivamente como potasio, rubidio y cesio.

Normalmente el receptor opiáceo se encuentra en la forma aceptora del antagonista, debido a la presencia de iones sodio en el fluido sanguíneo, esto explica el porqué los antagonistas son más potentes que los agonistas, y el comportamiento de los antagonistas-agonistas, que

**REACTIVIDAD Y PLASTICIDAD
DE LOS RECEPTORES**



P. S. - PORTOGHESE
J. PHARM. SCI.
55 865 (1966)

Fig. 34.- El aislamiento de diferentes Endomorfina sugiere la posibilidad de más de un tipo de receptores opiáceos.

MEZCLA DE AGONISTA—ANTAGONISTA

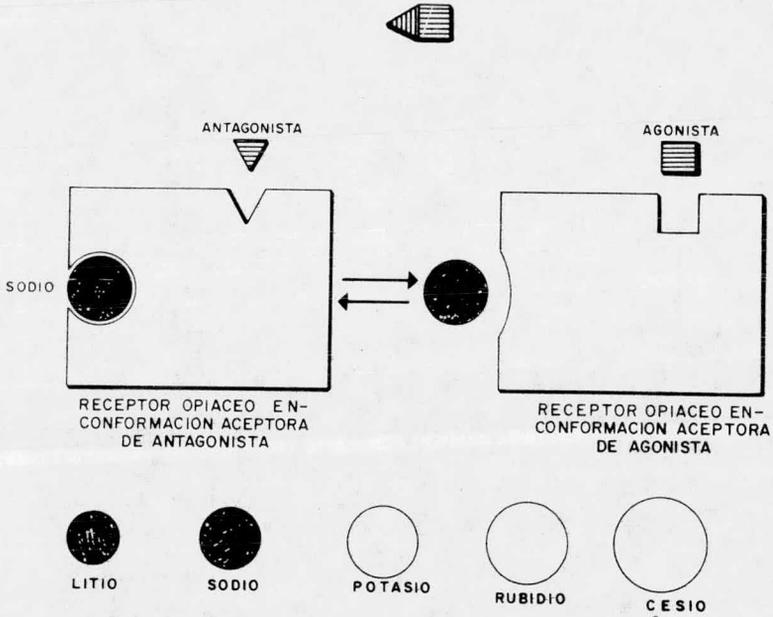


Fig. 35.- El receptor opiáceo puede existir en dos conformaciones, una unida al ion sodio, que aumenta la afinidad por el antagonista y otra, no unida al ion sodio, aceptora del agonista; dicho efecto puede ser -reproducido por el ion litio.

a dosis bajas se comportan como antagonistas y a dosis altas como agonistas.

Al estudiar, en intestino de cobayo, la actividad de los agonistas desplazando a los antagonistas, en presencia y ausencia de sodio, se obtiene una relación llamada índice de sodio, definida como el cociente de la concentración requerida de la droga para inhibir el 50% de la unión de Naloxona, en presencia de sodio, y la concentración de la droga requerida en ausencia de sodio. Se observa que los índices de sodio altos corresponden a los agonistas puros, mientras los antagonistas presentan índices de sodio bajos y los antagonistas-agonistas tienen valores intermedios que varían de 3 a 7 (Fig. 36).

Es evidente, por datos experimentales, que la estructura molecular del receptor no está, químicamente, bien definida. Por otro lado, es obvio que al extraer macromoléculas del complejo membranar pierden sus relaciones y organización original, por tanto se comportan de manera diferente en sistemas aislados e " In Vitro ", además en estas condiciones no se pueden reproducir los fenómenos que ocurren en células intactas. Sin embargo, a pesar de las dificultades, algunos hechos destacan ciertas características del receptor:

- 1.- Localización membranar.
- 2.- Propiedades hidrofóbicas.
- 3.- Sus relaciones estructurales con proteínas y compuestos vecinales.

Desde hace bastante tiempo se pensó deducir la estructura del re-

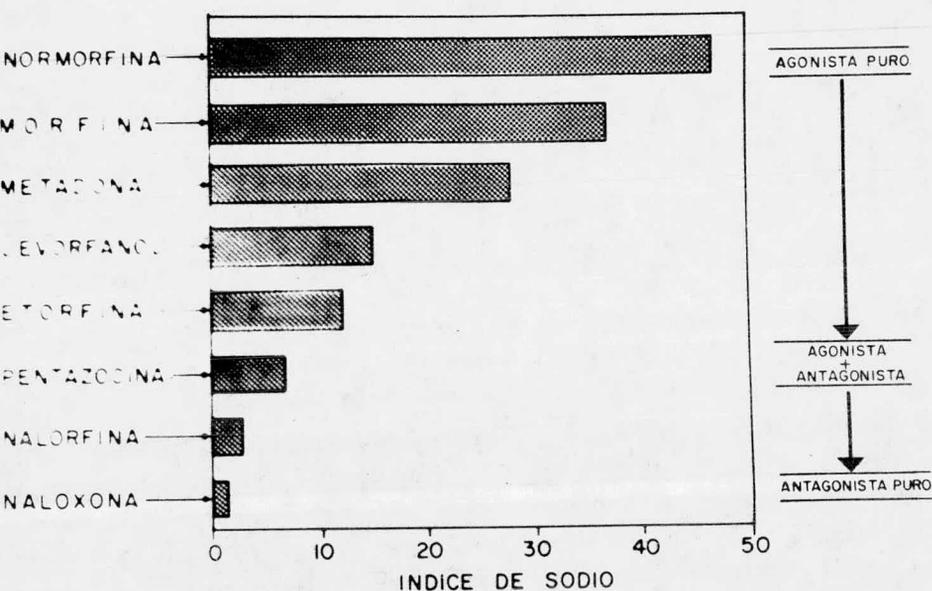


Fig. 36.- La presencia del ion sodio propicia que disminuya la afinidad del receptor por el agonista, favoreciendo la afinidad por el antagonista. Bars demostró la relación entre la concentración requerida de una droga para inhibir el 50% de la unión de Naxolona, radioactiva, al receptor, en presencia de sodio y la concentración requerida de la misma, en ausencia de sodio. El antagonista " puro " tiene índices de sodio de 1 ó menos, mientras el agonista " puro " tiene valores altos; el índice de sodio de una nueva droga opiácea es en éste caso un buen indicador de sus propiedades agonistas o antagonistas.

ceptor, a partir de las características estructurales de agonistas y antagonistas, sin embargo, ésta inferencia tiene limitaciones, ya que recientemente se han encontrado analgésicos potentes; N-dimetilamino ciclohexil metil benzamida y 6-dimetilaminietil-3-etoxi-21-fluor-3,5- --pregnodiene-20-ona-17-alfa-acetato; que no reproducen la arquitectura molecular de los morfinomiméticos.

Es muy probable que estudiando las propiedades y características de los polipéptidos endomorfínicos se pueda definir de una manera más clara, las propiedades de éste receptor plástico, dinámico y de difícil caracterización y separación.

AKETA, T., LEE, C-Y. y BRODY, T. M.: Differential effects of sodium on two types of opiate binding sites.

Life Sci. 16 (12): 1801-1802 (1975).

BARAN, A., SHUSTER, L., B. E. E. y BAILEY, D. W.: Opiate receptors in mice: Genetic differences.

Life Sci. 17 (4): 633-640 (1975).

CHO, T. M., CHO, J. S. y LOH, H. H.: A model system for opiate-receptor interactions: Mechanism of opiate-cerebroside sulfate interaction.

Life Sci. 18 (2): 231-244 (1976).

COPELAND, S. E., BOYKIN, M. E., KELLEY, J. A. y KULLBERG, M.: An electron spin resonance study of synaptosome opiate receptors.

Bioophysical J. 15: 1125-1138 (1975).

CRAVISO, G. L. y MUSSACCHIO, M. J.: Opiate receptor: Irreversible inactivation by an alkylating local-anesthetic.

Life Sci. 18: 821-828 (1976).

CUATRECASAS, P.: Membrane receptors.

Annu. Rev. Biochem. 43: 169-214 (1974).

FISHMAN, J., F. E. H. y NORTON, B. H.: N-demethylation of morphine in rat brain is localized in sites with high opiate receptor content.

Nature 261: 64-65 (1976).

FRANCK, G. B.: Opiate drug receptors on excitable cell membranes.

Arch. Int. Pharmacodyn. 217: 4-17 (1975).

GOLDSTEIN, A.: Opiate receptor.

Life Sci. 14: 615-623 (1974).

H, D. C. y N, W.: Localization in brain particulate fractions of narcotic analgesic drugs administrated intracisternally to rats.

Biochem. Pharm. 22: 1283-1293 (1973).

KLEE, W. A., SHARMA, S. K. y NIRENBERG, M.: Opiate receptors as regula

tors od adenylate cyclase.

Life. Sci. 16 (2): 1869-1874 (1975).

KUHAR, M. J., PERT, C. B. y SNYDER, S. R.: Regional distribution of ---
opiate receptor binding in monkey and human brain.

Nature 245: 447-450 (1973).

LEYSEN, J. y LADURON, P.: Differential distribution of opiate and neuro
leptic receptors and dopamina-sensitive adenylate ciclase in rat brain.

Life Sci. 20: 281-288 (1977).

LOH, H. H., CHO, T. M., WU, Y. C., HARRIS, R.A. y WAY. L.: Opiate bin--
ding to cerebroside sulfate: A model system for opiate receptor interac
tion.

Life Sci. 16 (12): 1811-1818 (1975).

LOH, H. H., CHO, T. M., WU, Y.C., HARRIS, R.A. y WAY, L.: Steroespeci--
fic binding of narcotics to brain cerebroside.

Life Sci. 14 (11): 2231-2245 (1974).

MARTINEZ, Z. G.: Estudio de la organización membranal de la acetilcolli-
nesterasa de eritrocito, utilizando métodos que rompen uniones no cova-
lentes.

Tesis de doctorado. C. I. E. A. - I. P. N. (1972).

PASTERNAK, G. W. y SNYDER, S. H.: Opiate receptor binding: Effects of

enzymatic treatment.

Mol. Pharmacol. 10: 183-193 (1974).

PERT, C. B. y SNYDER, S. H.: Identification of opiate binding in intact animals.

Life Sci. 16: 1623-1634 (1975).

PERT, C. B. y SNYDER, S. H.: Properties of opiate-receptor binding in - rat brain.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 70 (8): 2243-2247 (1973).

PURI, S. K., COCHIN, J. y VOLICER.: Effect of morphine sulfate on adenylyl cyclase and phosphodiesterase activity in rat corpus striatum.

Life Sci. 16 (5): 759-768 (1975).

SEYMOUR, E., FLEISCH, H. J. y MITTAG, W. T.: Pharmacological receptors.

Pharmacol. Rev. 21 (2): 131-181 (1969).

SIMANTOV, E., SNOWMAN, A. M. y SNYDER, S. H.: Temperature and ionic influences on opiate receptor binding.

Mol. Pharmacol. 12: 977-986 (1976).

SIMANTOV, R. y SNYDER, S. H.: Morphine-like peptides in mammalian brain: Isolation, structure elucidation, and interactions with opiate receptor.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78 (2): 2515-2519 (1976).

SIMON, E. J. y GROTH, J.: Kinetic of opiate receptor inactivation by --
sulfhydryl reagents: Evidence for conformational change in presence of
sodium ions.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 72 (6): 2404-2407 (1975).

SMYTHIES, J. R.: The molecular structure of acetylcholine and adrener--
gic receptors: An all model.

Inter. Rev. Neurobiol. 17: 131-187 (1975).

SMYTHIES, R. J.: Possible molecular forms of opiate receptor.

Life Sci. 16: 1819-1820 (1975).

SNYDER, S. R.: Opiate receptors and internal opiates.

Sci. 76: 44-56 (1976).

TAKEO, K., HIROSHI, K. y KOTOBURI, H.: Pharmacologic studies on analge-
sics-VII. Significance of the calcium in morphine analgesics.

J. Pharmac. Exp. Ther. 153: 134-141 (1966).

VAN INWAGEN, R. G., STRADA, R. J. y ROBINSON, G. A.: Effects of prosta-
glandins and morphine on brain adenylyl cyclase.

Life Sci. 16 (12): 1875-1876 (1975).

WAND, D. R.: Pharmacological receptors.

Pharmacol. Rev. 20 (2): 49-88 (1968).

WIKENING, D., MISHARA, R. K. y MAKMAN, M. B.: Effects of morphine on dopamine-stimulated adenylate cyclase and on cyclic GMP formation in primate brain amygdaloid nucleus. .

Life Sci. 19: 1129-1138 (1976).

V.- BIOTRANSFORMACION

De acuerdo con las características moleculares de la Morfina conocemos que tiene dos pKa, 7.9 y 10.1, correspondientes al nitrógeno terciario y al grupo fenólico respectivamente.

Los anillos que forman el resto de la estructura le confiere propiedades hidrofóbicas, que asociadas con grupos polares condicionan el carácter anfipático de la molécula. De acuerdo con éstas características, a pH ácido, del estómago, la Morfina tendrá carácter catiónico; a pH alcalino, del intestino (8-9), la molécula empezará a disociarse y deprotonarse, adquiriendo carácter iónico. En estas condiciones ácidas o alcalinas, la molécula no ionizada difundirá a través de la membrana más rápidamente que las formas ionizadas, catiónica y fenólica, las cuales, al parecer, son transportadas en forma activa.

A.- Absorción Oral:

Experimentalmente se ha observado que la absorción de la Morfina es rápida y total, aunque la Petidina y Metadona son absorbidas más rápidamente que la Morfina.

B.- Absorción Subcutánea e Intra muscular:

La absorción es rápida y depende del coeficiente de partición de cada morfínomimético en particular.

C.- Difusión en el organismo:

Se fijan fuertemente a proteínas plasmáticas, según la relación: Morfina 45%, Fentanil 60% y Metadona 48%, difunden a todos los tejidos y se observa mayor concentración en los órganos más irrigados (hígado, riñón, bazo y corazón), en músculo estriado y tejido adiposo se -

observan concentraciones menores.

Muy poco se conoce de los mecanismos de difusión y transporte a través de las barreras membranales, incluyendo la barrera intestinal y hematoencefálica, en las cuales la Morfina no se difunde fácilmente. - Por otro lado la barrera placentaria permite el paso de Morfina en forma no ionizada y se ha observado en los fetos una discreta actividad de N-demetilación hepática.

En ensayos " In Vitro ", en plexos coroides y cortes de cerebro, se ha demostrado que los analgésicos morfínicos son transportados en forma activa, por lo que se piensa que este mecanismo ocurra, " In Vivo ", en todas las membranas; lo cual podría explicar tanto la excreción renal y cerebral en contra de un gradiente, así como la absorción activa en diferentes membranas celulares.

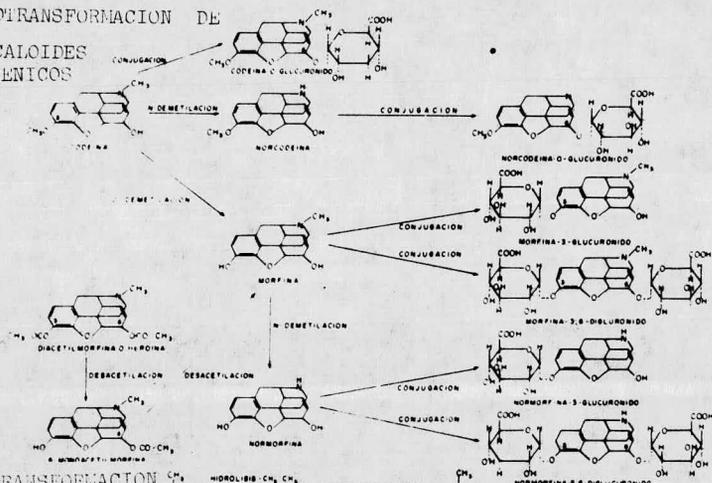
D.- Biotransformación:

1.- Alcaloides Fenantrénicos:

- La biotransformación de los alcaloides fenantrénicos se lleva a cabo mediante N-demetilación, o-demetilación, desacetilación y conjugación con ácido sulfúrico y glucurónico (Fig. 37).

Morfina: Durante el proceso de biotransformación que ocurre en los microsomas hepáticos, la molécula se conjuga con ácido sulfúrico y glucurónico; activados en forma de PAPS (fosfato-adenosina-fosfato-sulfato activado) y la UDPG (glucuronil transferasa) utilizando como sitio de anclaje los grupos hidroxilo, este grupo polar incrementa el carácter bipolar de la molécula y le condiciona dos característi

A.- BIOTRANSFORMACION DE
LOS ALCALOIDES
FENANTRENICOS



B.- BIOTRANSFORMACION
MEPERIDINA

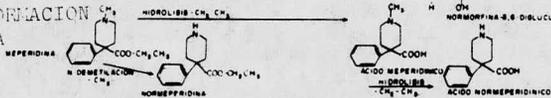


Fig. 37.- Biotransformación de los hipnoanalgésicos naturales, semisintéticos y sintéticos.

cas:

a.- Mayor solubilidad en medios acuosos.

b.- Menor difusión a través de las membranas.

Los procesos de N-demetilación de la Morfina ocurren principalmente en el hígado; probablemente por la acción del citocromo P-450; aunque hay evidencias que la N-demetilación ocurre también en el cerebro. En base a esta biotransformación Beckett propuso que la Morfina al interaccionar con el receptor sufría una N-demetilación y que el producto, denominado norcompuesto, es el responsable de la respuesta farmacológica.

Los derivados glucurónidos y sulfúricos, formados en el hígado, -- son eliminados por la bilis, al llegar al intestino son hidrolizados -- por la acción de la enzima Beta-glucuronidasa y sulfatasa respectivamente, liberando Morfina, la cual al ser reabsorbida establece un ciclo enterohepático de recirculación.

Codeína: Sufre principalmente una N-demetilación y se transforma en Morfina, ejemplificando un proceso de bioactivación, la cual es bio transformada en los microsomas hepáticos (Fig. 37).

2.- Petidina o Meperidina:

Es hidrolizada por la acción de esterases hepáticas y plasmáticas, liberando etanol y ácido Meperidínico; el siguiente proceso de biotransformación involucra una N-demetilación del ácido Meperidínico y Petidina (probablemente por la acción del citocromo P-450 formando ácido -- norpetidínico y norpetidínico, los que eventualmente se conjugan --



con el ácido glucurónico (Fig. 37).

3.- Fentanil:

Su función amida es hidrolizada, por una amidasa, liberando ácido propiónico y 1-(2-fenetil)-4-N-anilino piperidina, éste último bajo la acción de una N-dealquilasa (dependiendo probablemente del citocromo - P-450, NPADH, O_2) libera ácido fenil acético y 4-anilino piperidina -- (estructura que conserva propiedades analgésicas) (fig. 38).

Por otro lado, se ha demostrado la presencia de hidroxilasas que actúan sobre los anillos aromáticos para producir derivados hidroxilados.

4.- Metadona:

Es N-demetilada por microsomas hepáticos, el compuesto formado, - muy inestable, es ciclisa y produce 2-etilidina-1-5 dimetil-3-3 difenil-pirrolidina, la que posteriormente es hidroxilada en el grupo aromático (Fig. 39).

Otra vía alterna involucra la reducción del grupo cetónico, hidroxilación del nitrógeno terciario y anillo aromático, además de una N-dealquilación.

E.- Excreción:

La excreción de los morfínicos se realiza principalmente por el riñón, los productos metabólicos polares son eliminados a través de la bilis; en ambos procesos de excreción se requiere de energía ya que -- son mecanismos que involucran un transporte activo.

Así los morfínicos en su forma libre son excretados en forma catiónica, mientras que las formas conjugadas se liberan en forma anióni

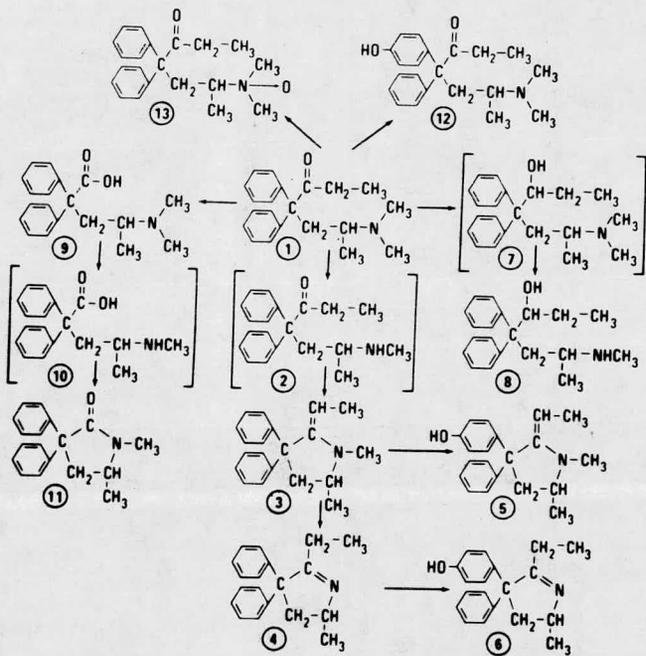


Fig. 39.- Biotransformación de Metadona.

ca, a través de los procesos de excreción del túbulo renal proximal.

BROWN, T., GREENE, F. y WAYNE, B. C. : The additive effects of progesterone on testosterone-stimulated hepatic ethylmorphine metabolism and cytochrome P-450 content.

Steroids 30: 805-814 (1977).

BRUK, S. M. D. y DELLE MARGRIETA. : Morphine metabolism in man.

Clin. Pharmacol. Ther. 16: 51-57 (1974).

FISHMAN, J., HAHN, F. y NORTON, I. : N-demethylation of morphine in - rat is localised in sites with high opiate receptor content.

Nature 261: 66-67 (1976).

LARRY, S. A. y ELLIOTT, H. W. : Morphine metabolism in vivo and vitro by homozygotus gunn rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 189: 285-291 (1974).

MEELET, B. y WOODS, A. : The distribution and fate of morphine in the non-tolerant and tolerant monkey.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 116: 77-83 (1956).

RANE, A. y ACKEPMANN, E. : Metabolism of ethylmorphine and aniline in human fetal liver.

Clin. Pharmacol. Ther. 13: 663-669 (1972).

VII.- VIAS ESPINOTALAMICAS DEL DOLOR

Percepción del dolor: Los estímulos dolorosos se identifican conscientemente cuando los impulsos nerviosos llegan al tálamo, por medio de las vías del dolor. En el tálamo se aprecia la cualidad de la percepción dolorosa, que es después reconocida por la corteza parietal, - donde los estímulos dolorosos son integrados con otros estímulos sensitivos. El dolor se acompaña de un sentimiento subjetivo desagradable y es capaz de suscitar una intensa protesta emocional. El aspecto desagradable del dolor puede aumentar o disminuir por los estados emocionales, sin que varíe de modo alguno el umbral fisiológico para el dolor. Los receptores periféricos del sentido del dolor son terminaciones nerviosas finas, las que entran en la médula raquídea por la porción lateral de la zona radicular posterior y se dividen en seguida en cortas - ramas ascendentes y descendentes, que corren longitudinalmente por el fascículo de Lissauer.

Después de recorrer esta vía, se desprende y termina en la sustancia gelatinosa de Rolando; donde ocurre la primer sinápsis de la vía - del dolor, los axones de las células, de la sustancia gelatinosa, atraviesan al lado opuesto de la médula, por delante del canal Ependimario; todas las fibras de la vía dolorosa completan este cruzamiento en uno o dos segmentos, raquídeos, después de haber entrado en la médula por las raíces posteriores.

Al cruzarse las fibras se vuelven hacia arriba y siguen el fascículo espinotálamico lateral; localizado en la mitad anterior de los cordones laterales, este tracto se extiende sin interrupción a lo lar-

go de la médula raquídea, bulbo, protuberancia y mesencefalo, hasta el núcleo ventral de la circunvolución postrolándica del lóbulo parietal, después entra al tronco encefálico, en la región pontana; éstas fibras forman un tractor descendente denominado núcleo espinal del trigémino. Las terminaciones de la raíz espinal del trigémino establecen sinápsis en un núcleo continuo, cuyo aspecto es similar al de la sustancia gela tinsosa de la médula raquídea.

Los cilindros ejes de las células del núcleo ventral posterior -- del tálamo generan los impulsos dolorosos para llegar finalmente a la circunvolución postrolándica del lóbulo parietal.

Por otro lado, las fibras y células que constituyen la vía nerviosa para el sentido térmico siguen el mismo curso que las encargadas de transmitir la sensación dolorosa, los dos sistemas están íntimamente - asociados en el S.N.C. y apenas pueden distinguirse anatómicamente, la lesión de uno de ellos suele afectar al otro en grado similar.

Existen principalmente dos vías cerebrales implicadas en la per-- cepción dolorosa (Fig. 40). El dolor agudo y localizado se transmite por una vía de evolución tardía, vía Neoespinalámica, que consiste - de una serie de agrupaciones celulares a cada lado del tálamo, impor-- tante centro integrador de la información sensorial. En cambio el dolor difuso, más crónico y menos localizado, se transmite por una vía de -- evolución más temprana; vía Paleoespinalámica; que consiste de muchas neuronas interconexas, la mayoría de las cuales carecen del aislamiento de la vaina de mielina, por tanto conducen lentamente los impulsos.

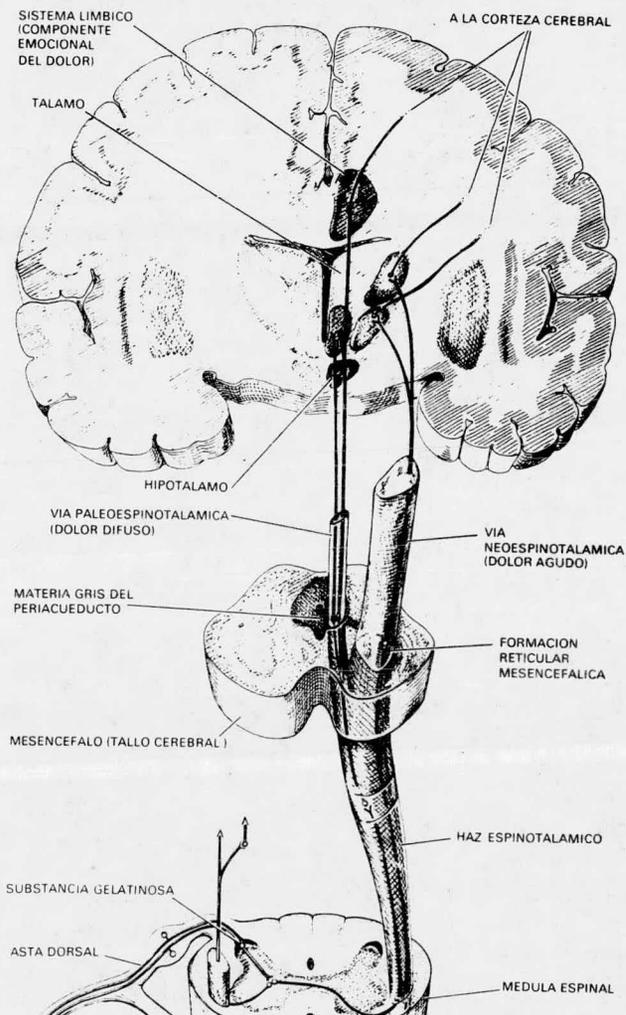


Fig. 40.- Las vías del dolor que conducen la información de la periferia al cerebro, están separadas en dos tipos: Vía Neoespinotalámica, de localización lateral, transmite el dolor agudo y localizado, y Vía Paleoespinotalámica de localización media, transmite el dolor ardiente y menos localizado. Los opiáceos son los que mejor alivian el dolor ardiente, - los receptores opiáceos se concentran en la sustancia gelatinosa y talámo central.

La vía Paleoespinal ascende por la línea media del cerebro y sus estaciones de relevo comprenden la materia gris central del tallo cerebral y la parte central del tálamo.

Pert, Michael J. Kuhar y Snyder midieron la distribución del receptor opiáceo en muchas regiones cerebrales; en monos y en el hombre; utilizando técnicas directas de unión al receptor y autoradiografía de secciones cerebrales, en las cuales se había unido un agonista radioactivo. El mapa de distribución del receptor en el cerebro coincide en forma sorprendente con la vía Paleoespinal, también se encuentra una alta densidad de unión en amígdala, cuerpo estriado e hipotálamo; estructuras del sistema límbico, el cual es mediador del comportamiento emocional.

Aunque tradicionalmente estas regiones no se asocian con la percepción del dolor, se ha observado que algunos animales parecen aterrorizados, como si acusaran dolor, cuando se les estimula eléctricamente algunas partes del sistema límbico. En consecuencia estas regiones cerebrales están más relacionadas con el componente emocional del dolor, y quizá con los efectos eufóricos, que con la actividad analgésica.

En el interior de la médula espinal los receptores opiáceos se localizan en una franja densa que corresponde a la sustancia gelatinosa que es un importante sitio de relevo para la conducción ascendente de la información sensorial relacionada con el dolor.

Esta última información nos remite a una larga controversia sobre las zonas que participan en la producción de la analgesia opiácea. --- ¿ Es sólo el cerebro o también la médula espinal ?, hoy se toma como -

probable que ambas estructuras participen.

También se encuentran receptores morfínicos en la sustancia gelatinosa del núcleo trigémino caudal de la médula espinal, ésta región recibe fibras amielínicas que transmiten estímulos dolorosos procedentes de la cara y manos, proporcionando así una vía de regulación de las emociones dolorosas cuyo origen está en dichas zonas del cuerpo.

En el tallo cerebral los receptores opiáceos se encuentran densamente agrupados en lo que se denomina núcleo solitario, lo cual explicaría la forma en que los compuestos morfínicos deprimen el reflejo de la tos y reducen la secreción gástrica, por otro lado, el área postrema contiene lugares en los cuales, los opiáceos inducen náuseas y vómito.

Advances in neurology.

John J. Bonica, M. D.

Reven Press. (1974).

127-156, 191-196, 301-308, 369-381 y 519-536.

Neuroanatomía y Neurofisiología Clínica.

Manter. John T.

Interamericana, S.A. (1960).

1.126.

Snyder, S.R. :

Opiate receptors and internal opiates.

Sci. 76: 44-56 (1976)

VIII.- ANALGESIA-ANESTESIA.

El papel de un anestésico, en cirugía, es bloquear el estímulo no ciceptivo y asegurar el equilibrio de los principales sistemas fisiológicos. El bloqueo del sistema nociceptivo puede obtenerse mediante la administración intra venosa de sustancias que produzcan Mínima Depresión Central (MDC), durante la operación quirúrgica.

La mínima Depresión Central para establecer la anestesia varia de paciente en paciente y depende del sujeto mismo, de su edad, metabolismo y tipo de operación a la que se someta.

Se han propuesto varias combinaciones para alcanzar la MDC, todas incluyen depresores del sistema nervioso central, periférico o neurovegetativo como hipnóticos, analgésicos, neurolépticos, tranquilizantes, neuro vegetativos, antihistamínicos, antieméticos, relajantes musculares y espasmolíticos. Las variaciones en concentración de cada uno de los agentes origina los diferentes tipos de anestesia (Fig. 41), la que varia de Analgesia-Anestesia (inducida por analgésicos), pasando por Neuroleptoanalgesia hasta anestesia potenciada por analgésicos.

La reducción de la dosis de alguno de los componentes de la mezcla se acompaña de un incremento de la complementaria, para que la MDC permanezca constante. Debido a que las dosis de los morfinomiméticos son las únicas que pueden ser incrementadas considerablemente mientras se omite o reduce la dosis de cualquiera de las otras drogas y el incremento de morfínicos no altera el equilibrio bioquímico, son la base de las técnicas de la Analgesia-Anestesia.

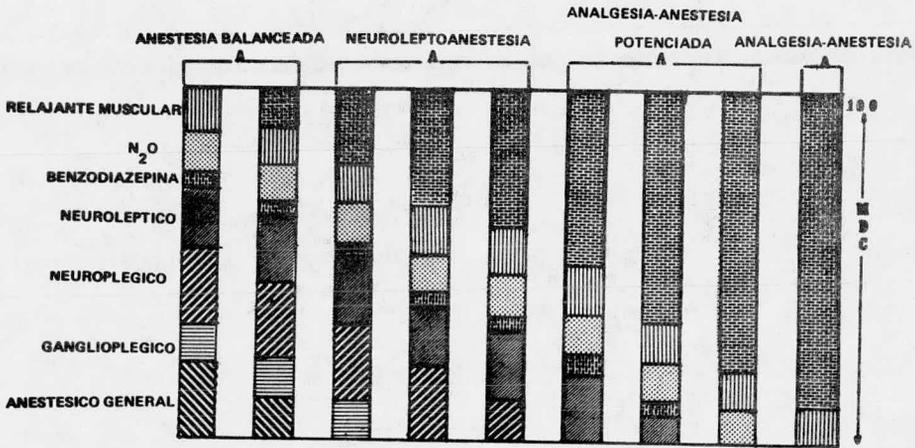


Fig. 41- La combinación de varios agentes depresores del S.N.C. y su variación en concentración de cada uno de los mismos origina los diferentes tipos de anestesia, hasta llegar al esquema más simplificado que --únicamente usa un relajante muscular y un morfinomimético potente (es--tremo derecho).

Razones para el uso de la Analgesia-Anestesia.

Las razones para el uso de las técnicas de Analgesia-Anestesia pueden ser enumeradas en tres preguntas:

1.- ¿ Por qué el uso de morfínomiméticos para producir anestesia general ?

a.- Al examinar las drogas usadas para alcanzar la anestesia general, se observa que los gases, anestésicos volátiles y barbitúricos son tóxicos a dosis altas.

La anestesia completa no es alcanzada con un neuroleptico, tranquilizante y ganglioplégico, aún a dosis altas, ya que cada uno actúa en forma complementaria durante la anestesia. Sin embargo los morfínomiméticos potentes, asociados con un relajante muscular, dan buen resultado cuando se administran a altas dosis durante la anestesia.

b.- Los analgésicos bloquean el dolor durante la intervención quirúrgica.

c.- La depresión respiratoria asociada con drogas morfinicas no -- presenta problemas durante la operación ya que el paciente recibe ventilación mecánica.

d.- Los narcóticos tienen amplio margen de seguridad.

e.- Son sustancias con efectos específicos, de acción rápida y corta duración.

f.- Pueden ser empleados antagonistas en el caso de una sobredosis.

2.- ¿ Por qué se administran en altas dosis ?

a.- Si se administran varias drogas para alcanzar la anestesia habrá mayor interacción y los estudios de farmacodinámia serán complejos, por tanto la administración de dosis altas de morfínicos y un relajante muscular reduce al mínimo tales interacciones.

b.- Los analgésicos potentes son virtualmente no tóxicos a dosis altas y poseen propiedades farmacológicas beneficiosas, ya que reducen la temperatura central, formación de ácido láctico, consumo de oxígeno y comparados con los anestésicos generales producen efectos favorables sobre el sistema cardiovascular (ausencia de hiperexcitabilidad cardíaca, ausencia de depresión en el miocardio, vaso dilatación periférica, reducción de la presión en la circulación pulmonar, buena circulación - cerebral y esplácnica).

c.- La analgesia-anestesia es una técnica simple, ya que solo dos drogas (analgésico y relajante muscular) son usadas y la interacción - es mínima.

3.- ¿ Cuál compuesto morfinomimético es la droga de elección en la analgesia-anestesia ?

El margen de seguridad de los narcóticos (Tabla 1) es proporcional a su actividad analgésica, los opiáceos débiles como Petidina y Piritramida son letales arriba de 4 y 6 veces su dosis requerida para la entubación traqueal, mientras que los efectos de hiperactividad simpática como aumento de la frecuencia cardíaca y presión sanguínea, y aumento en el consumo de oxígeno causado por Morfina, compuesto R 39 209 (analgésico de acción corta derivado del Fentanil), Fentanil y --

Sulfentanil se manifiestan después de 32, 125, 500 y 1 000 veces su dosis de carga.

En la práctica clínica se puede alcanzar la analgesia-anestesia -- con diferentes narcóticos, se ha comprobado que con Petidina, Pentazocina y Piritramida no es posible alcanzar la analgesia-anestesia pura, ya que se corre el riesgo de provocar depresión cardiaca; o en el caso de Pentazocina; el electro encefalograma muestra ondas características de pre-epilepsia.

TABLA 1

INDICE TERAPEUTICO DE ALGUNOS ANALGESICOS (EN ANIMALES)

Morfínico	DL_{50}/DE_{50}	mg/kg
Petidina	$\frac{29.0}{6.04}$	= 4.8
Morfina	$\frac{23.3}{0.321}$	= 69.5
Fentanil	$\frac{3.05}{0.011}$	= 277.0
Sulfentanil	$\frac{17.9}{0.00071}$	= 25 211.2

La analgesia-anestesia se produce únicamente con los analgésicos - que tengan por lo menos la potencia de la Morfina, hasta el presente se han usado Fenopiridina, Fentanil y Sulfentanil.

Analgesia-Anestesia basada en el uso de Morfina:

El uso de dosis altas de Morfina durante la anestesia fue primero descrito por Bailey, durante una intervención quirúrgica en el corazón.

Lowenstein recomendo el uso de 0.5 a 3.0 mg/kg, esta dosis no afecta la contractilidad del miocardio y en este tipo de intervención permite una anestesia satisfactoria en los períodos pre y postoperatorio.

b.- Ventajas de la técnica.

- Ausencia de depreción del miocardio.
- Velocidad del corazón estable.
- Estabiliza la presión sanguínea.
- Reduce el requerimiento de oxígeno.
- Facilita la ventilación mecánica.
- Ausencia de efectos indeseables sobre los órganos urinarios.
- Disminución en la producción de lactato.
- Posibilidad de usar antagonistas.
- Reducción satisfactoria de la conciencia.
- Ausencia de vómito en el período inmediato postoperatorio.
- Comodidad en el período postoperatorio.

c.- Desventajas.

1.- Período preoperatorio.

- Largo tiempo de inducción (15 a 20 minutos).
- La Morfina libera adrenalina y noradrenalina, así como histamina, que pueden inducir hipotensión o broncospasma.
- Posible rigidez toraxica en ausencia de un relajante muscular.
- Incremento en la capacidad vascular, que aumenta; en caso de --- transfusión sanguínea; el volumen de sangre requerido.
- Aumento en la actividad alfa adrenérgica.

2.- Período postoperatorio.

- Psicosis pasajera, debido a los posibles recuerdos de la operación.
- Estado de estupor o somnolencia prolongada.
- Depresión respiratoria prolongada, en pacientes de edad avanzada puede extenderse hasta el siguiente día.
- Contra indicada en pacientes que sufren insuficiencia renal, ya que la depresión respiratoria podría manifestarse durante varios días.
- Su uso es dudoso en pacientes con afecciones coronarias, debido a la posibilidad de hipertensión y traquicardia, con aumento de catecol aminas y requerimientos metabólicos.

Analgesia-Anestesia pura basada en el uso de Fentanil.

Desde 1962 se ha usado el Fentanil para producir la neuroleptoanalgesia, al ir incrementando la dosis del analgésico y reduciendo la del neuroleptico se obtuvo la analgesia-anestesia basada en el uso de fentanil.

a.- Técnica.

No se necesita premedicación. La inducción se hace con 0.05 mg/kg de Fentanil y 0.1 mg/kg de Pancuronium por vía intra venosa, durante el período de sostenimiento la ventilación mecánica se continua con una mezcla de gases que pueden ser: 60% de aire y 40% de oxígeno, 50% de -- óxido nitroso y 50% de oxígeno, lo cual depende del tipo de respirador

usado. La dosis requerida de Fentanil se divide en dosis de 0.01 mg/kg y la de Pancuronium en 0.025 mg/kg.

La ventilación mecánica se continua durante el período postoperatorio, hasta que desaparezca la depresión respiratoria, en caso de que la depresión causada por Fentanil desaparezca antes que el relajamiento muscular se administra Neostigmina o Atropina.

b.- Ventajas

- En esta técnica no se necesita premedicación o agentes inductores.
- Dosis altas de Fentanil mantienen condiciones hemodinámicas favorables, en la circulación del corazón, periférica, pulmonar y vascular, esto explica los buenos resultados obtenidos en pacientes sometidos a intervenciones cardíacas.

Investigaciones clínicas comparativas, en anestesia durante cirugía del corazón, usando dosis equivalentes de Pentazocina, Morfina y Fentanil muestran que la inhibición de la reacción del Stress (hormona del crecimiento, adrenalina, noradrenalina en plasma) es más pronunciada con Fentanil que con Morfina o Pentazocina.

Ventajas del Fentanil sobre la Morfina en la técnica de la analgesia-anestesia.

1.- Período preoperatorio.

- Rápida inducción (no se necesita agente inductor).
- Baja incidencia de liberación de histamina.
- Pequeño incremento en la capacidad vascular, ya que no aumenta

el volumen de transfusión sanguínea.

- 3 mg/kg no es la dosis máxima, ya que el margen de seguridad es muy amplio.

- Protección contra la hipoxia hipoxica.

2.- Período postoperatorio

- No produce efectos psicóticos.

- Período de depresión respiratorio corto.

3.- Contraindicaciones.

- El Fentanil a diferencia de la Morfina puede ser usado en intervenciones a pacientes con insuficiencia renal o en intervenciones coronarias.

4.- Desventajas.

- En el 20% de los pacientes no se alcanza una estabilidad autonómica satisfactoria con dosis altas de Fentanil por lo que hay que administrar un agente potenciador.

- En todos los casos cuando se administra sólo no se logra la amnesia total preoperatoria.

- Su acción es corta y frecuentemente su acción depresora respiratoria excede el tiempo de la cirugía.

- Durante el período de recuperación aproximadamente el 20% de los pacientes presentan náuseas y vómito.

- El Fentanil no puede ser usado en personas farmacodependientes.

Analgesia-Anestesia basada en el uso de Sulfentanil.

El sulfentanil o R 30370 es un analgésico derivado del Fentanil,

su índice terapéutico o margen de seguridad es superior al de otros - analgésicos. En estudios con animales se demostró su rápida, potente y corta actividad morfínica. En ratas, ratones y perros su efecto analgésico es de 300 a 4 500 veces más potente que la Morfina y de 8 a 15 veces más activo que el Fentanil. Sus propiedades opiáceas son revertidas por Nalorfina y Naloxona.

1.- Investigación clínica.

a.- Potencia.

Muchos investigadores han usado dosis de 0.05 a 0.5 mg/70 kg de - Sulfentanil para potenciar o balancear la anestesia, cuando se usa Sulfentanil con un relajante muscular para producir anestesia se observa que es 6 veces más potente que el Fentanil y 660 veces más activo que la Morfina.

b.- Características de la acción.

La acción es rápida y corta (un cuarto de la acción de la Morfina), en este aspecto Fentanil y Sulfentanil son similares.

Es importante notar que la duración de acción del Sulfentanil aumenta en relación con la edad del paciente, ya que dosis altas de Sulfentanil en personas de edad avanzada tienen larga duración.

d.- Electro Encefalo Grama (E.E.G.)

Producen modificaciones en el E.E.G. semejantes a las causadas por narcóticos. No se ha observado ningún efecto cortical excitatorio con dosis de 0.02 mg/kg.

Cuando se comparan los efectos de dosis equivalentes de Fentanil

y Sulfentanil sobre el E.E.G. se aprecian diferencias significativas, ya que las ondas de alta amplitud; características de un estado de -- analgesia-anestesia profundos; son más frecuentes con Sulfentanil que con Fentanil.

c.- Inhibición de la hiperactividad neurovegetativa.

El único síntoma de actividad neurovegetativa que ha sido observada es la taquicardia y se manifiesta cuando se usa simultáneamente con Pancuronium, sin embargo en presencia de insuficiente analgesia o durante una operación especial se observa vasodilatación.

2.- Ventajas del Sulfentanil comparado con Fentanil.

- Alto índice terapéutico (Tabla I).
- Bajo consumo de oxígeno.
- Profunda analgesia.
- No se han observado pacientes anormalmente resistentes.
- La amnesia preoperativa es más completa y protege de la reacción del Stress.
- Se puede concluir que dosis altas de Sulfentanil producen un mayor bloqueo del estímulo nociceptivo y que sus efectos indeseables se manifiestan a niveles analgésicos profundos.

3.- Desventajas.

a.- El principal problema es la taquicardia, aunque puede eliminarse mediante la asociación de Sulfentanil con succinilcolina, en este caso es más frecuente observar bradicardia, por lo que requiere de la administración de Atropina.

Limitaciones de la Analgesia-Anestesia.

- Los analgésicos potentes no pueden ser usados sin la adición de un relajante muscular ya que se corre el riesgo de producir rigidez torácica.
- Dosis altas de analgésicos interfieren en la termogénesis.
- La técnica no es aplicable a pacientes adictos a las drogas ya que puede causar habituación.
- En el período postoperatorio el 20% de los pacientes muestran síntomas de náuseas y vómito, cuando se usa Sulfentanil dichos síntomas se manifiestan mucho tiempo después de haber recobrado la conciencia.

Las desventajas son mínimas, la principal de ellas, es la duración de la depresión respiratoria y el uso de ventilación mecánica durante el tiempo que dure dicha depresión, para eliminar estos inconvenientes se puede:

- 1.- Disminuir la dosis del analgésico y reemplazar la analgesia-anestesia por anestesia potenciada con analgésicos.
- 2.- Usar antagonistas morfínicos, como Naloxona.

NALOXONA.

Antagonista " puro ", desprovisto de propiedades "agonistas" morfínicas. Su fórmula química es: (-)-12-alil-7,7a,8,9 tetrahidro-3-7a-dihidroxi-4aH-8-9c-iminoetano fenatrol 14,5bcd-5(6H)-1-clorhidrato.

Los antagonistas de narcóticos clínicamente empleados, Nalorfina y Levalorfán, se comportan como antagonistas solamente en presencia de

de un efecto narcótico potente, en ausencia de este manifiesta propiedades narcóticas como depresión respiratoria y analgesia.

A las dosis empleadas producen reacciones subjetivas que van de la ansiedad a cuadros de ensoñación o alucinaciones, su administración crónica puede producir tolerancia y dependencia física. Además de estos efectos morfínicos producen otros diferentes a los de la Morfina, particularmente efectos psicomiméticos (sedación y disforia) y cambios neurofisiológicos, en cambio Naloxona:

a.- Carece de acciones morfínicas, particularmente depresión respiratoria, aún en ausencia de narcóticos.

b.- No produce efectos depresores (respiratorios y cardiovasculares).

c.- Revierte la inhibición de adenil ciclase

d.- Carece de efectos psicomiméticos indeseables.

e.- No provoca miosis.

f.- No deprime la actividad del músculo liso intestinal.

g.- No produce tolerancia, dependencia física o síndrome de abstinencia, cuando se suprime bruscamente.

h.- Su acción farmacológica se manifiesta solo en presencia de narcóticos.

i.- Cuando se administra a farmacodependientes produce rápidamente claros efectos de abstinencia.

Su período de latencia es corto y dependen de la dosificación, vía y tiempo de administración del narcótico. La Naloxona se presenta

clínicamente en forma de clorhidrato, previene o corrige algunos efectos nocivos de fuertes dosis de narcóticos, además se añade con seguridad a los medicamentos narcóticos para controlar el dolor. Su mecanismo de acción es poco conocido, se metaboliza en el hígado, conjugándose con ácido glucurónico, se elimina por vía urinaria.

Su dosis usual es de uno o dos centímetros por vía endovenosa --- (0.4-0.8 mg), sin embargo en investigaciones realizadas por David V. Heisterkamp, en Denver Colorado, tratando de encontrar la dosis ideal de Naloxona para revertir la depresión respiratoria posterior a la neuroleptoanestesia, sin abolir la analgesia postoperatoria, encontró que esta dosis es mayor a la usualmente necesitada y recomienda el uso de Naloxona en una dilución de 0.1 mg/kg, administrada por vía endovenosa, con incrementos cada dos minutos, según respuesta. 30 minutos después de haber corregido la depresión respiratoria, administrar por vía intramuscular la mitad de la dosis usada por vía endovenosa, para proteger de una recaída de la depresión respiratoria durante el tiempo necesario para que se elimine o metabolice el exceso de narcótico, lo cual ocurre en 3 ó 4 horas. Está contraindicado en pacientes hipersensibles a su acción.

En ratas y ratones la DL_{50} es de 109 y 150 mg/kg respectivamente. En estudios de toxicidad aguda en ratas recién nacidas la DL_{50} es de 260 mg/kg.

La inyección subcutánea de 100 mg/kg/día en ratas durante tres semanas produce solamente salivación pasajera y ptosis parcial inmediata

mente después de la administración. La dosis de 10 mg/kg/día durante tres semanas no produce efectos tóxicos.

Estudios de la reproducción, en ratas y ratones, incluyendo fertilidad, comportamiento reproductivo general, embriotoxicidad, teratogenicidad y lactancia, no mostraron anomalías con dosis de 10 mg/kg/día.

Actualmente se está tratando de adoptar el criterio de expresar las dosis en base a moles (Tabla II), ya que indica la cantidad real de moléculas que se administran.

TABLA II.

Nombre	Nombre Químico	Micromoles
Fentanil	1-fenetil-4N-propionil-anilino-piperidina	0.41
Hidromorfona	4, 5 epoxi-3-hidroxi-17 metil morfina-6-ona	5.25
Ciclazocina	2-ciclopropil metil-2'-hidroxi-5,9 dimetil-6,7 benzomorfanol	7.0
Levorfanol	-3-hidroxi-N-metilmorfinano	11.0
Heroína	Diacetilmorfina	13.0
Hidrocodona	Dihidrocodeinona	16.0
Morfina	Morfina 3,6-diol 7,8 dihidro 4, 5-epoxi-17-metil	35.0
Oxicodeína	Dihidroxicodeinona	47.0
Metazocina	1,2,3,4,5,6,-hexahidro-3,6,11 trimetil-2, 6 metano-3-benzazocin-9-10	69.0
Fenazocina	1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11 dimetil-3-(2 fenetil)-2,6 metano-3benzazo-	93.3

	cin-8-01	
Pentazocina	2' hidroxi-5,9 dimetil-2-(2-fene- til)-6, 7 benzomorfan	100.0
Meperidina	Etil, 1 metil-4 fenil-isonipecotate	250.0
Codeína	Metil morfina	400.0
Naloxona	12 alil-7,7a,8,9 tetrahidro-3-7a- dihidroxi-4a H-8-9c-iminoetano fe natrol 14,5,6d-5 (6H)-1-clorhidrato	2.4
Nalorfina	N-alil-normorfina	35.-

& Cálculo teórico (administración I.M. a un sujeto normal de 70 Kg).

Las dosis en Micromoles nos demuestran que el Fentanil es la droga más potente. Estas cantidades equivalen a: 210.80×10^{17} moléculas de Morfina, 2.46943×10^{17} moléculas de Fentanil y 14.5552×10^{17} moléculas de Naloxona.

A pesar de que desconocemos el número de receptores morfínicos -- existentes en cerebro, médula e intestino, la dosis total de morfínicos es grande; ésto implica que la mayor concentración de morfínicos se distribuye por el organismo de acuerdo a sus propiedades iónicas y a las propiedades selectivas de las membranas: La barrera hematoencefálica impide el paso de morfínicos y su eventual eliminación por los emontorios, lo cual sugiere, que solo una fracción molecular de la dosis inyectada es accesible a los receptores cerebrales.

Otro aspecto evidente es el valor molar de Naloxona, comprobando que los antagonistas manifiestan mayor afinidad por el receptor, debido, probablemente a que el líquido intersticial contiene 142 miliequi-

valentes de Na⁺ / lt.

BLANE, G. F. y DUGDALL, D. :

Interactions of narcotics and antagonist-analgesics.

J. Pharm. Pharmacol. 20: 547-552 (1968).

BLUMBERG, H., DAYTON, B. H. y WOLP, P. S. :

Counteraction of narcotic antagonist analgesics by the narcotic antagonist naloxone.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123: 755-758 (1966).

CERASO, O. L., GUZZO, F. J., MATEOS, M. del C. y JIMENES, J. :

Valutazione biologica e dosi di risposta della morfina, mepridina e dealfentanil in N. L. A.

Min. Anest. 103 : 111-1115 (1969).

DE CASTRO, J. :

Practical application and limitations of analgesic anesthesia.

Acta Anaest. Belg. 27: 107-127 (1976).

EDMONDS-SEAL, J. y PRYS, R. C. :

Pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia.

Brit. J. Anesth. 42: 207-214 (1970).

FELDBERG, W. y PATON, W. D. M. :

Release of histamine from skin and muscle in the cat by opium alkaloids and others histamines liberators.

J. Physiol. 114: 490-509 (1951).

FOLDES, F. F. y M. D. :

The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists.

Med. Clin. N. Amer. 48: 421-443 (1964).

FOLDES, F. F., LUNN, J. N., MOORE, J. y BROWN, I. M. :

N-allylnoroxymorphone: A new potent narcotic antagonist.

Amer. J. Med. Sci. 245: 57-63 (1963).

FOLDES, F. F., M. D., SCHAPIRO, M., TORDA, T. A. G., DUNCALF. D., y
SCHIFFMAN, H. P. :

Studies on the specificity of narcotic antagonists.

The Specificity of narcotic antagonists. 26: 320-328 (1964).

FOLDES, F. F., M. D., SHIFFMAN, H. F. y KRONFELD, P. P. :

The use fentanyl, meperidine or alphaprodine for neuroleptanesthesia.

Anesthesiology. 33: 35-42 (1970).

HARRIS, L., DEWEY, W., HOWES, J., KENNEDY, J. S. y PARS, H. :

Narcotic-antagonist analgesics: Interactions with cholinergic system.

J. Pharmacol. Exp. Therap. 169: 17-21 (1969).

KOSTERLITZ, H. W. y WATT, A. J. :

Kinetic parameters of narcotic and antagonists with particular reference to N-allylnoroxymorphone (naloxone).

Brit. J. Pharmacol. Chemother. 33 : 266-276 (1968).

MARTIN, W. R. :

Opioid antagonists.

Pharmacol. Rev. 19 (4): 463-521 (1967).

IX.- ACUPUNTURA.

Acupuntura deriva de los vocablos latinos: Acus; aguja y Parunctu ra; punzada, los efectos curativos atribuidos a la acupuntura son variados, incluyen alivio de trastornos fisiológicos y neutralización de enfermedades virales, bacterianas y micóticas, además produce analgesia, anestesia y euforia. Para explicar el efecto analgésico se han propuesto varios mecanismos de acción, basados en la liberación de Histamina, Serotonina y Encefalinas.

En varios estudios realizados en China, se estimularon por acupuntura conejos, hasta alcanzar un efecto analgésico significativo, se extrajo el líquido cefalorraquídeo y se inyectó por vía intraventricular a conejos sin tratamiento, observándose una elevación en el umbral doloroso. El efecto analgésico aumenta, cuando el líquido cefalorraquídeo es administrado 24 horas antes de la acupuntura, lo cual sugiere que la acupuntura libera alguna o algunas sustancias en el líquido cefalorraquídeo, las que producen analgesia.

Primeramente se propuso que la Serotonina y la Histamina podían ser las responsables del efecto y que la acupuntura libera suficiente cantidad de ellas para producir analgesia.

Se piensa que la Serotonina es liberada por la acupuntura, junto con algunas otras aminas vasoactivas: catecolaminas, prostaglandinas y fosfolípidos; y estimula áreas específicas del cerebro, relacionadas con la vía espinaltálmica del dolor, produciendo analgesia, ésta hipótesis se apoya en el hecho de que, la analgesia es bloqueada, cuando se administra algún inhibidor de la síntesis de Serotonina.

Por otro lado se ha propuesto que las sustancias liberadas por la acupuntura participan o interfieren en una variedad de reacciones, produciendo cambios fisiológicos; lo cual podría explicar la mayoría o todos los efectos atribuidos a la acupuntura.

Se piensa que la Histamina; localizada en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso central, encontrándose en altas concentraciones en hipotálamo y cuya actividad farmacológica es similar a la de otras aminas vasoactivas; podría estar involucrada en una variedad de efectos primarios en el organismo, incluyendo estimulación de diversos sistemas, actividad como transmisor simpático, influyendo indirectamente en el balance electrolítico, afectando la relación electroquímica intra y extra celular, participando en mecanismos de crecimiento y regeneración celular, resistencia e inmunidad, contracción de tejido liso, incremento en la permeabilidad capilar y contracción de las venas.

1.- Efectos locales:

Las aminas vasoactivas liberadas, particularmente Histamina, producen cambios en la electropermeabilidad de la membrana celular y en la actividad de las enzimas membranales ATPasa y Adenil ciclasa, aumentan el flujo sanguíneo, produciendo una reacción fugaz.

2.- Efectos Generalizados:

La histamina favorece la liberación del factor liberador de corticotropina y posiblemente la liberación de algunos otros factores liberadores que actúan en el hipotálamo. A través del sistema nervioso au-

tónomo y por medio del factor liberador de corticotropina los niveles de ACTH se incrementan, lo cual es reconocido por el organismo como un mecanismo de alarma o defensa.

Actualmente la hipótesis más sugestiva para explicar el efecto analgésico de la acupuntura, es la relacionada con la liberación de Endomorfina. Se ha demostrado que cuando ciertas áreas del sistema nervioso central son estimuladas electricamente se logra inhibir el dolor, este efecto es particularmente notable cuando son estimuladas las áreas circunvecinas del tercer ventrículo, acueducto cerebral y porciones del cuarto ventrículo, siendo estas áreas muy sensibles al efecto analgésico de los narcóticos.

Estudios recientes han demostrado que tanto la estimulación eléctrica del cerebro y acupuntura han fallado para producir analgesia significativa cuando previamente se han administrado dosis de Naloxona, igual ocurre después de la Hipofisectomía. Por lo tanto, la presencia de Endomorfina en el cerebro y la demostración de que un antagonista opiáceo revierte y bloquea los efectos analgésicos de la acupuntura sugiere la hipótesis de que el efecto analgésico de la acupuntura es mediado por las Encefalinas, además se ha demostrado tolerancia a analgesia producida por electroestimulación y se ha observado tolerancia cruzada con Morfina.

Estos hechos son evidencias de que la analgesia producida por Morfina, estimulación cerebral y acupuntura es mediada a través de la misma vía o tipo de receptores y que las Encefalinas tienen un papel

primordial en el mecanismo de analgesia causado por acupuntura.

BERMAN, R. :

Letter: Acupuncture anesthesia.- II

Am. J. Cardiol. 36 (3): 411 (1975).

BONICA, J. J. :

Therapeutic acupuncture in the peoples Repluc if China implications for American medicine.

J. A. M. A. 228: 1544-51 (1974)

CROZE, S. :

Changes in burning pain thereshold induced by acupuncture in man.

Brain. Res. 104 (2): 335-340 (1976).

CHENG, TO. :

Letter: Acupuncture anesthesia open heart surgery.

Am. J. Cardiol. 36 (3): 411 (1975).

DAVIS, D. L. :

Letter: Acupuncture.

J. A. M. A. 229: 1421 (1974).

DAY, R. L. :

Evaluation of acupuncture anesthesia: a psychophysical study.

Anesthesiology 43 (5): 507-517 (1975).

JAMES, B. :

Mechanism of acupuncture analgesia.

Br. Med. J. (6059) : 512 (1977).

KATZ, A. M. :

Acupuncture anesthesia for open surgery. A case report.

Am. J. Cardiol. 34: 250-253 (1974).

LLOYD, Ma. :

Acupuncture analgesia and radiant heat pain: A signal detection analysis.

Anesthesiology 44 (2): 147-150 (1976).

MAN, S. C. :

Local skin sensory changes after acupuncture.

Can. Med. Assoc. J. 109: 609-610 (1973).

MANN, F. :

Acupuncture analgesia. Report of 100 experiments.

Br. J. Anaesth. 46 (5): 361-364 (1974).

MATSUMOTO, T. :

Clinical evaluations of acupuncture.

Am. Surg. 40: 400-405 (1974).

MAYER, D. J. :

Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone.

Brain Res. 121 (2): 368-372 (1976).

MODELL, J. H. :

Acupuncture anesthesia a clinical study.

Anesth. Analg. 55 (4): 508-512 (1976).

POMERANZ, B. :

Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated.

Life. Sci. 19 (11): 1757-1762 (1976).

SECHZER, P. H. :

Acupuncture: surgical aspects.

Bull. N. Y. Acad. Med. 51 (8): 922-929 (1975).

SPRING, M.:

The practical medical aspects of acupuncture.

Bull N. Y. Acad. Med. 51 (8): 914-921 (1975).

STEWART, D. :

Acupuncture analgesia: an experimental investigation;

Br. Med. J. (6053): 67-70 (1977).

ZARETSKY, H. H. :

Psychological factors and clinical observations in acupuncture analgesia and pain abatement.

Psychol. 93 (1): 113-120 (1976).

X.- FARMACODEPENDENCIA

Uno de los principales problemas que presenta el uso de opiáceos en medicina es el desarrollo de Farmacodependencia; tolerancia y dependencia física; por lo que se han hecho diversos intentos para encontrar el analgésico ideal, es decir aquel que además de ser potente analgésico no cause adicción, así se ha visto que los morfínicos con alto índice de sodio (agonistas puros) son los analgésicos que con mayor frecuencia desarrollan tolerancia y dependencia física.

El término de adicción no está claramente definido, pero se asocia con dependencia física y tolerancia, aunque el desarrollo de tolerancia no implica adicción.

Tolerancia se refiere a la situación cuando después de repetidas administraciones de una droga, se requieren altas dosis para que se -- presente el efecto farmacológico anteriormente presentado a bajas dosis y puede ser de dos tipos:

1.- Tolerancia Metabólica:

La droga estimula la síntesis de enzimas, en el hígado, que la -- destruyen, por ello se requieren altas dosis de la droga para alcanzar, en sangre y tejidos, el mismo nivel que fue alcanzado con dosis bajas.

2.- Tolerancia Celular:

Después de continuas exposiciones de la célula, que posee receptores opiáceos, a la acción de la droga, se requiere cada vez mayor do--sis para desarrollar el efecto farmacológico deseado.

La dependencia física está más íntimamente asociada con la adic--

ción, se define como una necesidad biológica muy fuerte, la cual se sa tisface únicamente con la administración de la droga y se dice que --- existe cuando después de una administración aguda de la droga, se su-- prime repentinamente su administración, desarrollandose severos sínto-- mas como diarrea, pérdida del sueño, dilatación de la pupila, excita-- ción e incluso paro cardíaco.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar el fenómeno de to-- lerancia y dependencia física se relaciona con los cambios en concen-- tración del nucleótido 3'-5' AMP cíclico (Fig. 42). La Morfina inhi-- be la actividad de la adenil ciclase y por tanto bajan los niveles del 3'-5' AMP cíclico, lo que la célula compensa con una mayor síntesis de enzima, para poder alcanzar los niveles normales del nucleótido, vol-- viendose tolerante; si se suprime repentinamente la administración del morfínico, habrá demasiadas moléculas de enzima, que sin la acción in-- hibidora del opiáceo recobran su actividad normal por lo que aumenta - bruscamente la concentración del nucleótido y se presentan los sínto-- mas del síndrome de abstinencia.

El período de latencia y la acción corta de las Encefalinas sugiere que repetidas administraciones de estas no desarrollan dependencia física y tolerancia, sin embargo administraciones sucesivas por vía - - ventricular producen ambos fenómenos, por lo que no puede ser descartada la posibilidad de que tengan un papel importante en el mecanismo -- responsable del desarrollo de dependencia física y tolerancia. En con-- diciones normales el receptor opiáceo está expuesto a niveles basales

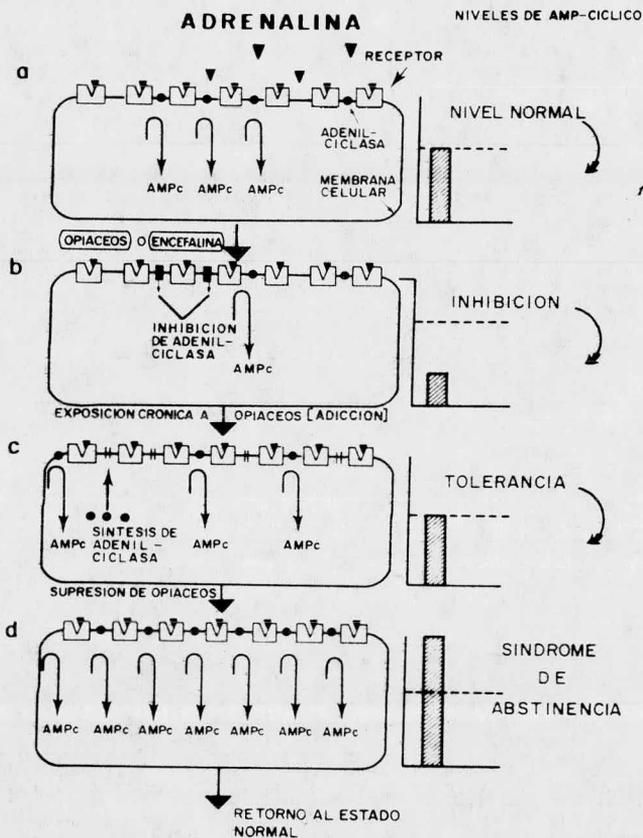


Fig. 42.- El modelo de adicción está representado por los cambios bioquímicos que ocurren durante la administración de Morfina a células nerviosas, cancerosas, cultivadas "In Vitro". Por estimulación hormonal a la membrana, cubierta de enzima Adenil ciclase, se sintetiza el mensajero intracelular; moléculas cíclicas llamadas Adenosina-fosfato (AMP cíclico ó 3'-5' AMP_c); que regula los efectos fisiológicos de la hormona. (a).- La administración de opiáceos inhibe a la Adenil ciclase, reduciendo los niveles de 3'-5' AMP (b).- En exposición sostenida a opiáceos la célula se adapta sintetizando más moléculas de enzima, así que una cantidad normal de 3'-5' AMP es producida. (c).- La célula es ahora "tolerante" a la dosis original de opiáceos. (d).- Cuando se suprime el suministro de la droga todas las moléculas de Adenil ciclase se activan y sintetizan un exceso de 3'-5' AMP produciendo una secuencia de eventos que pueden llevar al individuo a reproducir el llamado síndrome de abstinencia.

de Encefalina. La que inhibe el mecanismo natural que regula la velocidad y liberación de neurotransmisores, ésta inhibición puede ser potenciada por la administración de morfínicos; los que se unirán a receptores opiáceos no ocupados.

En tratamientos sostenidos con morfínicos, éstos pasarán a controlar el mecanismo natural inhibitor y para mantener este nivel de inhibición es necesario dar subsecuentemente dosis de opiáceos, por lo que puede causar dependencia física y tolerancia; este cuadro puede ser -- más grave si la síntesis de Encefalinas es disminuida o bloqueada por la constante estimulación de los receptores, por morfínicos exógenos, por tanto si se suprime repentinamente la administración del agente -- opiáceo, el mecanismo natural no podrá funcionar, ya que no habrá suficiente Encefalina para mantenerlo y puede presentarse el síndrome de abstinencia, desapareciendo cuando el nivel de Encefalina retorne a la NORMALIDAD.

Algunos autores piensan que el desarrollo de tolerancia y dependencia física está ligado con sustancias sintetizadas en el cerebro, -- ya que cuando se administra Actinomicina D, Puromicina o Cicloheximida; inhibidores de la síntesis de proteínas; se previene el desarrollo de ambos fenómenos. Por otro lado, al estudiar los péptidos endógenos antagonistas de las Encefalinas, se aisló de cerebro de ratas tolerantes a Morfina un hexapéptido formado por la secuencia: Arginina-tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-metionina, que al ser administrado por vía intraperitoneal, a ratas no tolerantes, les produce tolerancia de

3-96 horas, por lo que se le llamó "Factor de Tolerancia". Con el hallazgo de dicho "Factor de Tolerancia" se ha postulado que las Endomorfina regulan las neuronas inhibitorias mientras el "Factor de Tolerancia" regula las neuronas excitatorias y en condiciones normales ambos sistemas están en equilibrio, cuando es administrado un agente morfínico el equilibrio se desplaza a favor del sistema inhibitor causan- do analgesia, para establecer nuevamente el equilibrio se presenta un incremento en la síntesis del " Factor de Tolerancia " y una disminu- ción en los niveles en Encefalinas; así al suprimir la administración del opiáceo, el equilibrio favorecerá al sistema excitatorio, causan- te, al parecer, del síndrome de abstinencia, de donde se postula que - el desarrollo de dependencia física y tolerancia se debe a un cambio - en el balance natural de los sistemas regidos por Encefalinas y "Factor de Tolerancia" y no por un aumento en el número de receptores mor- fínicos.

COLLIER, J. O. H. y L. D. F. :

Morphine abstinence is associated with increased brain AMP.

Nature. 255 : 159-161 (1975).

LORH, H. H. y LAW, P-Y. :

Pharmacology of endogenous opiate-like peptides.

Opiate and Endogenous Opiad Peptides. : 321-329 (1976).

SNYDER, H. H. :

Opiate receptores and internal opiates.

Sci. Amer. 76: 44-55 (1977).

XI.- PERSPECTIVAS

Las áreas cerebrales en las cuales se localizan las Encefalinas - están involucradas en la transmisión dolorosa, proceso respiratorio, - actividad motora, control endócrino y emocional, además se ha observado que en estado de Stress los niveles sanguíneos y cerebrales de Encefalinas se incrementan paralelamente con el umbral doloroso; por otro lado, se ha comprobado que se incrementan los niveles de Endomorfina por arriba de 1-2 nanogramos/ml, analizados por técnicas de radioinmunoensayo, en algunos desordenes mentales, como esquizofrenia y manía, cuyos síntomas disminuyen con la administración de Naloxona; además se ha involucrado la participación de estos péptidos en la conducta sexual y Epileptogénesis, mediante la regulación de la excitabilidad de las áreas límbicas cerebrales.

Por lo que actualmente se está estudiando el papel de Endomorfina en cada una de las actividades citadas, así como sus implicaciones en el desarrollo de dependencia física, tolerancia y su uso como analgésicos naturales o fisiológicos; con este objetivo se están sintetizando compuestos polipeptídicos de mayor potencia y duración biológica para su posible aplicación en anestesiología clínica.

BARCHAS, D. L., AKIL, A., GLEN, R., BRUCE, H. y STANLEY, J. W.

Behavioral neurochemistry: Neuroregulators and behavioral states.

Science 200: 964-973 (1978).

DE WIED, D. : Minireview. Peptides and behavior.

Life Sci. 20 : 195-204 (1977).

GOLDSTEIN, A. : Future research on opioid peptides (Endorphins).

Opiates and endogenous opioid peptides. 397-403

HENRIKSEN, J. S., BLOOM, E. F., COY, Mc. F., LING, N. y GUILLEMIN, R.

Beta-endorphine induces non convulsive limbic seizures.

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75: 5221-2525 (1978).

PELLEGRNI, Q. B., GORDAN, G. M., PAGLIETTI, E. B. y GESSA, L. G.:

Inhibition of copulatory behavior in male reats by D-Ala-Met-Enkepha
linamide.

Life. Sci. 23: 673-678 (1978).

XII.- CONCLUSIONES

De los remedios que la naturaleza le ha brindado al hombre, para aliviar sus sufrimientos, no hay ninguno cuyo uso sea universal y eficaz como el opio. La administración médica del opio y sus derivados se ha moderado, debido a su toxicidad y a que causa alteraciones psicosexuales, desajustes mentales y por su capacidad para desarrollar toxicomanía; el conocimiento de dichas propiedades, indeseables, estimuló una intensa investigación, a fin de sintetizar morfínicos, tomando como base la estructura de la Morfina, carentes de efectos secundarios, lo -- cual no se ha logrado, sin embargo, en un período más reciente se encontraron, en el cerebro, sustancias similares, en actividad, a la Morfina, las cuales han sido denominadas Encefalinas o Endomorfinas.

Por otro lado, es evidente, por datos experimentales, que la estructura del receptor opiáceo no está, químicamente, bien definida, -- aunque es probable que estudiando la estructura y propiedades de las Endomorfinas se pueda establecer la composición del receptor morfínic-- co.

Es posible que conociendo el tipo de interacción morfínico-receptor, a nivel molecular, y las alteraciones, bioquímicas y estructurales, que experimentan los componentes neuronales con dicha interacción, se logre una mejor comprensión de los mecanismos y procesos que regulan la intensidad del dolor, el desarrollo de dependencia física y tolerancia, además de desajustes mentales como esquizofrenia, manía y diversas actividades psicosexuales. Una vez comprendidos estos procesos

se podría llegar a la síntesis de morfínicos, más potentes que los actualmente usados, carentes de efectos indeseables, así como a un mejor tratamiento de los desajustes mentales en los cuales esten involucrados Endomorfinas y morfínicos exógenos; por lo que el campo de la Farmacología Molecular tendrá, en un futuro próximo, mayor auge que el actualmente desarrollado.