



# Farmacología de los opioides

H. Harkouk, F. Pares, K. Daoudi, D. Fletcher

*Los opioides se usan 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 convencional permite clasificar los diversos opioides según la naturaleza de su interacción con los receptores. Las nuevas moléculas opioides son raras. En cambio, se han desarrollado nuevas vías de administración, como la vía transmucosa sublingual, transcutánea pasiva y por iontoforesis. La acción común a todos los opioides sobre el sistema nervioso central expone a los pacientes a un efecto sedante, un efecto depresor respiratorio, una acción psicoafectiva y a 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. La prescripción mucho más amplia de los opioides a largo plazo expone a un aumento de su uso inadecuado. Los opioides siguen siendo una familia de analgésicos de referencia, tanto en anestesia como para el tratamiento del dolor agudo y crónico.*

© 2018 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** Opioides; Anestesia; Dolor agudo; Dolor crónico; Farmacología

## Plan

|   |    |
|---|----|
| ■ <b>Reseña histórica</b>   | 1  |
| ■ <b>Estructura general de los opioides y clasificación</b>               | 1  |
| ■ <b>Mecanismos y sitios de acción de los opioides</b>                    | 2  |
| Familia de los receptores opioides  | 2  |
| Receptor opioide $\mu$  | 2  |
| Receptor opioide $\kappa$ , $\delta$ y NOP                                | 3  |
| Otros efectores de los opioides endógenos                                 | 3  |
| Receptores oligómeros   | 3  |
| Endomorfinas  | 4  |
| Polimorfismo genético y acción de los opioides                            | 4  |
| ■ <b>Mecanismos de la analgesia opioide</b>                               | 7  |
| Afinidad, eficacia y actividad intrínseca                                 | 7  |
| Mecanismos de acción celular  | 7  |
| Analgésia periférica y sistema inmunitario                                | 7  |
| Desensibilización, internalización y secuestro de los receptores opioides | 8  |
| Receptores morfínicos periféricos   | 8  |
| Control de la analgesia opioide en la médula y el tronco cerebral         | 8  |
| ■ <b>Propiedades farmacodinámicas de los agonistas opioides</b>           | 9  |
| Acción sobre el sistema nervioso central                                  | 9  |
| Acción respiratoria   | 11 |
| Acción cardiovascular   | 11 |
| Acción en el tubo digestivo   | 12 |
| Acción en el ojo  | 12 |
| Acción en el aparato urinario y las vías biliares                         | 12 |
| Acción en el feto   | 12 |
| Opioides e inmunidad  | 12 |

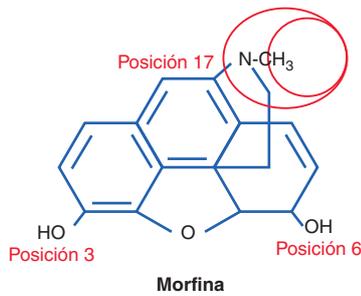
|  |    |
|--|----|
| ■ <b>Uso clínico</b>                         | 12 |
| Datos generales                              | 12 |
| Agonistas opioides utilizados en anestesia   | 12 |
| Agonistas opioides utilizados para analgesia | 15 |
| Antioioides                                  | 19 |
| ■ <b>Conclusión</b>                          | 20 |

## ■ Reseña histórica

Los efectos del opio probablemente se conocen desde hace más de 5.000 años antes de Cristo, época en la que los sumerios cultivaban la adormidera para extraer de ella el opio con fines religiosos y medicinales. Hubo 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 usar la morfina en 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 aparecieron los distintos 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 usado para definir cualquier sustancia endógena o sintética que produce efectos



Morfina

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

**Figura 1.** Estructura de la morfina y de los opioides derivados de la morfina.

similares a los de la morfina y que se bloquea con un antagonista. El término « opiáceos », más antiguo, hace referencia a las sustancias morfínicas sintéticas que tienen una estructura no peptídica.

El opio contiene numerosos alcaloides naturales como la morfina, la codeína, la tebaína, la noscapina y la papaaverina. 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 confieren 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 según 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 puede clasificar a los opioides en sustancias naturales, semisintéticas y sintéticas (Cuadro 1). Los opioides también pueden clasificarse en función de su acción farmacológica sobre los diversos receptores: agonistas puros, agonistas débiles, agonistas parciales y agonistas-antagonistas, y de su actividad más o menos potente (Cuadro 1).

## ■ Mecanismos y sitios de acción de los opioides

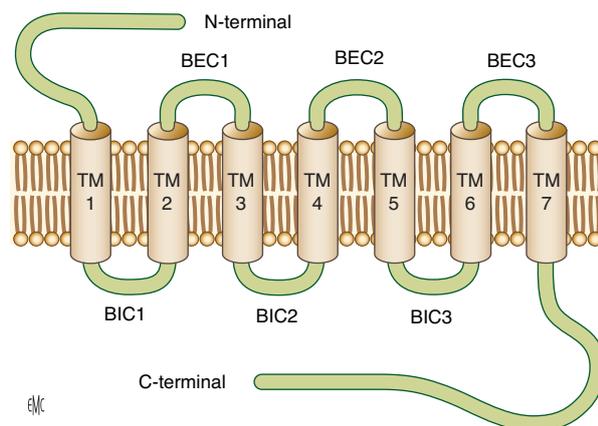
### Familia de los receptores opioides

La definición de los receptores opioides fue farmacológica hasta 1992, gracias al uso de ligandos de alta afinidad. Más tarde, cuatro equipos efectuaron en ratones o en ratas la clonación de los receptores δ [1], κ [2] y μ [3]. La farmacología de los opioides está basada ahora en los datos de clonación y de estructura molecular obtenidos en relación con estos receptores opioides [4]. 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 [M por morfina], MOR [receptor opioide mu]

**Cuadro 1.** Clasificación de los diferentes opioides.

| Origen del opioide   | Propiedad                          | Actividad         |
|--|------------------------------------|-------------------|
| <i>Naturales</i>   | <i>Agonistas puros</i>             | <i>Fuerte</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<sup>a</sup></i> |                   |
|  | Petidina                           |                   |
|  | Tramadol                           |                   |
|  | Tapentadol                         |                   |

<sup>a</sup> Actividad mixta: opioide que también tiene otro mecanismo de acción que explica su acción analgésica.



**Figura 2.** Estructura del receptor morfínico transmembrana; extremidades C y N terminales. BIC: bucle intracelular; BEC: bucle extracelular; TM: hélice.

u OP<sub>3</sub> [receptor opioide μ], δ (también llamado delta, DOP [D por conducto deferente] u OP<sub>1</sub>), κ (también llamado kappa, KOP [K por ketociclazocina], KOR u OP<sub>2</sub>) y un cuarto receptor ORL-1 (receptor similar a receptores opioides 1) (también llamado NOP [receptor opioide nociceptina], N/OFQ [nociceptina u orfanina FQ ligando del receptor ORL<sub>1</sub>] u OP<sub>1</sub>) (Cuadro 2). Estos receptores son activados por ligandos peptídicos endógenos. Se puede obtener una información actualizada sobre la farmacología de estos receptores en el sitio de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR). Los cuatro receptores están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico, así como en las células endocrinas e inmunitarias, lo que explica las acciones fisiológicas tan variadas.

### Receptor opioide μ

En animales, el receptor μ se identifica claramente como el receptor involucrado en el efecto analgésico de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8617018>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8617018>

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