

FARMACOS OPIOIDES

- **Introducción**
- **Sistema opioide endógeno**
- **Caracterización molecular de los receptores opioides**
- **Receptores opioides periféricos**
- **Farmacología clínica de los opioides**
- **Líneas de futuro en la farmacología de los opioides**

INTRODUCCION

Los agonistas opioides continúan siendo hasta el momento los mejores analgésicos de los que disponemos. No presentan efecto techo para la antinocicepción, pero la aparición de efectos secundarios limita la administración de las dosis necesarias para obtener una analgesia completa. Los efectos analgésicos de los opioides son debidos a la activación del sistema opioide endógeno (SOE), el cual es el principal mecanismo inhibitorio que modula de forma fisiológica la transmisión nociceptiva en mamíferos. El SOE es un sistema neuroquímico compuesto por receptores (receptores opioides) y sustancias transmisoras (péptidos opioides endógenos), los cuales están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), y se encuentran en estrecha relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva. El SOE se encuentra también en localizaciones no-neurales como tejidos de reproducción, células cromafines y sistema inmune, en donde su acción fisiológica es escasamente conocida. El SOE es activado por estímulos nociceptivos y como consecuencia se produce una modulación inhibitoria de la información nociceptiva. Desde un punto de vista teórico existen diferentes métodos para activar el SOE y conseguir un efecto antinociceptivo. Estos métodos son: 1) estimular la liberación de péptidos opioides endógenos (POE) por ejemplo con estimulación eléctrica, placebo o acupuntura; 2) incrementar la concentración de POE a nivel de los receptores opioides (RO), mediante inhibidores de las encefalinasas o mediante implantes de células cromafines; 3) activar los RO con la administración de agonistas opioides. Hasta el momento, aunque todos estos métodos han demostrado su eficacia a nivel experimental, la activación de RO continúa siendo el más efectivo. Así cuando los opioides se administran para el tratamiento del dolor, se unen a los RO originando efectos antinociceptivos y otras acciones del SOE.

SISTEMA OPIOIDE ENDOGENO

La caracterización del SOE se ha realizado basándose en el examen de los efectos farmacológicos de los alcaloides opioides. Los múltiples efectos de la administración exógena de

opiáceos, sugieren que estos fármacos interactúan a múltiples niveles. Los lugares de unión para los opioides se describieron por vez primera en el SNC de mamíferos en 1973, y dos años más tarde se identificaron los ligandos endógenos para estos receptores (POE).

Inicialmente se identificaron tres familias de POE genéticamente independientes: encefalinas, endorfinas y dinorfinas (Tabla 1). Incluyen unos 20 péptidos con actividad opioide, originados a partir de moléculas precursoras inactivas (propio-melanocortina, pro-encefalina y pro-dinorfina). Las similitudes en la organización de sus genes sugieren un antecesor común.

Tabla 1. Sistema opioide endógeno

Familia	Encefalinas	Endorfinas	Dinorfinas	Endomorfinas	Orfaninas FQ
Precursor	Pro-encefalina A	Propiomelanocortina	Pro-dinorfina	Desconocido	Prepro-orfanina FQ
Transmisores	Met-encefalina Leu-encefalina	β -endorfina	Dinorfina A Dinorfina B	Endomorfinas 1 Endomorfinas 2	Nociceptina / OFQ
Receptores	δ , μ	μ , δ	κ , μ	μ , κ	ROL-1
Localización	Supraespinal / espinal / periferia	Supraespinal / periferia	Espinal / supraespinal	Espinal / supraespinal	Supraespinal / espinal
Efectos	Analgesia Depresión respiratoria	Analgesia Regulación hormonal	Analgesia / Disforia Diuresis	Analgesia Depresión cardiovascular	Hiperalgnesia Analgesia espinal Diuresis

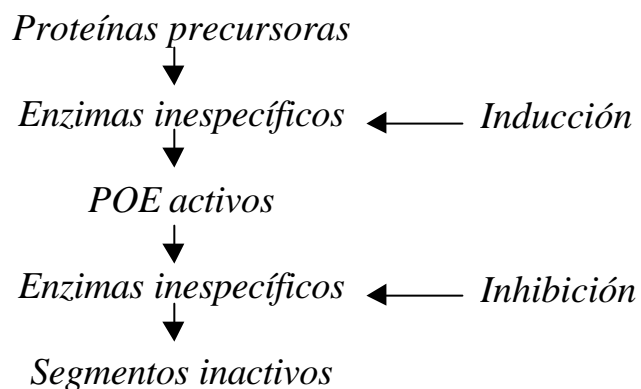
Recientemente se ha aislado en el cerebro humano una nueva familia de POE, denominadas *endomorfinas* (1 y 2) que presentan una gran afinidad y selectividad por RO μ . Sin embargo la función fisiológica de estos péptidos y su posible relevancia clínica no ha podido ser establecida hasta el momento.

El proceso por el cual las moléculas precursoras forman los péptidos activos no es igual en todos los tejidos, de tal forma que un mismo precursor puede originar diferentes productos en función del tejido y de la señal recibida. Por otra parte las *peptidasas*, enzimas que degradan a los POE, no son específicas. Además tanto la síntesis de POE como su liberación dependen probablemente de la actividad neuronal. Actualmente la inducción o activación de las enzimas que favorecen la formación de POE es una de las líneas de investigación para obtener efectos antinociceptivos (Tabla 2).

En el sistema nervioso los POE son liberados de forma tónica o tras estímulos que producen despolarización, uniéndose a continuación a RO localizados cerca del lugar de liberación (encefalinas, dinorfinas) o en localizaciones más lejanas (β -endorfinas); a continuación son rápidamente inactivados a nivel extracelular por las peptidasas, que transforman los péptidos activos en fragmentos inactivos. Estas enzimas que degradan a los POE son actualmente objeto de investigación, ya que se asume que

los inhibidores de estas peptidasas pueden incrementar los niveles extracelulares de los péptidos activos a nivel de los RO produciendo analgesia. Sin embargo hasta el momento no se han podido identificar peptidasas específicas. Las enzimas más específicas son las que participan en la activación de las encefalinas, sobre todo la *endopeptidasa neutral* y la *aminopeptidasa N*. Las sustancias que inhiben a una o a ambas de estas enzimas, han demostrado actividad tras su administración oral. Estos fármacos pueden presentar ciertas ventajas con respecto a los opioides, entre ellas la de producir analgesia con un menor grado de tolerancia. Actualmente se están desarrollando estudios en humanos para un posible uso en un futuro cercano.

Tabla 2. “Turnover” de los péptidos opioides endógenos



CARACTERIZACION MOLECULAR DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

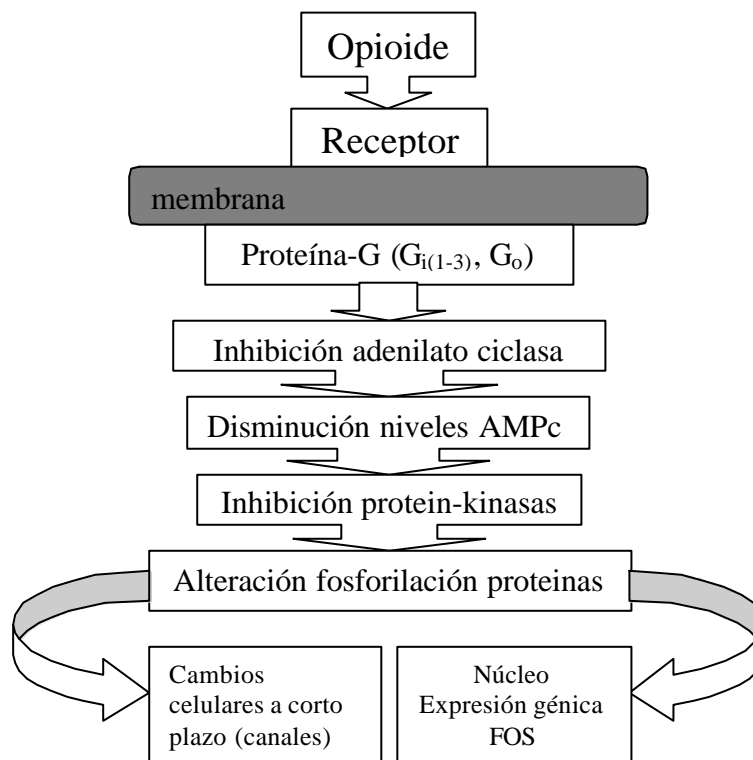
Los efectos antinociceptivos de los opioides están mediados por la unión a proteínas específicas de membrana (RO), localizadas a nivel supraespinal, espinal y periférico. Se han clonado tres tipos de RO: μ , δ y κ . La “International Union of Pharmacology” los designa como (OP)-1 (δ), (OP)-2 (κ) y (OP)-3 (μ). Recientemente se ha podido clonar un nuevo receptor opioide (RO-Like 1, ROL-1), muy similar en su estructura al receptor κ , con la peculiaridad de que a él no se unen los opioides convencionales. Para este receptor se han aislado ligandos endógenos similares a la dinorfina -A, son la nociceptina (NOC) y la orfanina fluoroquinolona (OFQ). El sistema ORL-1/OFQ se ha relacionado con la aparición de hiperalgesia y efectos anti-opioides a nivel supraespinal, aunque a nivel espinal produce analgesia en ratas (Tabla 1).

Los receptores opioides (μ , δ y κ) se diferencian entre sí por su configuración, distribución anatómica y afinidad a los opioides. Pero todos ellos producen antinocicepción al ser activados por agonistas opioides, aunque parece que pueden modular distintos tipos de dolor. Tanto los POE como los fármacos opioides producen sus efectos fisiológicos (POE) y farmacológicos (opioides) uniéndose al mismo tipo de RO. Salvo algunos de los nuevos opioides sintéticos, la mayoría de ligandos

(endógenos y exógenos) muestran una relativa ausencia de especificidad por los diferentes tipos de RO.

Las características moleculares de los RO han sido determinadas mediante la clonación de genes y secuenciando su DNA. Así se ha podido corroborar la existencia de receptores μ , δ y κ , estando en investigación la existencia de subtipos de RO. Como se muestra en la figura 1 la mayoría de RO actúan a través de la proteína G de membrana, inhibiendo la adenilato ciclasa. Esto produce una disminución en los niveles intracelulares de segundos mensajeros (por ejemplo AMPc) y altera la fosforilación de proteínas intracelulares y como consecuencia se producen respuestas celulares a corto plazo (modificando la permeabilidad de los canales iónicos de membrana, sobre todo para K^+ y Ca^{++} , disminuyendo la excitabilidad neuronal); y a nivel del núcleo se producen cambios en la expresión de genes (aumentando o disminuyendo). Estas modificaciones en la expresión de genes pueden contribuir a explicar los fenómenos de tolerancia y dependencia, que ocurren tanto con opioides como otras sustancias de abuso.

Figura 1. Efectos intracelulares de la activación de receptores opioides.



RECEPTORES OPIOIDES PERIFERICOS

La caracterización molecular de los RO ha permitido el estudio de su distribución anatómica exacta. La distribución de los RO en el tejido nervioso muestra que estos se sitúan en las capas más superficiales de asta posterior de la médula espinal y a nivel cerebral, siendo su concentración mayor a

nivel de las estructuras límbicas, núcleos del tálamo y áreas de control de funciones viscerales. Inicialmente se creía que la expresión de los genes que codificaban RO sólo ocurría a nivel del SNC, pero actualmente existen evidencias que demuestran su expresión a nivel periférico: ganglios de la raíz dorsal, células endocrinas y en el sistema inmune; por tanto se han demostrado RO a nivel pre, post y extrasináptico. En el SNP se han encontrado RO en fibras nerviosas sensoriales y simpáticas de piel y articulaciones, en los plexos submucosos del intestino, vejiga urinaria y en los conductos deferentes. A nivel gastrointestinal los RO se expresan en condiciones normales (RO constitutivos), pero en otras estructuras como en piel y articulaciones, sólo se expresan después de una lesión tisular y en presencia de cambios inflamatorios.

Continúa existiendo una gran controversia sobre la presencia o no de RO a nivel periférico en condiciones fisiológicas. Los mediadores inflamatorios liberados durante la lesión tisular y la inflamación alteran la excitabilidad de los nervios periféricos. Numerosos mediadores químicos activan o sensibilizan las terminaciones sensoriales periféricas siendo los causantes de la producción de dolor e hiperalgesia; por otra parte el incremento en la excitabilidad de las terminaciones periféricas induce cambios bioquímicos y morfológicos en el asta posterior de la medula espinal, facilitando la transmisión nociceptiva y la hiperexcitabilidad en el SNC. Otros mediadores liberados durante el proceso inflamatorio disminuyen la excitabilidad nerviosa y la liberación de neuropéptidos excitatorios, produciendo una modulación inhibitoria. Investigaciones recientes sugieren que el SOE tiene un papel importante en la modulación inhibitoria durante la inflamación periférica, tanto modulando la transmisión sensorial como la extravasación de sustancias. Los POE son sintetizados por células inmunes que están presentes en los tejidos inflamados y liberados localmente por el factor liberador de corticotrofinas. Posteriormente los opioides endógenos (β -endorfinas, encefalinas) podrían unirse a los RO que se expresan en las fibras sensoriales y simpáticas, y en las células inmunes, disminuyendo la excitabilidad nerviosa y modulando probablemente la liberación de mediadores inflamatorios. Hasta el momento no está totalmente establecido si los RO periféricos son “sensibilizados” y si aumenta su expresión desde un nivel basal (“*upregulated*”), o bien si se expresan “*de novo*” en respuesta a la lesión e inflamación.

Los efectos antinociceptivos periféricos de los opioides no se observan en tejidos normales, pero aparecen en las fases precoces de la inflamación. En esta etapa la rotura del perineuro favorecida por la respuesta inflamatoria local puede facilitar la llegada de los agonistas a los RO; además, la acidosis local puede potenciar la interacción entre los receptores μ y las proteínas G de membrana, incrementando la eficacia de los opioides para inhibir la adenilato-ciclasa. En consecuencia, se produce una disminución en la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias. En las etapas tardías de la inflamación se produce un incremento en el transporte axonal de RO expresados en las terminales sensoriales. Sin embargo, los niveles del mRNA que codifica los RO μ en los ganglios de la raíz dorsal, no están aumentados, lo que sugiere cambios post-transcripcionales en la expresión de las proteínas del receptor.

Diversos estudios realizados en animales han demostrado una potencia incrementada de los opioides durante la inflamación aguda y crónica, siendo este efecto mediado por RO periféricos. Los tres tipos de RO (μ , δ y κ) parecen ser activos en tejidos inflamados, pero el tipo de estímulo que produce la inflamación parece influenciar el tipo de RO implicado en la respuesta antinociceptiva.

Las implicaciones terapéuticas de la expresión de RO periféricos podrían ser la producción de un efecto analgésico opioide local sin la aparición de efectos secundarios centrales. Para evaluar este posible efecto se han utilizado dos tipos de estudios: la aplicación local (periférica) de opioides clásicos, y la administración sistémica de opioides que no cruzan la barrera hemato-encefálica (por ejemplo los cuaternarios) y que por tanto permanecen en la circulación periférica. Sin embargo ambos métodos tienen inconvenientes, sobre todo el efecto analgésico escaso de los opioides periféricos cuando se compara con sus efectos centrales, y la potenciación de los efectos secundarios periféricos, como la constipación, los cuales hace desaconsejable la administración sistémica de opioides periféricos.

FARMACOLOGIA CLINICA DE LOS OPIOIDES

El término “opioide” se aplica de forma genérica para designar un grupo de sustancias naturales y de sus derivados semisintéticos y sintéticos, que producen analgesia al unirse a RO; siendo la mayoría de los utilizados en clínica agonistas μ . Los POE y los fármacos opioides producen analgesia al unirse a los mismos receptores; sin embargo esta unión es diferente en función de si se trata de opioides alcaloides (morfina), no alcaloides (fentanilo) o péptidos (POE y análogos), si bien su trascendencia clínica se desconoce. En la clínica habitualmente se utilizan los analgésicos opioides, los cuales se pueden clasificar utilizando diferentes criterios: 1) **origen**: naturales, sintéticos, semi-sintéticos; 2) **estructura química**: fenantrenos, fenilpiperidinas, benzomorfanos, morfínanos; 3) **intensidad de dolor que pueden suprimir**: débiles, potentes; **tipo de interacción con el receptor** (Tabla 3): **afinidad** por los receptores (μ , δ y κ), y **eficacia** (agonistas, antagonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas) y; 5) **duración de acción**: corta, ultracorta, retardada. La afinidad de los opioides por los receptores es relativa, de tal forma que un opioide puede desplazar a otro del receptor al que se ha unido. Los agonistas-antagonistas y los agonistas parciales muestran un “efecto techo” para la analgesia que limita su uso; sin embargo producen menos depresión respiratoria y dependencia. Además los agonistas-antagonistas pueden provocar un síndrome de abstinencia cuando se administran a pacientes que han recibido agonistas puros.

Tabla 3. Analgésicos opioides: clasificación en función de afinidad y eficacia

Analgésicos opioides	m	d	k
Agonistas			
• Potentes	Morfina Sufentanilo	Morfina -	Morfina -
• Débiles	Codeína Tramadol	Codeína -	Codeína -
Antagonistas	Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrexona
Agonistas parciales	Buprenorfina	-	-
Agonistas/antagonistas	Pentazocina	-	Pentazocina

Los opioides poseen múltiples efectos farmacológicos, además del analgésico, probablemente a causa de la amplia distribución de los RO en el organismo. Entre estos efectos están: somnolencia, depresión respiratoria, miosis, emesis, retención urinaria, constipación, prurito, euforia; además tras su administración repetida puede aparecer tolerancia y dependencia. Dos características importantes de los opioides son por una parte que su respuesta farmacológica se modifica en función de la presencia de dolor, y en segundo lugar que los efectos analgésicos y no analgésicos ocurren de forma simultánea. Esto tiene trascendencia clínica, ya que los efectos secundarios como depresión respiratoria, dependencia o tolerancia, son infrecuentes o aparecen de forma tardía en presencia de dolor. Por otra parte, como la analgesia de los opioides es dosis-dependiente y la respuesta a los agonistas no tiene efecto techo, la aparición de efectos indeseables es el factor que limita el incremento de la dosis. Recientemente se han introducido agonistas opioides cuaternarios (que no atraviesan la barrera hemato-encefálica) con el objetivo de disminuir los efectos indeseables producidos por el efecto central de los opioides.

Los analgésicos opioides poseen un índice terapéutico relativamente pequeño por lo que para obtener un ligero incremento en la analgesia se puede producir con cierta facilidad la aparición de depresión respiratoria. Además la administración simultánea de otros depresores del SNC favorece la aparición de sedación, depresión respiratoria, hipotensión y constipación.

Las propiedades farmacocinéticas de los opioides determinan su absorción, distribución, biotransformación y eliminación. Estas características pueden variar de forma significativa entre diferentes individuos, en función de diversos factores: edad, características génicas, presencia de enfermedades y administración simultánea de otros fármacos.

Las diferentes vías de administración de opioides se muestran en la Tabla 4. Como normal general la vía y modo de administración ha de ser la menos invasiva y segura. La administración oral (morfina, codeína) tiene un inicio lento y una eficacia disminuida (50 % a 80 %) a causa del metabolismo en el “primer paso” hepático. La vía rectal (morfina, oxicodona) se caracteriza por una absorción tardía e irregular, pero que evita en parte el metabolismo hepático. La absorción sublingual (buprenorfina) es efectiva con fármacos lipofílicos, mientras que el fentanilo oral transmucoso se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad del 50 %; sin embargo los opioides intranasales (sufentanilo, butorfanol) parecen ser equipotentes con respecto a su administración parenteral. La vía inhalatoria (fentanilo) posee un rápido inicio y eliminación pulmonar, pero su biodisponibilidad es baja (10 % a 20 %); la duración de acción se puede incrementar con la encapsulación. La administración de fentanilo transdérmico permite una liberación controlada y regular, minimizando los efectos de la temperatura de la piel y del flujo sanguíneo. La concentración máxima se alcanza a las 12 – 14 horas; y la vida media de eliminación es de 14 a 25 horas. Este sistema es útil en el tratamiento del dolor crónico, siendo su uso controvertido para el dolor agudo postoperatorio.

Tabla 4. Vías de administración de los analgésicos opioides

Vía administración	Fármaco	Limitaciones
Oral	Morfina	Emesis
Rectal	Morfina Metadona	Biodisponibilidad
Sublingual	Buprenorfina	Biodisponibilidad
Transmucosa oral	Fentanilo	Biodisponibilidad
Inhalatoria	Morfina Fentanilo	Resultados variables
Transdérmica	Fentanilo	Inicio, dosificación
Iontoforesis	Morfina Sufentanilo	Experimental
Subcutánea	Morfina	Irregular
Intramuscular	Morfina Meperidina	Dolorosa
Intravenosa	Morfina Meperidina	Coste elevado (bombas)
Epidural	Morfina	Inicio, coste, efectos secundarios
Subaracnoidea	Fentanilo Morfina	Efectos secundarios
Intra-cerebro-ventricular	Morfina Fentanilo	Depresión respiratoria
Intra-articular	Morfina Fentanilo	Efecto controvertido

La utilización de vías parenterales (intravenosa, intramuscular, subcutánea) son las más adecuadas cuando se desea un rápido inicio de acción o cuando se precisan dosis elevadas. En cuanto al método de administración se pueden realizar en bolos repetidos y/o en perfusión continua, no recomendándose la administración a demanda. La vía espinal (epidural, subaracnoidea) actualmente se

utiliza de forma habitual tanto en el tratamiento del dolor agudo como crónico; con estas vías los opioides lipofílicos tienen una rápida latencia, una duración corta y alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas por vía intravenosa. Por el contrario, morfina y otros opioides hidrofílicos tienen un inicio de acción lento y una duración prolongada. Con ambos tipos de opioides la incidencia de depresión respiratoria es similar. Con respecto a la administración intra-articular y peritroncular los efectos analgésicos son controvertidos, ya que sólo aparecen en presencia de inflamación y además parecen ser de escasa magnitud.

El objetivo en el tratamiento del dolor es mantener unos niveles plasmáticos terapéuticos que permitan una analgesia continua. Para ello lo más adecuado son las pautas fijas con dosis de rescate añadidas, y también la analgesia controlada por el paciente (PCA) realizada por diferentes vías (oral, subcutánea, intravenosa, epidural).

LINEAS DE FUTURO EN LA FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

Los opioides continúan siendo los analgésicos más efectivos de los que disponemos, pero la aparición de efectos indeseables limita su uso. Los avances más importantes en la farmacología de los opioides están en relación con los inhibidores de la encefalinasas, la introducción de opioides metabolizados por esterases (remifentanilo), nuevas formulaciones y sistemas de liberación (encapsulados, parches, etc), y modos de administración (PCA). La investigación de nuevos opioides se centra en: 1) fármacos específicos para un tipo de receptor o sub-receptor (μ_1 , μ_2); 2) la trascendencia terapéutica de la expresión de nuevos receptores en ciertas situaciones como la inflamación; 3) nuevas estrategias para incrementar los POE en ciertos lugares claves para la analgesia (implantes de células cromafines en la médula espinal); 4) la caracterización de otros sistemas endógenos "opioid-like". Es de esperar que un mejor conocimiento de los mecanismos endógenos que modulan la nocicepción en humanos, permitan la introducción de nuevas estrategias terapéuticas y una mejoría en la farmacología de los opioides.

BIBLIOGRAFIA

- Puig MM, Montes A. Opioids: from receptors to clinical application. *Current Review of Pain* 1998; 2(4):234-41.
- Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76:182-91.