www.medigraphic.org.mx

RECEPTORES OPIACEOS Y PEPTIDOS OPIOIDES PRIMERA PARTE

*DR. MARIO VILLAREJO DÍAZ

RESUMEN

Desde hace algunos años se sabe que los opiáceos evocan sus efectos en un limitado número de sitios del organismo. Este hecho sugería la presencia de receptores opiáceos específicos localizados en dichos sitios. La demostración directa de los receptores opiáceos en el sistema nervioso de los vertebrados fue finalmente comprobada en 1973.

Sin embargo, parecía improbable, que el organismo suministrara receptores para interactuar con opiáceos exógenos; lo más probable era que dichos receptores interactuaran con compuestos endógenos para llevar a cabo mecanismos cos. De esta manera, en la investigación de opiáceos, los años siguientes a 1973 se caracterizan por una intensa investigación para los ligandos endógenos de los receptores opiáceos. De hecho, en los primeros tres años seis ligandos endógenos de los receptores opiáceos, denominados genéricamente "endorfinas" fueron aislados de varios tejidos de mamíferos y posteriormente identificados.

Estos opiáceos endógenos parece que tienen una función importante en los mecanismos de regulación neuroendocrina, dependencia física, dolor, *stress* y trastornos mentales. En consecuencia, su descubrimiento tiene importancia no sólo en el campo de la investigación de opiáceos, sino también en lo que concierne a otras disciplinas tales como la endocrinología, psiquiatría y anestesiología.

Esta revisión incluye la literatura publicada hasta 1979. Sin embargo, la investigación en este campo ha sido literalmente explosiva, por lo que cubrir el tema en forma exhaustiva está más allá de lo que comprende una simple revisión. Este trabajo se concreta a unas cuantas áreas seleccionadas de interés actual.

SUMMARY

The presence of opiate receptors in the central nervous system of vertebrates was discovered in 1973. Since then, search for endogenous substances interacting with such receptor was iniciated, and in 1975 the identification of two pentapeptides with similar pharmacological properties as those produced by morphine was obtained.

The first peptide discovered received the name of methionine-enkephalin and the second leukine-enkephalin. Other peptides of larger molecular weight were identified later on, and ther received the name of endorphins (alpha, beta gamma and delta-endorphins). The term opioid peptide may be used generically when referring to these substances, wich show a spectrum of pharmacological activity similar to that of morphine.

Opiate receptors are widely distributed in the periaqueductal grey matter, medial thalamus, amygdala, posterior pituitary and gelationid substance of the spinal cord. Enkephalins are largely allocated in the brain and spinal cord, but have note been identified in the posterior pituitary.

*Profesor de Farmacología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.
Departamento de Anestesiología e Inhaloterapia del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS. México.

Beta-endorphins are also largely found in the central nervous system, but in contrast to enkephalins, there are present in larger concentrations in the posterior pituitary.

The possible physiologic roles of opiate receptors and opioid peptides include neuromodulator and endocrine regulation, function as a transmitter, pain perception and analgesia, mechanism of acupuncture analgesia, response to inhaled anesthetics, circulatory responses during hemorrhagic and endotoxic shock, control of emotional and behavioural disorders and development of tolerance and dependence to opiates.

The progress obtained in the research of opiates has allowed a new focus for these substances, not only in the pharmacological area, but also in other disciplines such as endocrinology, psychiatry and anesthesiology.

DESCUBRIMIENTO DE LOS RECEPTORES OPIACEOS

CON base en los estudios de relación estructura-actividad y estereoespecificidad de los analgésicos narcóticos, durante muchos años los farmacólogos sospecharon la existencia de receptores específicos en el sistema nervioso y en otros sitios para explicar los efectos de los opiáceos.[1, 2] Sin embargo, la existencia de ligandos endógenos (substancias que se unen a los receptores) para los receptores opiáceos no fue considerada por mucho tiempo.

Los primeros intentos para demostrar un receptor opiáceo por su capacidad de unión a los analgésicos narcóticos de manera estereoespecífica fueron formulados por Goldstein y su grupo en 1971,[3] quienes aportaron una base sólida para la caracterización subsiguiente de los receptores opiáceos. En 1971, Collier postulaba la existencia de un "factor neurohumoral endógeno" interactuando con el receptor opiáceo y comentaba que él no podía imaginar la existencia de receptores naturales interactuando con moléculas de droga que son extrañas al organismo.

Esta hipótesis recibió apoyo experimental cuando Akil y colaboradores, en 1972, encontraron que la estimulación eléctrica de ciertas áreas del cerebro, que se sabe, participan en los efectos analgésicos de los opiáceos, producía un estado analgésico semejante al que se obtiene con la administración de narcóticos. En forma sorprendente, la naloxona bloquea este estado analgésico evocado por la estimulación eléctrica. Puesto que las acciones de los antagonistas de los opiáceos dependen de la interferencia con los agonistas opiáceos por un sitio receptor común, exclusivamente por competencia, parecería razonable creer que el estado analgésico era evocado por un "opiáceo endógeno" liberado por la estimulación eléctrica.[5]

La prueba definitiva que reforzó la hipótesis de un "opiáceo endógeno" fue obtenida independientemente por tres laboratorios en 1973 al demostrarse la existencia de los receptores opiáceos en el sistema nervioso de los vertebrados. Todos los investigadores emplearon distntos narcóticos marcados con tritio, pero los resultados fueron muy semejantes.

Pert y Snyder utilizaron naloxona, un antagonista de los narcóticos, Simon y colaboradores usaron etorfina, uno de los narcóticos más potentes, y Terenius y colaboradores, utilizaron la dihidromorfina en sus experimentos.[6 a 8]

Aproximadamente al mismo tiempo, Kosterlitz y Hughes, en Aberdeen (Escocia) desarrollaron un modelo sencillo de bioensayo para el receptor opiáceo. Fuera del sistema nervioso central se conoce que existen dos tejidos que poseen receptores opiáceos. Uno de estos es el plexo mientérico del músculo longitudinal del íleo de cobayo y el segundo es el vaso deferente del ratón.[9 a 11]

Cuando se toman fragmentos de estos tejidos, se colocan en un baño, se adaptan a un transductor y se someten a estimulación eléctrica de 0.1 hertz, se producen una serie de contracciones que pueden ser graficadas. Si se agregan narcóticos a esta preparación se produce inhibición de las concentraciones evocadas eléctricamente. El antagonista de narcóticos, naloxona, cuando se adiciona al baño, antagoniza completamente la inhibición producida por los narcóticos.

Este sistema para bioensayo, ha facilitado el desarrollo de una extensa y amplia investigación en el campo de los opiáceos.

LOCALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES OPIACEOS

Utilizando técnicas de autorradiografía y métodos de ensayo para medir la unión de los analgésicos narcóticos marcados al receptor opiáceo, se han localizado las áreas del sistema nervioso que poseen receptores opiáceos. Los receptores opiáceos están presentes en todos los vertebrados, incluyendo el hombre. No se han encontrado receptores opiáceos en los invertebrados.

Los receptores opiáceos están distribuidos en áreas del sistema nervioso que están estrechamente relacionadas con la percepción del dolor, conducta emocional, control neuroendocrino y otras funciones que son alteradas con la administración de narcóticos.[12 a 16] La analgesia inducida por los analgésicos narcóticos es, en parte, mediada a nivel supraespinal y está relacionada con la alteración de la percepción al dolor. Sin embargo, se ha demostrado

experimentalmente que los opiáceos pueden producir analgesia a nivel de la médula espinal. De hecho, la primera estación de relevo de la información del dolor se integra a nivel de la substancia gelatinosa, en las capas I y II de la substancia gris en las astas dorsales de la médula espinal.

En este sitio se concentra una gran cantidad de receptores opiáceos y de neuronas ricas en encefalina.[17] En el tallo cerebral,[18] se han localizado receptores opiáceos en la substancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigémino, en donde participan en la percepción del dolor localizado en la cabeza, cara y miembros superiores. En el núcleo del haz solitario, núcleo comisural y núcleo ambiguo tienen que ver con los reflejos vagales, depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática e inhibición de la secreción gástrica. Los receptores localizados en el área postrema participan en el desarrollo de náusea y vómito. En el locus coeruleus y en el sistema límbico (amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo) es el área en la que, según parece, los narcóticos alteran el comportamiento emocional e inducen euforia. A nivel del diencéfalo[17, 18] los receptores opiáceos están localizados en el infundíbulo de la hipófisis, en donde los opiáceos inducen la secreción de la hormona antidiurética. La parte media y lateral del tálamo es otro sitio densamente poblado de receptores opiáceos, en donde se integra también la percepción del dolor. En telencéfalo[19, 20] se encuentra un alta concentración de receptores opiáceos en el núcleo caudado, putamen, globus pallidus y núcleo acumbens, sitios en los cuales se cree, que los narcóticos, generan el desarrollo de rigidez motora. Fuera del sistema nervioso, algunas especies poseen receptores opiáceos en el aparato gastrointestinal (como el íleo de cobayo) o en otros tejidos como el vas deferens del ratón.

La distribución de los receptores opiáceos en él sistema nervioso y las neuronas que contienen encefalina muestra un paralelismo estrecho, con algunas excepciones como el globus pallidus, núcleo interpeduncular y núcleo septolateralis, que tienen altas concentraciones de encefalina pero pocos receptores opiáceos.[21, 22] Por estudios histoquímicos y de fraccionamiento subcelular, se ha determinado que los receptores opiáceos se concentran en la fracción sinaptosómica (la fracción que contiene las membranas celulares) lo cual apoya su papel funcional como receptor.

BIOGÉNESIS DE LOS RECEPTORES OPIÁCEOS

A través de los estudios de crecimiento y desarrollo de los receptores opiáceos en el cerebro de rata, se ha determinado que los receptores opiáceos en el cerebro fetal pueden ser detectados después de la tercera semana de gestación.[23] El número de receptores aumenta con la edad, como lo demuestra el aumento en el número de sitios de unión para los narcóticos marcados y no depende de un cambio en el grado de afinidad para los receptores. El número de receptores opiáceos se duplica hasta 16 veces entre el nacimiento y la etapa adulta. La distribución regional de los receptores opiáceos en el cerebro en desarrollo y el cerebro adulto es semejante. Resultados similares se han observado por otros investigadores utilizando diferentes especies animales.[24, 25]

CLASIFICACIÓN DEL RECEPTOR OPIACEO

Los estudios de neurofisiología del perro espinal crónico y los ensayos paralelos en el sistema nervioso, vaso deferente de ratón e íleo de cobayo muestran que algunos derivados de los analgésicos narcóticos difieren de los agonistas narcóticos clásicos en su interacción con el receptor opiáceo.[26 a 28] No hay duda de que las encefalinas y beta endorfina interactúan con lo que puede llamarse el receptor opiáceo clásico, y varios estudios han confirmado la actividad de ligadura al receptor opiáceo de los péptidos opioides.[29 a 38] Sin embargo, son aparentes ciertas discrepancias en el orden de jerarquía de potencias, cuando se ensayan los péptidos opioides en varias pruebas de bioensayo y de unión al receptor opiáceo.[29 a 39] Kosterlitz y col. han afirmado que la falta de paralelismo en estos ensayos indica la existencia de más de un receptor opiáceo para los péptidos opioides. Por ejemplo, las encefalinas y los fragmentos de beta lipotropina son más potentes en el vas deferens del ratón que en el íleo de cobayo. En contraste, beta-endofrina es equipotente en los dos bioensayos.

En base a los resultados anteriores se ha propuesto que existen diferentes poblaciones de receptores opiáceos en el cerebro y en los tejidos periféricos. Los agonistas típidos de morfina son más potentes en el íleo de cobayo son igualmente antagonizados por naloxona en el íleo de cobayo y vas deferens del ratón. Estos receptores han sido designados como "Receptores μ", Las encefalinas y algunos análogos de encefalina son más potentes para interactuar en el vas deferens del ratón y no son antagonizados fácilmente con naloxona en esta preparación como en el íleo de cobayo. Estos receptores se han denominado "Receptores ς". Parece que el íleo de cobayo posee una mayor proporción de receptores, μ, mientras que el vas deferens del ratón contiene principalmente receptores ς. Las diferencias entre los agonistas son re-

lativas por supuesto, y no se han descrito todavía agonistas μ o ς realmente selectivos o, más importante aún, antagonistas selectivos.

El péptido opioide beta-endorfina es quizá el único que parece interactuar igualmente bien en todos los sistemas de bioensayo, y esto bien puede reflejar algún atributo especial para su carboxilo terminal, como lo sugirieron Smyth y col.[40]

En el momento presente la subclasificación de receptores opiáceos permanece provisional y no es una forma confiable de estimar las proporciones relativas de receptores μ y ς es el sistema nervioso central.

PEPTIDOS OPIOIDES: CONCEPTO

Los péptidos opioides son péptidos endógenos o sintéticos, con un espectro de actividad farmacológica similar a la morfina y a otros analgésicos narcóticos.

Los criterios actualmente aceptados por la selección y designación de péptido opioide se realiza mediante las siguientes bases. A) Si la substancia en estudio produce efectos farmacológicos similares a la morfina, los cuales son reversibles con el antagonista de narcóticos naloxona, en varios sistemas de bioensayo in vitro como: Ileo aislado de cobayo,[41] membrana nictitante del gato[42] vas deferens del ratón[43] y en la preparación de cultivo de tejido de neuroblastoma X glioma[44] y B) si el péptido compite en bajas concentraciones con los sitios de unión específicos (receptores) de los opiáceos.[45, 46]

El término péptido opioide puede utilizarse genéricamente para referirse a los compuestos endógenos que muestran actividad parecida a la morfina, por lo que los términos "encefalinas" o "endorfinas" debieran emplearse solamente cuando se trata de péptidos de cadena corta o larga respectivamente.

DESCUBRIMIENTO Y CLASIFICACIÓN DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES

Desde los trabajos de Goldstein en 1971, se iniciaron los estudios tendientes a identificar el compuesto endógeno que actuaba como agonista de los receptores opiáceos.

Terenius y Wahlstrom[47] en 1974, trabajando con extractos de cerebro y líquido cefalorraquídeo detectaron la presencia de una substancia (MLF; factor parecido a la morfina) que interactuaba con los receptores opiáceos.

Posteriormente, la extracción y purificación de homogenados de cerebro de varios animales (cobayo, cerdo, vaca, ratón, cabra, etc.) permitió probar estos compuestos endógenos en el modelo de bioensayo de íleo de cobayo, en donde se comprobó su actividad morfinomimética.

En 1975, Hughes y colaboradores[48] logran extraer e identificar en el cerebro de cobayo dos pentapéptidos con un peso molecular de 1000 daltons, a los que designan con el nombre de encefalinas, palabra que deriva del griego y que significa "en la cabeza". Uno de estos péptidos tiene la siguiente secuencia de aminoácidos, tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-metionina y se le designa como metionina-encefalina. El otro pentapéptido tiene los siguien- aminoácidos; tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-leucina y se le conoce como leucina-encefalina.

El mismo Hughes y colaboradores (1975), reconocen al péptido metionina-encefalina como parte de la secuencia de la hormona pituitaria Beta-lipotropina y varios investigadores enfocan sus estudios al posible carácter opioide de varios fragmentos de esta hormona. La Beta-lipotropina es un péptido grande formado por 91 aminoácidos (B-LPH-1-91), descubierto por Li, C.H. en 1964, quien también descubrió e identificó la hormona del crecimiento.

En la cadena de aminoácidos de la Beta-lipotropina, del aminoácido 61 al 65 corresponde a la secuencia de la metionina-encefalina. Por lo que era posible que todos los fragmentos de esta hormona que conservaran esta porción mostraran actividad opioide. De hecho, una potente actividad opioide fue detectada en el fragmento-C de la Beta-lipotropina, mejor conocida como Beta-endorfina (aminoácidos 61 al 91), identificada por Li et al., en 1976.[49] En el mismo año, Guillemin y colaboradores[50] logran extraer e identificar en la hipófisis e hipotálamo del cerdo otros compuestos con actividad morfinomimética a los que designan como alfa-endorfina (aminoácidos del 61 al 76) y gama-endorfina (aminoácidos del 61 al 77). Finalmente, en 1976, Bradbury y colaboradores[51] identificaron otro fragmento de la Beta-lipotropina con potente actividad opioide, al que designaron fragmento C'- de la Beta-lipotropina, también llamado Delta-endorfina (secuencia de aminoácidos 61 al 87).

El aislamiento e identificación de estos seis péptidos opioides fue el resultado de dos años de extensa investigación en el campo de los "opiáceos endógenos". No se descarta la existencia de otros péptidos con actividad opioide, pero en el momento presente, no han sido identificados. Los péptidos opioides pueden clasificarse de acuerdo con la longitud de la cadena de aminoácidos en dos grupos: péptidos de cadena corta (MET y LEU-encefalina) y péptidos de cadena larga (Alfa, Beta, Gamma y Delta-

Endorfina). El cuadro I muestra la clasificación y la secuencia de aminoácidos de los péptidos opioides y su relación con la beta-lipotropina.

CUADRO I. CLASIFICACION Y NOMENCLATURA DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES

Peptidos opioides de	Secuencia de aminoácidos de cadena corta
Metionina-encefalina	TIR-GLI-GLI-FEN-metionina
Leucina-Encefalina	TIR-GLI-GLI-FEN-leucina
Peptidos opioides de cadena larga	
Beta-Lipotropina	Beta-LPH 1-91
Beta-Melantropina	Beta-LPH 41-58
Alfa-Endorfina	Beta-LPH 61-76
Beta-Endorfina	Beta-LPH 61-91
Gamma-Endorfina	Beta-LPH 61-77
Delta-Endorfina	Beta-LPH 61-87

BIOGÉNESIS DE LOS PÉPTIDOS OPIOIDES

Los estudios de biosíntesis y de transporte axonal de péptidos y hormonas neurohipofisarias[52, 53] han demostrado que los péptidos opioides son derivados de la degradación biológica de mayores prohormonas biológicamente inactivas, que son formados mediante síntesis ribosómica dirigida por el RNA. Se ha detectado la liberación del péptido biológicamente activo de su precursor por enzimas intracelulares semejantes a la tripsina que actúan específicamente sobre residuos básicos pareados fraccionado la molécula del precursor. Los estudios más detallados sobre la síntesis de péptidos neuronales se han llevado a cabo con las neurohormonas ocitocina y vasopresina por Gainer y colaboradores.[53] Estas neuronas son sintetizadas en los cuerpos celulares de los núcleos supraópticos y posteriormente son transportadas en vesículas de almacenamiento a las terminales nerviosas en la hipófisis posterior. Por medio de la inyección de aminoácidos marcados en el núcleo supraóptico, se ha demostrado que inicialmente ocurre una síntesis de precursores mayores en el cuerpo celular, después de una a dos horas, aparecen gradualmente ocitocina y vasopresina.

La beta-lipotropina, es una proteina hipofisaria constituida por una cadena de 91 aminoácidos (beta-LPH), 1-91), que en la rata induce el metabolismo graso. Si bien la molécula de la Beta-lipotropina no tiene actividad opioide por sí misma, se ha sugerido que puede ser el precursor de los péptidos opioides de cadena larga (endorfinas). La evidencia de que la beta-lipotropina es una prohormona para las endorfinas es razonablemente segura. Lazarus y colaboradores,[54] demostraron que la incubación de beta-lipotropina con extractos de sobrenadantes de cerebro de rata daba como resultado la generación de péptidos con actividad morfinomimética. Así los péptidos beta-endorfina (B-LPH-61-91), alfa-endorfina (B-LPH-61-76), gamma-fina (B-LPH-61 77), y delta-endorfina (B-LPH-61-87) son formados a partir de la Beta-lipotropina. Aunque la Beta-lipotropina también contiene la secuencia de la metionina-encefalina (B-LPH-61-65) no parece ser el precursor directo de este pentapéptido.

La biogénesis de los péptidos opioides parece ser más compleja de lo que se cree, pues se ha informado recientemente por varios investigadores,[55 a 58] la presencia de una gran proteina con un peso molecular de 31,000 daltons, que contiene la secuencia de Beta-lipotropina y de la hormona adrenocorticotrópica. Esta proteina ha sido designada como pro-opiocortina. Existe una fuerte evidencia de que la pro-opiocortina es el precursor de la beta lipotropina y de la ACTH, tal como lo sugiere los informes que demuestran la presencia de una distribución paralela de Beta-lipotropina y ACTH; además ambas hormonas parecen estar presentes en los mismos gránulos secretorios y son liberadas de la hipófisis en forma simultánea.

Con respecto a la biogénesis de los péptidos opioides de cadena corta (encefalinas), parece ser que también son formadas a partir de un precursor mayor.[59, 60] Esto se ha demostrado mediante estudios que han seguido la incorporación de tirosina marcada (3H-tirosina) a las encefalinas en preparaciones aisladas del plexo mientérico del cobayo y en cortes de cerebro de cobayo. En ambos tejidos se observó la incorporación de la tirosina marcada sólo después de un periodo inicial de ausencia, finalmente, se comprobó la síntesis de encefalinas marcadas. Se ha sugerido que este periodo de ausencia representa el tiempo que se toma para la síntesis de un precursor mayor de las encefalinas. Si bien este precursor de encefalinas no ha sido todavía identificado, su existencia es casi segura. Así Yang y colaboradores,[61] han detectado la presencia en el núcleo caudado de dos péptidos que reaccionan en forma cruzada con anticuerpos de metionina-encefalina, pueden distinguirse de alfa y beta-endorfina, y se ha pensado que son los precursores de las encefalinas.

Otros investigadores,[62] de igual manera, ha identificado la presencia de péptidos opioides más grandes que bien pueden corresponder a los informados por Yang y su grupo. Aunque existe la remota posibilidad de que Beta-lipotropina pueda ser el precursor para la metionina-

encefalina, hasta ahora no se han encontrado precursores que contengan la secuencia de leucina-encefalina. La identificación de estos precursores de encefalina permitirá un mejor conocimiento y progreso en el campo de los péptidos opioides. La figura 1 muestra el origen de los péptidos opioides.

PRO-OPIOCORTINA
(precursor)

ACTH

BETA-LIPOTROPINA

PRECURSOR DESCONOCIDO

BETA-MELANOTROPINA
ALFA-ENDORFINA
BETA-ENDORFINA
GAMMA-ENDORFINA
DELTA-ENDORFINA

METIONINA-ENCEFALINA
LEUCINA-ENCEFALINA

Figura 1. Biogénesis de los péptidos opioides.

DISTRIBUCIÓN DE PEPTIDOS OPIOIDES

Existe una estrecha relación entre la distribución de las encefalinas, receptores opiáceos y las vías del dolor. La distribución y localización de las encefalinas y endorfinas (particularmente beta-endorfina) ha sido posible mediante estudios inmunohistoquímicos empleando anticuerpos para los péptidos opioides. Las neuronas que contienen encefalinas (neuronas encefalinérgicas) están ampliamente distribuidas en el cerebro y la médula espinal.[63 a 69] Las concentraciones más altas de encefalina se encuentran en el *globus pallidum, striatum,* hipotálamo, cerebro medio y núcleos del tallo encefálico. En la médula espinal, las encefalinas se localizan en las interneuronas cortas de la substancia gelatinosa y en las terminales de las neuronas aferentes primarias que transmiten la sensación de dolor de la periferia.

Estas neuronas aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en las raíces dorsales de los ganglios y contienen substancia P. Ellas se comunican con las células de las astas dorsales de la médula, las que a su vez, se proyectan al haz espinotalámico lateral (vía del dolor). Las encefalinas inhiben la liberación de la substancia P de las terminales de las neuronas aferentes. Otra larga vía se extiende en forma descendente desde el tallo cerebral y va desde el putamen-núcleo caudado al globus pallidum, activando neuronas encefalinérgicas. La presencia de neuronas encefalinérgicas y de receptores opiáceos en las amígdalas y en el sistema límbico puede explicar los efectos de los péptidos opioides y de los narcóticos sobre la conducta y el comportamiento emocional ante el dolor.

Es notable que muchas áreas que son ricas en encefalina (y receptores opiáceos) están estrechamente relacionadas con sistemas neuronales dopaminérgicos, noradrenérgicos, adrenérgicos y colinérgicos. En general, las encefalinas y los receptores opiáceos están localizados y distribuidos en altas concentraciones en áreas del sistema nervioso central relacionadas específicamente con las transmisión sensorial, control endocrino, respiración, actividad motora y conducta.[63 a 69] Al contrario de las encefalinas, la distribución de las endorfinas (especialmente beta-endorfina) es más moderada. Las neuronas que contienen beta-endorfina se localizan en gran concentración en la hipófisis, particularmente en los lóbulos intermedio y posterior. En escasa cantidad se localizan en el lóbulo anterior y en el hipotálamo.

Las áreas que contienen beta-endorfina forman un sistema neuronal sencillo con los cuerpos celulares localizados en el núcleo arcuato y los axones largos que inervan el cerebro medio y las estructuras límbicas.

SIGNIFICADO FISIOLÓGICO DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES

Los péptidos opioides reproducen la mayoría de los efectos farmacológicos que se observan con la administración de analgésicos narcóticos. Se ha acumulado una gran cantidad de información acerca de sus sitios y mecanismos de biosíntesis, efectos farmacológicos, acción y metabolismo. Sin embargo, de particular importancia, resulta la información acerca de las circunstancias en las cuales las encefalinas o las endorfinas son liberadas *in vivo.*

Dos estrategias han sido empleadas para obtener la información sobre las condiciones bajo las cuales los péptidos opioides son liberados in vivo. La primera, consiste en la administración de antagonistas de los narcóticos específicos, tales como la naloxona o naltrexona, para revertir los efectos que podrían ser evocados por las encefalinas o endorfinas liberadas por estímulos fisiológicos. De esta manera, la naloxona se administra a los animales de experimentación por varios días o semanas, bajo ciertas condiciones de estados fisiológicos y patológicos manipulados artificialmente para investigar el papel de los péptidos opioides en tales situaciones.

La segunda estrategia utilizada se basa en la investigación de los estímulos fisiológicos relacionados con la activación de los sistemas

encefalinérgico o endorfínico y consiste en el monitoreo de las concentraciones de los péptidos opioides en sitios específicos del organismo bajo condiciones fisiológicas y patológicas creadas artificialmente. Ambas estrategias han sido empleadas para obtener la información acerca de la participación de los péptidos opioides en procesos como: termorregulación, respiración, circulación, mecanismos de liberación hipotálamo-hipofisarios, control endocrino, conducta, supresión del dolor y *stress*.

Las investigaciones llevadas a cabo para dilucidar la participación de los péptidos opioides en la termorregulación no son muy consistentes. Sin embargo, Goldstein y Lowery[70] observaron que la administración de naloxona en ratas modificaba la temperatura corporal, sobre todo, bajo condiciones de *stress* por frío. Ary y colaboradores informaron que la naltrexona disminuye la temperatura en las ratas al antagonizar los efectos de las endorfinas, posiblemente a nivel de hipotálamo. Más aún, en 1976 Lal et al.[72], reportan que la hipertermia inducida por morfina puede ser antagonizada con naloxona. Recientemente se ha informado que la naloxona puede prevenir el aumento de temperatura en ratas producido por la manipulación de estos animales en el laboratorio. Todos estos datos apoyan el papel que los péptidos opioides pueden jugar en la regulación de la temperatura.

La depresión respiratoria producida por los analgésicos narcóticos es bien conocida. La morfina y narcóticos afines deprimen todas las fases de la función respiratoria (frecuencia, volumen, minuto, etc.) así como la capacidad de respuesta de los centros respiratorios al to de la presión parcial del CO_2.

La presencia de altas concentraciones de receptores opiáceos y encefalinas en el núcleo del haz solitario y en el área postrema en el médula espinal, sugiere un importante papel para los péptidos opioides en el control de la función respiratoria. Estos sitios participan como estación de relevo para una gran variedad de estímulos químicos y sensoriales que afectan la respiración.[73] Se han realizado diversos estudios en fetos, neonatos y animales adultos, así como en humanos para dilucidar la relación entre péptidos opioides y el control de la respiración.

Se ha informado que la apnea observada en conejos recién nacidos es revertida con la administración de naloxona. Sin embargo, en humanos prematuros, la apnea no es disminuida o abolida con nalozona, incluso con dosis de un mg.[74] Wardlaw y colaboradores,[75] encontraron concentraciones plasmáticas elevadas de Beta-endorfina en fetos humanos que cursaban con hipoxia. En otro estudio llevado a cabo en fetos de conejos en donde se sometía a hipoxia a la madre, se observó que la administración de naloxona a dosis grandes 0.4 mg./Kg. disminuia la depresión respiratoria en comparación con otro grupo de animales tratados con placebo.[76] Recientemente se ha informado que los péptidos opioides pueden jugar un papel importante en los pacientes con EP o C.[77] Todos estos datos sugieren que los péptidos opioides endógenos pueden estar involucrados en la depresión respiratoria y en la disminución de la respuesta motora que se observa en los fetos que cursan con hipoxia durante el alumbramiento.

El papel que los péptidos opioides pueden desempeñar y en los mecanismos de ajuste cardiocirculatorio resulta muy interesante. Aunque las dosis terapéuticas de morfina no producen cambios significativos sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca, la administración intravenosa de fentanyl, se acompaña a menudo de hipotensión y bradicardia.

Lamaire, I. y colaboradores han investigado los efectos de la Beta-endorfina sobre la presión arterial. La administración intravenosa de Beta-endorfina origina una rápida caida de la presión arterial, inicialmente ocasiona un corto periodo de hipotensión seguido de un prolongrado periodo de hipotensión. La administración previa de naloxona bloquea completamente los efectos cardiocirculatorios de la Beta-endorfina. Sin embargo, cuando la naloxona se aplicaba una hora antes de la inyección de Beta-endorfina no se antagonizaba la hipotensión. Lo que sugería, que posiblemente participaran en el desarrollo de la hipotensión otros neurotransmisores. Estudios recientes apoyan el papel de la 5-Hidroxitriptamina (serotonina) en la modulación de la acción de la Beta-endorfina sobre la presión arterial. En ratas pretratadas con para-clorofenilalanina, un potente inhibidor de la síntesis de serotonina, la inyección de Beta-endorfina sólo disminuye ligeramente la presión arterial. Y en ratas pretratadas con antagonistas para el receptor de serotonina, como la ciproheptadina, la Beta-endorfina no produce hipotensión. Estos resultados indican que los efectos circulatorios de Beta-endorfina, pueden regular parcialmente la presión arterial y que los mecanismos serotonérgicos también participan en dicha regulación.[78] Sin embargo, no se descarta la participación de otros mediadores.

Por otro lado, Faden y Holaday[79] han informado que la naloxona puede revertir la hipotensión que se observa en el choque endotóxico e

hipovolémico en ratas. Este hallazgo sugiere la participación de los péptidos opioides en los mecanismos fisiopatológicos del choque séptico y el posible papel de las endorfinas como factor hipotensivo en otras formas de choque, por ejemplo el choque neurogénico y el choque por quemadura.

Existe una relación estrecha y compleja entre los péptidos opioides y los mecanismos hipotálamo-hipofisarios. Aunque la cantidad de encefalina en la hipófisis es insignificante, el hipotálamo tiene una gran cantidad de neuronas que contienen encefalina en sus cuerpos celulares.[63 a 68]

Los efectos de los analgésicos narcóticos sobre la liberación de hormonas hipofisarias están bien comprobados[80] e incluyen acciones sobre la hormona antidiurética, hormona del crecimiento, prolactina, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante. Estos efectos están mediados por receptores opiáceos específicos y son bloqueados fácilmente por naloxona. Así la morfina inhibe la aparición preovulatoria de hormona luteinizante y hormona folículo estimulante y evita la ovulación,[81, 82] también estimula la liberación de hormona antidiurética, hormona del crecimiento y prolactina.

La inyección intravenosa e intraventricular de beta-endorfina estimula la liberación de prolactina y hormona del crecimiento.[83 a 85] Estos efectos son abolidos por naloxona o naltrexona. También se ha informado que la inyección intraperitoneal de metionina-encefalina aumenta los niveles séricos de prolactina y hormona del crecimiento y disminuye los niveles de hormona luteinizante y somatostatina.[86] Se ha comunicado que la substancia P potencia los efectos sobre la liberación de prolactina y hormona del crecimiento producidos por la morfina y beta-endorfina.[85] La liberación de hormona del crecimiento y prolactina mediada por el receptor opiáceo no parece involucrar a la somatostatina.[85]

La inyección intravenosa de beta-endorfina, leucina-encefalina y péptidos opioides sintéticos, también evoca la liberación de hormona antidiurética en la rata y conejo.[87, 88]

Si como es probable, las actividades de liberación sobre las hormonas hipofisarias por los péptidos opioides son mediadas vía hipotálamo, entonces, ¿cuál es el probable mecanismo de acción?; los péptidos opioides parecen actuar principalmente inhibiendo la actividad neuronal. La liberación de hormonas adenohipofisarias puede, después ser debida a un efecto inhibitorio ejercido directamente sobre los factores inhibitorios de liberación, o vía de los mecanismos dopaminérgicos o serotonérgicos, que se cree controlan los factores de liberación.[89 a 91]

La naloxona disminuye los niveles séricos de prolactina y hormona del crecimiento y aumenta los niveles plasmáticos de hormona luteinizante y hormona folículoestimulante, pero tiene poco efecto sobre los niveles séricos de somatostatina.[86, 92, 93] La naloxona no tiene efecto sobre la liberación de hormonas en hipófisis aisladas. Además el efecto del antagonista no fue alterado por deaferentación hipotalámica. Estos hechos apoyan fuertemente un sitio de acción hipotálamico. Grandison y Guidotti sugieren que los antagonistas de los narcóticos pueden actuar vía núcleo arcauto-eminencia media (vía dopaminérgica).[84]

Por otro lado, se ha observado que bajo condiciones de *stress* inducido en la rata, como el choque o fractura de la pata, se produce un aumento paralelo en los niveles plasmáticos de beta-endorfina y de ACTH.[94, 95]

Esta asociación entre beta-endorfina y ACTH bien podría reflejar la biogénesis común propuesta para los péptidos opioides (ver antes). Durante el *stress* inducido en la rata, los niveles séricos de Beta-endorfina aumentan hasta cinco veces su nivel basal. Sin embargo, todavía estos niveles son mucho menores que los requeridos para producir analgesia, como la obtenida con la administración intravenosa de beta-endorfina.[95] Cuando se somete al animal a choque en la pata, los niveles plasmáticos de beta-endorfina pueden ser aumentados en forma suficiente para obtener un efecto analgésico, el cual puede ser parcialmente revertido con naloxona.[96] Es posible que beta-endorfina tenga un papel fisiológico desconocido, quizá relacionado con algunas alteraciones de la función adrenocortical o metabolismo intermedio durante el *stress*. Es probable que beta-endorfina tenga una función intrahipofisaria, pues la pituitaria posee receptores opiáceos,[97] los cuales pueden estar involucrados en la modulación de la biosíntesis o liberación tónica de hormonas.

Guillemin y colaboradores, encontraron que ocurre un aumento significativo en los niveles plasmáticos de beta-endorfina y ACTH después de la adrenalectomía, este efecto puede ser suprimido con la administración de dexametasona.[95] La potencia intravenosa de beta-endorfina es considerablemente aumentada por la adrenalectomía y este efecto también es deprimido con dexametasona.[98] Holaday y colaboradores, comentan que este parece ser un efecto periférico, pues la potencia intraventricular de beta-endorfina no se altera por la adrenalectomía. Los mismos investigadores encontraron que ni la hipofisectomía ni la adrenalec-

tomía alteran el umbral para los estímulos nociceptivos. Existe, pues, una correlación notable entre los efectos de los péptidos opioides y los analgésicos narcóticos sobre la liberación de hormonas hipofisarias inducida por *stress*. Los efectos que se observan con los antagonistas de narcóticos como la naloxona o naltrexona, bajo condiciones basales o situaciones que producen *stress*, sobre la liberación de hormonas, sugieren que los péptidos opioides pueden tener un papel fisiológico importante en el control de la liberación tónica de estas hormonas.

El papel que los péptidos opioides pueden tener sobre la conducta y la acción de fármacos antipsicóticos resulta muy interesante. Dosis pequeñas de péptidos opioides en la rata, producen retraso en la extinción de la conducta del animal para saltar una barra y fomentan la aparición de una conducta pasiva.[99] La administración de beta-endorfina en la rata causa conducta sexual anormal, acicalamiento excesivo, aumento en la ingestión de alimento, sacudidas de perro mojado y una disminución de la actividad en general.[100 a 105]

Todos estos efectos son bloqueados por naloxona. Con base en lo anterior, varios investigadores han postulado la participación de los péptidos opioides endógenos en la etiología de la enfermedad mental.[103, 105]

Palmour y coalboradores,[106] informaron de la caracterización de un péptido opioide (que parece ser leucina-endorfina) presente en el suero de pacientes esquizofrénicos. Por otro lado, Terenius y Wahlstrom,[22] encontraron que la administración de naloxona puede mejorar la sintomatología de ciertos estados anímicos, sin embargo, ésto no ha sido confirmado por otros investigadores.

Con respecto a la acción de fármacos antipsicóticos, se ha demostrado por varios investigadores,[107, 110] que el haloperidol y congéneres, la cloropromazina y otros medicamentos utilizados en los trastornos mentales producen un aumento en la producción de encefalinas en ciertas áreas del cerebro. Este efecto no depende de una inhibición en el metabolismo de las encefalinas, sino de un aumento en la síntesis de péptidos opioides en áreas específicas del sistema nervioso central. Nuevamente, existe una estrecha relación entre neuronas encefalinérgicas y neuronas dopaminérgicas, y la acción de fármacos antipsicóticos. De hecho, las drogas antipsicóticas clásicas son poderosos agentes de bloqueo del receptor adrenérgico. Lo cual sugiere, que las neuronas encefalinérgicas que invervan el núcleo caudado pueden participar como reguladoras del almacenamiento de metionina y leucina encefalina en el núcleo estriado.[107 a 110] Estos datos apoyan la hipótesis de que como parte del resultado del tratamiento antipsicótico, la cantidad de encefalina disponible en ciertas áreas del cerebro es aumentado a través de una inducción trans-sináptica de enzimas que limitan la velocidad de síntesis de las encefalinas.[111]

Uno de los más profundos efectos de los analgésicos narcóticos es su capacidad para inducir un estado de analgesia en animales y en el hombre. Durante muchos años, se ha sostenido el concepto de que los opiáceos exhiben sus efectos mediante tres mecanismos: 1. Inhibiendo las neuronas sensoriales aferentes primarias en el asta dorsal de la médula espinal. 2 Inhibiendo el sistema somatosensorio aferente a nivel supraespinal y 3. Activando vías inhibitorias descendentes.

Los estudios en los cuales se han administrado narcóticos mediante microinyección en cerebros de rata y monos han mostrado que las acciones analgésicas están presentes en sitios anatómicamente circunscritos del sistema nervioso central.[112 a 114] Se ha observado un potente efecto analgésico después de inyecciones directas de morfina en la substancia gris periacueductal del tallo cerebral, el núcleo gigantocellularis de la formación reticular y algunas regiones del tálamo medio. Estas regiones del cerebro cuentan con una alta densidad de receptores opiáceos. Pert y Yaksh[112] sugieren que los narcóticos pueden inducir analgesia al interferir específicamente con los procesos nociceptivos en las áreas terminales de las vías del dolor, y por otro lado, al evitar el acceso de la información de dolor a estructuras del sistema límbico que modulan el componente afectivo y motivacional de la experiencia ante el dolor.

La presencia de neuronas encefalinérgicas y de receptores opiáceos en el sistema nervioso central participando en los procesos de información del dolor, indican que el cerebro posee mecanismos endógenos para la supresión del mismo. Existen dos posibles funciones para que tal mecanismo se lleve a efecto: primero, la supresión del dolor puede ser debida a una inhibición del sistema (vías del dolor) tónicamente activo, posiblemente como parte de un sistema de retroalimentación negativo. Segundo, las neuronas encefalinérgicas pueden ser activadas en forma fásica por ciertas condiciones del medio ambiente o factores endógenos.

Se ha comprobado que la estimulación eléctrica directa de regiones del cerebro ricas en encefalina y receptores opiáceos produce analgesia, la cual es inducida por la liberación de encefalinas o la activación de las vías encefalinérgicas o por ambas. Varios investigadores

han informado que el *stress* agudo produce analgesia en ratas.[115, 116] Madden y colaboradores,[16] reportaron que el *stress* agudo producido mediante el choque eléctrico en la pata de la rata aumenta los niveles de péptidos opioides en el cerebro y consecuentemente disminuye la respuesta del animal ante el estímulo nociceptivo. Sin embargo, otros investigadores[117] no han encontrado un aumento en los niveles cerebrales de encefalinas. Además, la analgesia inducida por *stress* no es abolida o disminuida con naloxona, lo cual, hace más compleja la participación de las encefalinas en estos procesos. Por otro lado, se ha informado que la analgesia producida por la acupuntura en humanos, es parcialmente revertida con naloxona. Recientemente, se ha reportado que la analgesia producida por electroacupuntura y electroanalgesia periférica en ratas es antagonizada con naloxona, lo cual apoya la participación de las encefalinas en estos procedimientos.[118 a 120] También se han informado, que la naloxona es capaz de antagonizar las propiedades antinociceptivas de otros fármacos no relacionados directamente con los opiáceos tales como fisostigmina, análogos del cannabinol (marihuana), anestésicos generales, acetilcolina intracerebral y la administración de iones lantano.[121 a 124]

De especial interés para la anestesiología, resulta la relación entre péptidos opioides y anestésicos generales. Si la naloxona antagoniza la analgesia producida por los anestésicos generales, esto puede atribuirse sólo a dos mecanismos: Primero, a que los anestésicos generales promuevan la liberación de péptidos en el sistema nervioso central, lo cual explicaría parte del componente analgésico de estos agentes; segundo, el antagonismo puede estar relacionado con la disminución del umbral para los estímulos nociceptivos producidos *per se* por la naloxona. El autor opina que ambos mecanismos parecen estar involucrados; sin embargo, éste sería uno más de los fenómenos que ocurren durante la anestesia general y no hay razón para atribuir a la liberación de péptidos opioides otros procesos característicos de la anestesia general.

En el próximo número de la Revista, se publicará la Segunda Parte de esta Monografía.

CONTENIDO DEL PROXIMO NUMERO DE REVISTA MEXICANA DE ANESTESIOLOGIA

EPOCA II VOLUMEN 5 NUM. 3 1982

Editorial

Investigación clínica

Cefalalgia postpunción de la duramadre. Evaluación clínica de dos métodos terapéuticos. *David Gaytán Partida, Guillermo Vasconcelos Palacios, Raúl Hernández Delgado.*

Influencia de los decúbitos en la analgesia peridural durante el trabajo de parto. *Guillermo Vasconcelos Palacios, José Hernández Clemente, Guillermo Hernández Menéndez.*

Goteo endovenoso de ketamina en cirugía general. *Juan Peñuelas Acuña, Heriberto Pérez Terrazas, Juan Rosas Hernández, Magdalena Márquez Aróstegui.*

Evaluación clínica del goteo caudal en el paciente pediátrico. *Enrique Montaño Escalona, Víctor Solís Martínez del Campo.*

Beclometasona en la terapéutica respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Gabriela Aguilera Peña, Ricardo Sánchez Martínez, Rafael Rebolledo MacNaught, Carlos Rodolfo Moreno Alatorre.*

Clorhidrato de nalbufina en cirugía de corazón abierto. Informe preliminar. *Roberto Lozano Noriega, Bernardo Méndez Guerrero, Marco Antonio Moreno Alatorre, Ana María Béjar Ojeda, Leopoldo Torres Vieyra.*

Caterización de la arteria pulmonar en anestesia para cirugía cardiaca. *Javier Horacio Campos Torres, Luis Humberto Gómez Danés, Pastor Luna Ortiz, Guillermo Fernández de la Reguera.*

Trabajos libres

Estudio de la función ventricular en el paciente con insuficiencia coronaria. *Pastor Luna Ortiz, Javier Horacio Campos Torres, Miguel Angel Paratz Córdoba.*

Estudios monográficos

Receptores opiáceos y péptidos opioides. Segunda parte. *Mario Villarejo Díaz.*

IN THE NEXT ISSUE OF

REVISTA MEXICANA DE ANESTESIOLOGIA

EPOCH II VOLUME 5 NUM. 3 1982

Editorial

Clinical research

Dura mater cephalalgia postpunction. Clinical evaluation of two therapeutic methods. *David Gaytán Partida, Guillermo Vasconcelos Palacios, Raúl Hernández Delgado.*

Decubitus influence on peridural analgesia during childbirth labor. *Guillermo Vasconcelos Palacios, José Hernández Clemente, Guillermo Hernández Menéndez.*

Ketamine endovenous dropping in general surgery. *Juana Peñuelas Acuña, Heriberto Pérez Terrazas, Juan Rosas Hernández, Magdalena Márquez Aróstegui.*

Clinical evaluation of caudal dropping in the pediatric patient. *Enrique Montaño Escalona, Víctor Solís Martínez del Campo.*

Nalbufin chlorhydrate in open heart surgery. Preliminar report. *Roberto Lozano Noriega, Bernardo Méndez Guerrero, Marco Antonio Moreno Alatorre, Ana María Béjar Ojeda, Leopoldo Torres Vieyra.*

Pulmonary artery catheterization in anaesthesia during cardiac surgery. *Javier Horacio Campos Torres, Luis Humberto Gómez Danés, Pastor Luna Ortiz, Guillermo Fernández de la Requera.*

Special articles

Ventricular function research in a patient with coronary insufficiency. *Pastor Luna Ortiz, Javier Horacio Campos Torres, Miguel Angel Paratz Córdoba.*

Monographic studies

Opiate receptors and opioidal peptids. Second part. *Mario Villarejo Díaz.*