www.medigraphic.org.mx

MORFINICOS, ANTIMORFINICOS, ENDOMORFINAS Y SUS RECEPTORES

*DR. CARLOS RODOLFO MORENO ALATORRE
*DR. FELIPE FIGUEROA GUERRA
**DR. SERGIO AYALA SANDOVAL

RESUMEN

Aunque el opio es conocido desde 4000 años antes de Jesucristo, los progresos más importantes al respecto se han hecho en los últimos años. Estos progresos están constituidos por la síntesis total de medicamentos morfinosímiles de gran poder analgésico y con menos efectos indeseables; el conocimiento estructural de la molécula de estas drogas que permitió explicar su conducta farmacológica (agonista y no agonista); el análisis del fenómeno denominado antagonismo competitivo, la existencia de moléculas estereoespecíficas a los analgésicos narcóticos en el organismo (receptor morfínico); la identificación de substancias endógenas con actitud agonista morfínica (encefalinas y endomorfinas) y, finalmente, la interacción de los morfínicos endógenos y exógenos con neurotransmisores del sistema nervioso.

Se revisan estos temas desde el punto de vista bibliográfico y con objeto de dejar bases científicas para el uso de drogas morfinosímiles en anestesiología.

SUMMARY

Although opium has been known since 4000 years before Christ, the most important advancements in its relation have been accomplished during the last few years. Such progress is made up by the total synthesis of morphinosimil drugs will a large analgesic power and less undesirable side effects. The structural knoledge of these drugs molecule which allowed to explain their pharmacological behavior (agonistic and non agonistic); the analysis of the phenomenon known as competitive antagonism, the existence of stereospecific molecules to narcotic analgesics in the organism ("morphinic receptor"); the identification of endogenous substances with a morphinic agonistic attitude (encephalines and endomorphines) and finally, the interaction of endogenous and exogenous morphinics with neurotransmitters of the nervous system.

All these matters are reviewed from the bibliographical stand point of view and with the purpose of setting scientific bases for the use of morphinosimil drugs in anaesthesiology.

INTRODUCCIÓN

AUNQUE el opio se conoce por sus características analgésicas desde 4000 años A. de J.,[1] la identificación química de los alcaloides del opio es reciente; Surtüner aisló la morfina en el año 1803;[1] el primer analgésico semisintético fue la dehidromorfina (heroína);[1] el clorhidrato de meperidina constituyó un gran progreso en la síntesis farmacológica, ya que fue el primer analgésico narcótico de síntesis total;[2] a partir de éste se lograron otros morfinosímiles de síntesis total, entre los que se pueden citar por su destacado papel en anestesiología, al lactato de pentazocina y al citrato de fentanyl.[3,4]

Por otra parte, la observación clínica logró identificar fenómenos farmacológicos entre los

*Médico anestesiólogo del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.
**Médico Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS. México, D.F.

que es conveniente mencionar el antagonismo.[5, 6] Existen drogas químicamente semejantes a los analgésicos narcóticos que son capaces de antagonizar los efectos morfínicos de un analgésico.[7] Martin ha clasificado a estos antimorfínicos como antagonistas-agonistas y antagonistas no agonistas o puros;[8] el prototipo del antagonista-agonista en nuestro medio es el lactado de pentazocina;[9, 10] y el clorhidrato de naloxona es representativo de los no agonistas o puros.[11] Los antimorfínicos agonistas, aunque son capaces de revertir los efectos de otro morfinosímil, también poseen, por sí, características morfínicas o agonistas;[8] sin embargo, los antagonistas puros o no agonistas revierten los morfinosímiles y no tienen características morfínicas propias.[8]

Pronto se informó el uso clínico de los antimorfínicos en varias ramas de la medicina, pero respecto a la anestesiología humana, su aplicación fue sobresaliente (Foldes), ya que el anestesiólogo que se había iniciado en el uso de los analgésicos en procedimientos anestésicos mediante técnicas postuladas por De Castro, Mundeler y Viars (neuroleptoanalgésica y anestesia analgésicas), cuyo principal inconveniente fue la depresión respiratoria postoperatoria, no tenían otra posibilidad que la ventilación mecánica. De Castro usó regularmente el lactato de pentazocina como antagonista morfínico en sus procedimientos durante 14 años (anestesia analgésica secuencial), que al sintetizarse el clorhidrato de naloxona, fue substituido por éste.[12]

La neurobiología, por su parte, se dedicó a la investigación de aspectos relacionados con la identificación del receptor morfínico, su estructura química, su localización en el sistema

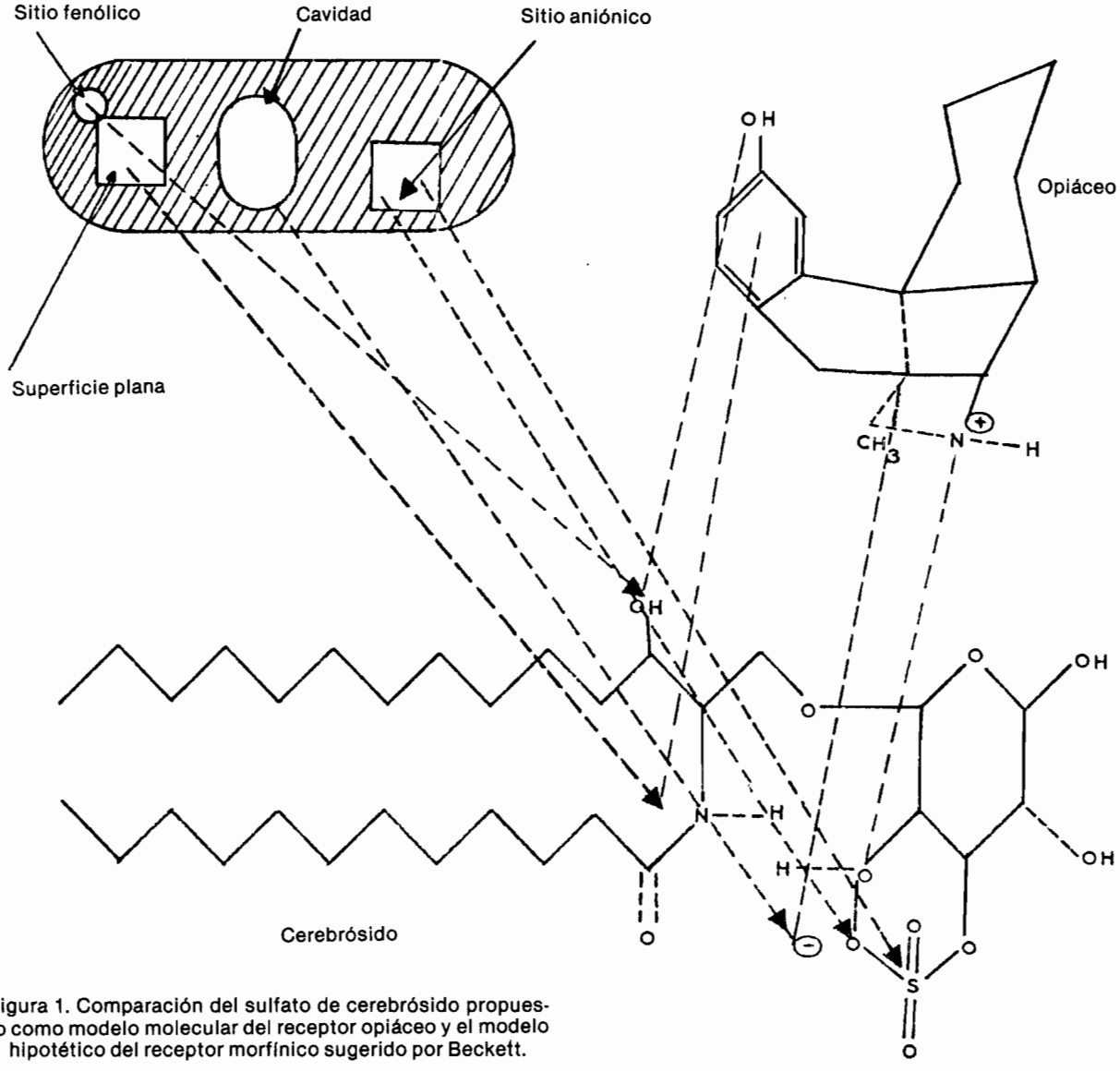

Figura 1. Comparación del sulfato de cerebrósido propuesto como modelo molecular del receptor opiáceo y el modelo hipotético del receptor morfínico sugerido por Beckett.

nervioso central e intestino, su densidad en diferentes órganos del sistema nervioso, las diferentes densidades en las edades del ser humano, su existencia en varias especies de la escala zoológica y su relación con los neurotransmisores.[13, 14, 15] Se lograron progresos importantes en este aspecto, como conocer que en cerebros de vacunos el sulfato de cerebrósido está relacionado de algún modo con el receptor morfínico y la identificación de tres lugares de interacción en dicho receptor: sitio aniónico, superficie plana y cavidad (figura 1). En otras palabras, se puede afirmar que estos tres sitios interactúan intensamente con la molécula de los morfínicos de origen exógeno y endógeno; el sitio aniónico recibe al radical N-alil que algunos morfínicos tienen, responsable del antagonismo competitivo; la superficie plana es ocupada por el anillo bencénico (algunos autores la consideran responsable de la farmacodependencia a morfínicos); la superficie plana tiene un sitio fenólico en donde es acogido el OH del anillo bencénico e influye también en la capacidad de la molécula para producir farmacodependencia; la cavidad que interactúa con el carbono asimétrico de los morfínicos, este carbón asimétrico puede ocupar dos situaciones estereoquímicas (levógira o dextrógira), cuando desplaza un haz de luz a la derecha (dextrógiro) se considera que a pesar de ser una molécula semejante a la morfina, carece de propiedades morfínicas y por ello se le denomina no agonista. Cuando este carbono desplaza un haz de luz a la izquierda (levógiro) imprime a la molécula propiedades morfínicas y por esta razón se le denomina agonista. Huguernard denomina a este carbono como analgesóforo, ya que una de las propiedades agonistas de los morfínicos es la analgesia.[16]

El paso lógico en el pensamiento científico era entonces obligado; si el organismo estaba preparado bioquímicamente (receptores morfínicos) para interaccionar con pequeñas cantidades de morfínicos, era necesario pensar que esas substancias debían producirse también desde siempre en la economía, a estas substancias se dedicó gran parte de la investigación científica; poco tiempo después, varios

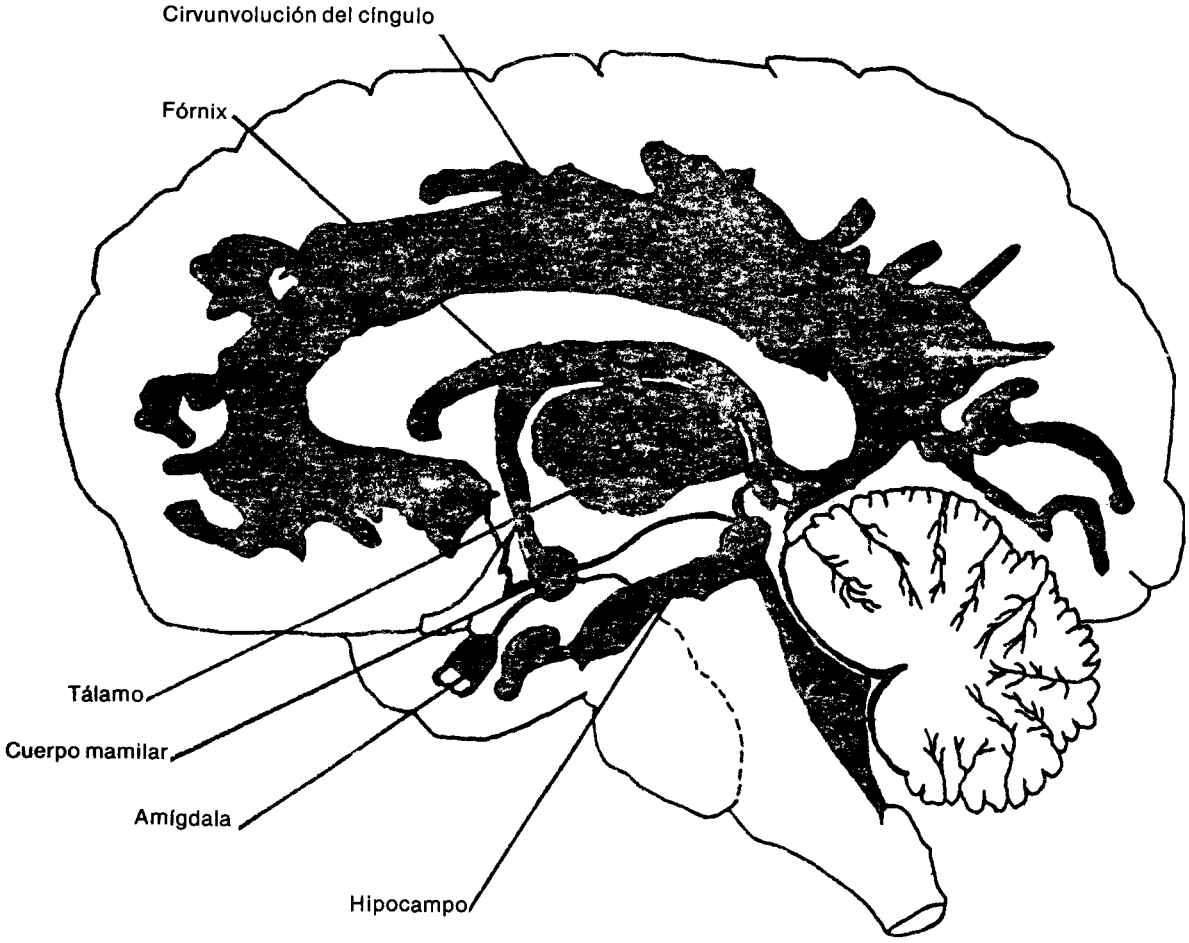

Figura 2. Regiones cerebrales que componen el sistema límbico, (de Smythies).

autores describieron algunos polipéptidos producidos en el sistema nervioso central e hipófisis, capaces de interactuar con los receptores morfínicos, a los que primariamente se les denominó encefalinas. Este hallazgo representó un gran progreso que dio fundamento científico a la acupuntura y revolucionó los conceptos tradicionales respecto a la función anímica denominada dolor, ya que al concepto de subjetividad lo transformó en la objetividad que representan las encefalinas.[19, 20]

Para comprender mejor la función de los morfínicos endógenos en la neurofisiología del ser humano es necesario revisar algunos conceptos básicos que explican en parte la conducta de un individuo. En 1937 W. Papers fue el primer autor que menciona que estructuras del sistema nervioso central se relacionan con las funciones anímicas del ser humano.[21] Al conjunto de estas estructuras las denominó sistema límbico (figura 2).

En la actualidad, mucho se ha discutido acerca de cuáles órganos nerviosos integran al "sistema límbico"; sin embargo, no existe acuerdo al respecto. Algunos autores excluyen del sistema límbico al hipotálamo; sin embargo, es un hecho que el hipotálamo y el lóbulo frontal interactúan intensamente con el sistema límbico.[21]

El individuo normal tiene un sistema límbico, hipotálamo y lóbulo frontal; pero no todas las personas normales tienen la misma conducta. El por qué de esta diferencia no podía ser explicado satisfactoriamente; tampoco se pudo explicar el substrato anatómico-funcional de las enfermedades mentales, ya que los individuos psicópatas, macroscópica y microscópicamente tienen sistemas nerviosos semejantes a los de los individuos normales. El conocimiento de la existencia de substancias endógenas en el sistema nervioso hizo pensar en la posibilidad de entender mejor al ser humano en su vida anímica y la patología de ésta.[22] A estas substancias se les llamó neurotransmisores y ahora se han identificado a más de treinta; mencionemos entre los sobresalientes a la acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina, ácido gamma amino-butírico, histamina y, entre los más recientes, las endomorfinas y la substancia P. Todos estos neurotransmisores son mediadores químicos de la sinapsis, e interactúan con receptores específicos que directa o indirectamente se relacionan con una enzima situada en la membrana celular postsináptica denominada adenilciclasa y que algunos autores la identifican como un tipo de receptor adrenérgico, el que es responsable de que el ATP citoplasmático se transforme en AMP cíclico considerado el segundo mensajero y responsable de la gran mayoría de las reacciones celulares.

Los neurotransmisores se sintetizan a nivel mitocondrial en el cuerpo neuronal presináptico, se almacenan de modo inactivo en pequeñas vesículas que los transportan a lo largo del axón (transporte que puede durar hasta treinta días); por el influjo de un estímulo nervioso en la membrana celular de la neurona presináptica este neurotransmisor es liberado a la sinapsis para ocupar sitios específicos en la membrana celular postsináptica, estos sitios están constituidos por moléculas estereoespecíficas a los neurotransmisores, también se llaman receptores.[24] Además de los neurotransmisores y la adenilciclasa, conviene mencionar a los prostaglandinas, que en el sistema nervioso cumplen la función de moduladores; estas substancias endógenas regulan la concentración o densidad de las endomorfinas, cuando la concentración de prostaglandinas es poca, se incrementa la producción de endomorfinas y viceversa. Debemos ahora señalar que una gran cantidad de endomorfinas produce un estado de hipersensibilidad en los receptores dopaminérgicos. Existen autores que refieren que los estados de esquizofrenia se deben a un déficit de prostaglandinas con su consecuente aumento de endomorfinas y la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos; el tratamiento de estos estados se efectuó mediante el bloqueo de receptores dopaminérgicos hipersensibles con neurolépticos (haloperidol); después se conoció la utilidad del clorhidrato de naloxona en estados catatónicos al antagonizar a las endomorfinas que en estos pacientes están en grandes concentraciones. El tratamiento etiológico deberá en lo futuro, conservar una cantidad normal de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central. El uso de inhibidores de las prostaglandinas (indometacina, ácido acetilsalicílico, etc.), permite aumentar las endomorfinas, explicando el efecto analgésico de estos fármacos. Usar inhibidores de las protaglandinas en pacientes con tendencia esquizoide, requiere un cuidado especial para no provocar estados psicópatas agudos. En una investigación recientemente comunicada, se asegura que las adenilciclasa es inhibida de manera indirecta por los morfínicos endógenos y exógenos. Cuando la adenilciclasa se encuentra en estas condiciones, la tasa de AMP ciclício disminuye en el espacio intracelular y como consecuencia se sintetiza más adenilciclasa (retroalimentación), la que es inactivada por los morfínicos, cerrando así un ciclo vicioso; ésta es la explicación científica del estado de farmacodependencia inducido por morfínicos. El clorhidrato de naloxona, igual que todos los antimor-

fínicos no agonistas o puros tiene la propiedad de activar a la adenilciclasa inhibida por los analgésicos narcóticos con su consecuente rápido aumento de AMP cíclico intracelular que clínicamente conocemos con el nombre de síndrome de abstinencia.[25] Es interesante enterarnos que los receptores de las monoaminas centrales (dopamina, noradrenalina, serotonina, etc.) son considerados como parte o la totalidad de la enzima denominada adenilciclasa, que, al ser ocupados por las monoaminas centrales, son estimulados y transforman el ATP en AMP ciclíco consumiendo energía intracelular. Si relacionamos lo anterior con el hecho de que los neurolépticos y especialmente el droperidol bloquean a los receptores de las aminas centrales, entendemos el por qué de su acción psicoléptica.

La neuroleptoanalgesia es un procedimiento anestésico que usa dos drogas que bloquean o inhiben a la adenilciclasa a nivel central y periférico, con su consecuencia clínica que algunos autores han calificado como protección neurovegetativa. Cuánta razón tienen De Castro y Viars al expresar que en el método denominado anestesia analgésica, el morfinosímil es suficiente para proporcionar protección neurovegetativa, ya que bloquea al mismo nivel que el droperidol (inhibición de la adenilciclasa) la reacción al *stress.*

Los estudios respecto a la existencia de morfínicos endógenos nos han enterado de la identificación de seis endomorfinas, dos de las cuales tienen un peso molecular bajo y cuatro con peso molecular alto (encefalinas y endomorfinas respectivamente).

Las estructuras primarias de las encefalinas y endomorfinas están relacionadas con la hormona hipofisaria beta-lipotrofina. Las dos encefalinas conocidas hasta ahora son: metionina-encefalina, compuesta por cinco aminoácidos (tirosina-glicina-fenilalanina-metionina) que corresponde a la fracción 61-65 beta-lipotrofina, con un peso molecular de 563. La leucina-encefalina, es un polipéptido compuesto por tirosina-glicina-glicina-fenilalanina, leucina, que corresponde a la fracción 61-64 beta-lipotrofina, con peso molecular de 555. Las cuatro endomorfinas conocidas actualmente son: alfa, beta, gamma y anodinina (llamada delta recientemente). La alfa se compone de 16 aminoácidos correspondientes a la fracción 61-76 de la beta lipotrofina, su peso molecular es de 1747; la beta endomorfina está compuesta por 31 aminoácidos y corresponde a la fracción 61-91 de la misma hormona hipofisaria, con peso molecular de 3439; la gamma endomorfina corresponde a la fracción 61-77 de la misma hormona con 17 aminoácidos y peso molecular de 1768; la anodinina es un polipéptido aún no bien conocido con peso molecular de 600.

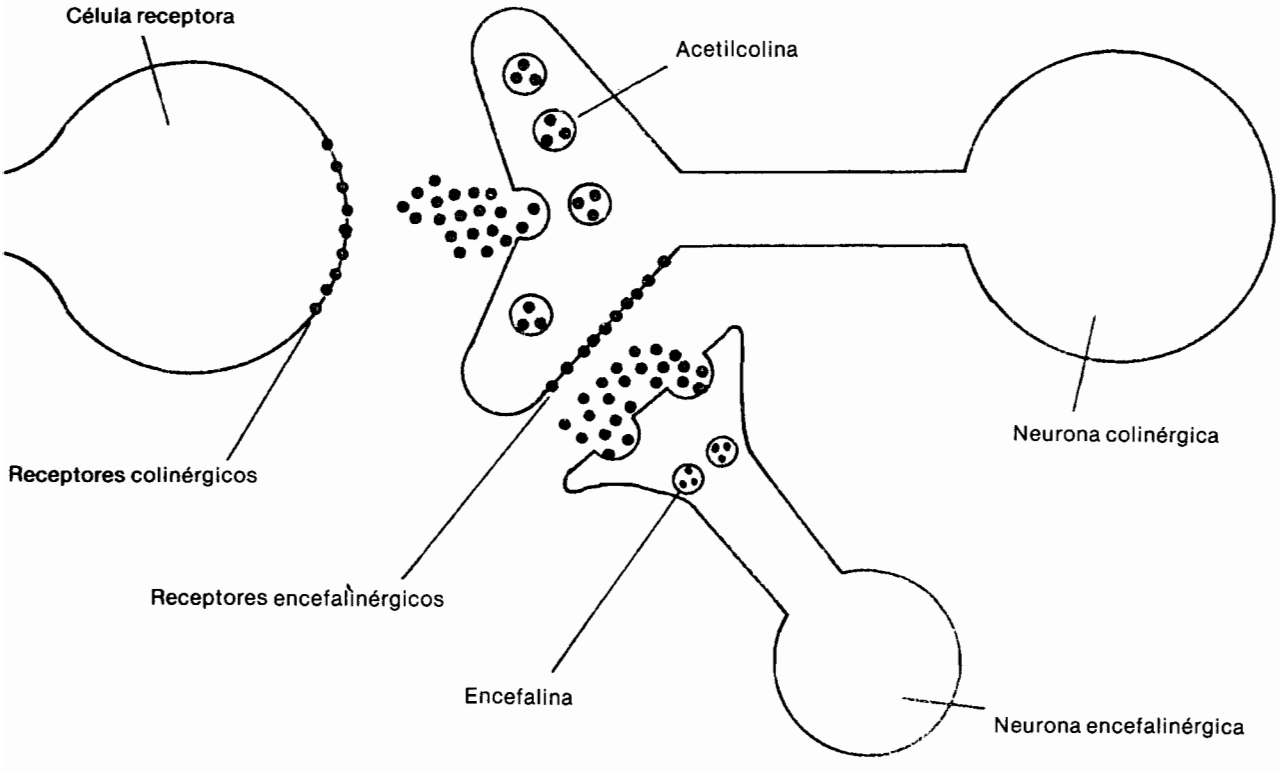

Figura 3.

Por otra parte, se ha observado que las encefalinas y las endomorfinas constituyen sistemas independientes, el sistema encefalinérgico consta de muchos grupos celulares, con axones cortos repartidos en el cordón espinal y tallo cerebral. El sistema beta endorfina se localiza principalmente en la pituitaria, se sintetiza en grupos celulares localizados en el hipotálamo, cuyos axones largos inervan al cerebro medio y algunas estructuras del sistema límbico.[22]

En estado basal, las células nerviosas tienen su membrana polarizada con electropositividad de predominio extracelular; cuando un impulso alcanza la terminación nerviosa y libera un neurotransmisor, la cantidad de neurotransmisor liberado es proporcional a la despolarización neta de la neurona, por tanto, a mayor despolarización, más neurotransmisor liberado. Cuando la acetilcolina (neurotransmisor excitatorio) se une a la célula receptora, facilita su despolarización mediante un cambio de la permeabilidad de la membrana que permite el paso de iones cargados positivamente al espacio intracelular; por otra parte, el ácido gamma-aminobutírico (neurotransmisor inhibitorio) confiere mayor resistencia a la despolarización mediante un incremento de iones cargados negativamente hacia el interior de la célula, fenómeno que conocemos como hiperpolarización. Al parecer, las encefalinas tienen una acción inhibitoria en el mecanismo que regula la cantidad y velocidad de liberación de los neurotransmisores, esto implica que la endomorfina regula, modula o altera la reacción al neurotransmisor fisiológico de las neuronas; esta inhibición es diferente a la del ácido gamma-aminobutírico, ya que no produce hiperpolarización de la membrana[23] (figura 3).

Uno de los más recientes neurotransmisores identificados es la substancia P, que es una cadena de once aminoácidos, existe en el cerebro, fibras sensoriales y nervios periféricos. Esta substancia se ha relacionado con la transmisión del dolor, es parecida en conducta a la acetilcolina, ya que puede considerarse un neurotransmisor excitatorio. Se ha demostrado que las endomorfinas y las drogas opioides son capaces de inhibir la liberación de substancia P (figura 4). Esta figura ejemplifica el mecanismo de acción de las endorfinas y opioides como analgésicos a la vez que la función anímica dolor.

Lo anterior quiere decir que existe neuronas encefalinérgicas capaces de liberar endomorfinas que al ocupar los receptores morfínicos de la neurona rica en substancia P, inhiben la liberación de este neurotransmisor excitatorio bloqueando así el estímulo doloroso (figura 4).[22]

Se sabe que la acupuntura estimula la liberación de endomorfinas porque el efecto tera-

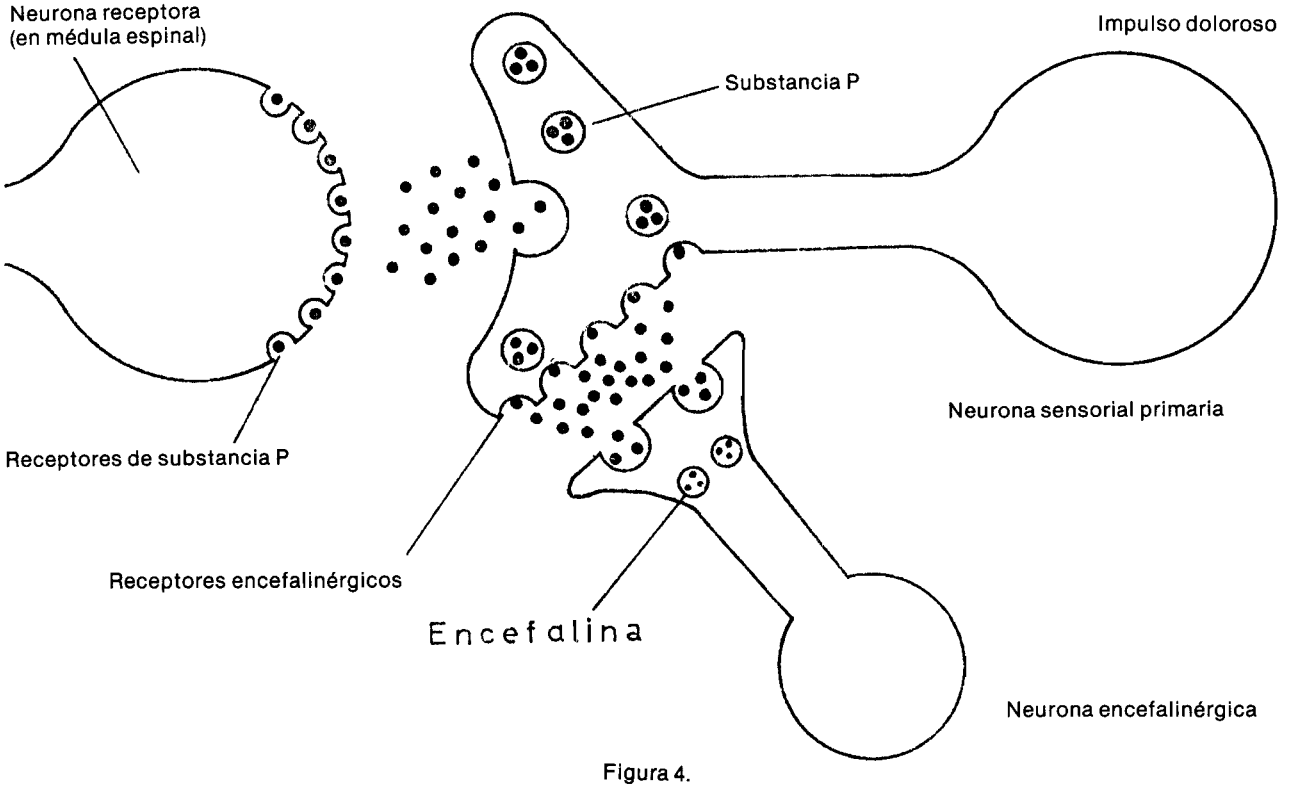

Figura 4.

péutico puede ser revertido con el uso de clorhidrato de naloxona (antagonista no agonista o puro).[26]

Mencionemos que los electrólitos son capaces de influir la conducta del receptor morfínico respecto a su afinidad con los morfínicos o los antimorfínicos. Entre los electrólitos destacan en este aspecto el sodio y el litio, de manera que se ha diseñado el concepto "índice de sodio", que se refiere a que cuando existen concentraciones grandes de sodio, el receptor tendrá afinidad con los agonistas y cuando el sodio se encuentra en concentraciones pequeñas, el receptor tendrá afinidad por drogas no agonistas (antimorfínicos puros).

Lo expresado tiene el objeto de fundamentar el racional uso de drogas morfinomiméticas en anestesiología.

REFERENCIAS

1. MATC, D.L.: *The history of opium and some of its preparations and alkaloides.* J.A.M.A. *64:*477, 1945.
2. EISLEB, O.; SCHAUMANN, G.: *Dolantin ein neuariges spasmolytikum and analgetikum (chemisches und pharmakolog's ches).* Deutsch. Med. Wchnschr. *65:*967, 1939.
3. JANSSEN, P.A.J.: *Classification chimique des analgesiques utilisées en anesthésie.* Ars. Med. *1:*57, 1970.
4. ARROYO, J.; NALDA, F.M.; EL BUSTO, I.T.: *Le blocage nociceptif par le fenfathiényl comparaison avec la pentazocine, la morphine et le fentanyl.* Anesthésie et Réanimation practique. *6:*165, 1976.
5. BECKETT, A.H.; CASY, A.F.: *Synthetic analgesies: stereo chemical considerations.* J. Pharm. Pharmacol. *6:*986, 1954.
6. FOLDES, F.F.: *The human pharmacology and clinical use of narcotic antagonists.* Med. Clin. N. Amer. *48:*421, 1964.
7. BECKETT, A.H.; CASY, A.F.; HARPER, N.L.: *Analgesics and their antagonists: some steric and chemical considerations. Parte III. The influence of basic group on the biological response.* J. Pharm. Pharmacol. *8:*874, 1956.
8. MARTIN, N.R.: *Opiod antagonists.* Pharmacol. Rev. *19:*463, 1967.
9. KUHN, M.D.; GREENBERG, I.; APPEL, B.J.: *Stimmules properties of narcotic antagonist pentazocine: Similarity to morphine and antagonism for naloxone.* The J. of Pharm. and Excp. Ther. *196:*121, 1976.
10. RIFAT, K.: *Pentazocine in secuential analgesie anaesthesia.* Brit. J. Anaesth. *44:*175, 1972.
11. LONGNECKER, D.E.: *Naloxone for antagonists of morphine induced respiratory depression.* Anaesth. and Analg. *52:* 447, 1972.
12. NALDA, F.M.A.; DE CASTRO, J.: *Los antimorfínicos y la anestesia analgésica secuencial.* Universidad de Salamanca. España, 1976. Pág. 18.
13. CHO, T.M.; CHO, J.S.; LOH, H.H.: *A model system for opiate-receptor interactions: Mechanism of opiate-cerebrosidde sulfate interaction.* Life Sci. *18:*231, 1976.
14. BARAN, A.; SHUSTER, L.; BAILEY, D.N.: *Opiate receptors in mice: Genetic Differences.* Life Sci. *17:*633, 1975.
15. CUATRECASAS, P.: *Membrane receptors.* Annu. Rev. Biochem. *43:*1969, 1974.
16. DE CASTRO, J.: *Nouveaux morphiniques, morphinoides, potentialisateurs et antidotes des morphiniques.* Ars Medici. *5:*37, 1975.
17. LOH, H.H.: *Receptores morfínicos.* Life Sciences. *14:*2231, %1974.
18. HUGUENARD, P.; JAQUENOUD, J.: *Anestesiología fundamental.* 2a. Serie, Masson et Cie, Editeers, París, 1966. Pág. 431.
19. KOSTERLITS, H.W.; HUGHES, J.: *Some thoughts on significance of enkephalin, the endogenous ligand.* Life. Sci. *17:*91, 1975.
20. SIMANTOU, R.; GOOGMAN, R.; APOSHIAM, D.; SHYDER, S.H.: *Phylogenetic distribution of morphine-lile "enkephalin".* Brain. Res. *111:*204, 1976.
21. ALVIN, K.; LARRY, L.C.: *Drugs and therapy. A Psychotherapist's Hand-Book of psychotropic drugs.* Little, Brown and Company. Boston, 1976. Pág. 65.
22. IVERSEN, L.L.: *The chemistry of the brain.* Scientific American. *241:*118, 1979.
23. PETRIDESÑ, P.; WEISS, L.; LOFFLER, G.; NIELAND, O.H.: *Diabetes mellitus theory and management.* Urban and Schwarzenders, Munich, 1977. Pág. 1.
24. LONGO, U.G.: *Neuropharmacology and Behavior.* Freeman. San Francisco, 1972. Pág. 37.
25. KLEE, W.A.; SHARMA, S.K.; VIRENBERG, M.: *Opiate receptors as regulators on adenylate cyclase.* Life Sci. *16:*1869, 1975.
26. MARTÍNEZ, Z.G.: *Aspectos moleculares de la interacción morfina-receptor de interés en anestesiología clínica.* Sin Editorial. México, 1979. Pág. 30.

Médico tomando el pulso a su paciente. Acuarela sobre papel de arroz. Wellcome Medical Museum, Londres.