

Farmacología de los opioides

D. Fletcher

Los opioides se emplean como analgésicos en el dolor agudo y crónico. Su acción está mediada por una interacción con cuatro receptores específicos. La biología molecular, la fisiología de la nocicepción y la genética han permitido avanzar en la comprensión de la interacción opioides-sistema nervioso central y periférico y precisar el impacto del polimorfismo genético. La farmacología clásica permite clasificar los diferentes opioides según la naturaleza de su interacción con los receptores. Las nuevas moléculas opioides son escasas; la futura disponibilidad del tapentadol representa la primera innovación desde hace mucho tiempo. Sin embargo, se han desarrollado nuevas vías de administración, como las vías transmucosa, transcutánea pasiva y por iontoforesis. La acción común a todos los opioides sobre el sistema nervioso central expone a los pacientes a un efecto sedativo, un efecto depresor respiratorio, una acción psicoafectiva y una hiperalgesia. Los otros efectos secundarios incluyen náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, broncoconstricción y depresión de la tos. Los antagonistas de acción periférica ofrecen una acción preventiva sobre los efectos digestivos. El uso mucho más amplio de los opioides a largo plazo expone a un aumento de su empleo inadecuado. Los opioides constituyen una familia de analgésicos de referencia empleados tanto en la anestesia como en el tratamiento del dolor agudo y crónico.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Opioides; Anestesia; Dolor agudo; Dolor crónico; Farmacología

Plan

■ Reseña histórica	1
■ Estructura general de los opioides y clasificación	2
■ Mecanismos y sitios de acción de los opioides	2
Familia de los receptores opioides	2
Receptor opioide μ	3
Receptores opioides κ , δ y ORL1	3
Otros efectores de los opioides endógenos	4
Receptores oligómeros	4
Endomorfina	4
Polimorfismo genético y acción de los opioides	4
■ Mecanismos de la analgesia opioide	7
Afinidad, eficacia, actividad intrínseca	7
Mecanismos de acción celular	7
Analgesia periférica y sistema inmunitario	7
Desensibilización, internalización y secuestro de los receptores opioides	8
Receptores morfínicos periféricos	8
Control de la analgesia opioide a nivel medular y del tronco cerebral	8
■ Propiedades farmacodinámicas de los agonistas opioides	8
Acción sobre el sistema nervioso central	8
Acción respiratoria	10

Acción cardiovascular	11
Acción sobre el tubo digestivo	11
Acción sobre el ojo	11
Acción sobre el aparato urinario y las vías biliares	11
Acción sobre el feto	11
Opioides e inmunidad	11
■ Uso clínico	12
Reseña general	12
Agonistas opioides empleados para la anestesia	12
Agonistas opioides empleados para la analgesia	15
Antiopioide	19
■ Conclusión	20

■ Reseña histórica

Los efectos del opio probablemente se conocen desde hace más de 5.000 años antes de Cristo, época en la cual los sumerios cultivaban la adormidera para extraer de ella el opio con fines religiosos y medicinales. Habrá que esperar a 1817 para extraer el principio activo del opio, que se llamó morfina en referencia al dios del sueño, Morfeo. Algunos años más tarde se aisló la codeína del opio. En la segunda mitad del siglo XIX, se comenzó a emplear la morfina durante intervenciones quirúrgicas durante la guerra entre Francia y Prusia y

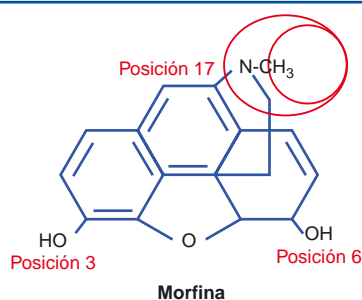
durante la guerra civil estadounidense. En 1901, el japonés Katawata inyectó morfina en el espacio subaracnoideo. Durante la primera mitad del siglo XX, han aparecido los diferentes opioides agonistas y agonistas-antagonistas sintéticos como la N-alil-norcodeína, la metadona o la N-alil-normorfina.

■ Estructura general de los opioides y clasificación

«Opioide» es el término empleado para definir cualquier sustancia endógena o sintética que produce efectos similares a la morfina y que se bloquea por un antagonista. El término «opiáceos», más antiguo, hace referencia a las sustancias morfínicas sintéticas que poseen una estructura no peptídica.

El opio contiene numerosos alcaloides naturales como la morfina, la codeína, la tebaína, la noscapina y la papaverina. Esta última es un relajante de las fibras musculares lisas, mientras que los otros poseen propiedades analgésicas de distinta importancia. La estructura de la morfina se determinó en 1902. Es un derivado fenantreno que posee dos anillos «planos» y dos anillos alifáticos que le otorgan una estructura en T. Algunas sustituciones sobre grupos hidroxilos o nitrogenados permiten constituir nuevas moléculas análogas a la morfina (Fig. 1).

Los opioides pueden clasificarse en función de su estructura química. Desde hace años, se han producido y estudiado numerosos compuestos semisintéticos (originados por modificación química de la morfina) y sintéticos. Así, se pueden clasificar a los opioides en sustancias naturales, semisintéticas y sintéticas (Cuadro I). Los opioides también pueden clasificarse en función de su acción farmacológica sobre los diferentes receptores: agonistas puros, agonistas débiles, agonistas parciales y agonistas-antagonistas, y de su actividad más o menos potente (Cuadro I).



Nombre del opioide	Radical y posición			Otras Modificaciones
	3	6	17	
Morfina	-OH	-OH	-CH ₃	-
Heroína	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₃	-
Hidromorfona	-OH	=O	-CH ₃	(a)
Codeína	-OCH ₃	-OH	-CH ₃	(a) (b)
Oxicodona	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(a) (b)
Nalbufina	-OH	-OH	-CH ₂	(a) (b)
Buprenorfina	-OH	-OCH ₃	-CH ₂	-
Naloxona	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂	(a) (b)
Naltrexona	-OH	=O	-CH ₂	(a) (b)

Ⓜ

Figura 1. Estructura de la morfina y de los opioides derivados de la morfina (según [1]). Los números 3, 6 y 17 se refieren a la posición del radical en la molécula de morfina tal y como lo indican. (a) Unión simple entre C7 y C8. (b) OH añadido en C14.

Cuadro I.

Clasificación de los diferentes opioides.

Origen del opioide	Propiedad	Actividad
<i>Naturales</i>	<i>Agonistas puros</i>	<i>Alta</i>
Morfina	Morfina	Morfina
Codeína	Fentanilo	Fentanilo
Tebaína	Hidromorfona	Hidromorfona
Noscapina		
<i>Semisintéticos</i>	<i>Agonistas parciales</i>	<i>Intermedia</i>
Heroína	Buprenorfina	Buprenorfina
Derivados de la tebaína		Nalbufina
Dihidromorfona		
<i>Sintéticos</i>	<i>Agonista-antagonistas</i>	<i>Débil</i>
Benzomorfanos	Pentazocina	Codeína
Fenilpiperidinas (fentanilo y derivados, petidina, meperidina)	Nalbufina	Dextropropoxifeno
Difenilpropilamina (metadona)		
	<i>Actividad mixta</i>	
	Petidina	
	Tramadol	
	Tapentadol	

Actividad mixta: un opioide con otro mecanismo de acción que explica su acción analgésica.

■ Mecanismos y sitios de acción de los opioides

Familia de los receptores opioides

La definición de los receptores opioides fue farmacológica hasta 1992, gracias al uso de ligandos de alta afinidad. Más tarde, cuatro equipos efectuaron, en el ratón o en la rata, la clonación de los receptores δ [2], κ [3] y μ [4]. La farmacología de los opioides está basada ahora en los datos de las clonaciones y de las estructuras moleculares obtenidas en relación con estos receptores opioides [5]. Los receptores opioides forman parte de la familia de los receptores acoplados a una proteína G. Todos ellos poseen una parte C-terminal intracelular y una N-terminal extracelular con siete dominios transmembrana (Fig. 2). La familia de los receptores opioides incluye cuatro miembros: μ (también llamado mu, MOP, MOR u OP_3), δ (también llamado delta, DOP, DOR u OP_1), κ (también llamado kappa, KOP, KOR u OP_2) y un cuarto receptor, el receptor de tipo opioide 1 (ORL1) (también llamado NOP, N/OFQ u OP_1) (Cuadro II). Estos receptores se activan mediante ligandos peptídicos endógenos. Se puede obtener una información actualizada sobre la farmacología de estos receptores en algunas páginas web (www.iuphar.org). Los cuatro receptores están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso

“ Punto fundamental

La biología molecular, la fisiología de la nocicepción y la genética han permitido profundizar la comprensión de la interacción opioides-sistema nervioso central y periférico y precisar el impacto del polimorfismo genético.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756671>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756671>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)