

EDITORIAL

ENDORFINAS, RECEPTORES OPIACEOS Y ANESTESIA

DR. MARIO VILLAREJO DÍAZ

En 1973 varios investigadores informaron simultáneamente la existencia en el sistema nervioso de receptores específicos para los opiáceos y sus antagonistas. Los receptores opiáceos se encuentran ampliamente distribuidos en áreas del sistema nervioso relacionadas con funciones muy importantes como la percepción del dolor, emociones, control neuroendocrino, ajustes cardiocirculatorios, control de la temperatura, conducta sexual, depresión respiratoria, desarrollo de tolerancia y dependencia física, stress por cirugía y de otros tipos.

*En 1976 Martin y colaboradores, utilizando el modelo del perro espinal crónico, propusieron la existencia de tres subtipos de receptores opiáceos denominados **mu**, **kappa** y **sigma**. Más recientemente, Lord y sus colaboradores informaron de otro receptor opiáceo en el vaso deferente del ratón y lo designaron como receptor **delta**. La existencia de múltiples receptores opiáceos en el sistema nervioso, ha facilitado a los farmacólogos la explicación de los diversos efectos que se observan con la administración de morfina y otros agonistas opiáceos. De la misma manera, ha permitido el desarrollo de una estrategia dirigida a obtener nuevos medicamentos en el campo de la neurofarmacología.*

La identificación de los receptores opiáceos inició la búsqueda de las sustancias (ligandos) endógenas que se unían a dichos receptores. En 1975 Hughes y sus colaboradores, descubrieron dos ligandos endógenos de los receptores opiáceos a los que designaron con el nombre de encefalinas (metionina-encefalina y leucina-encefalina. Estos pentapéptidos están presentes en el cerebro y en la médula espinal. En la sustancia gelatinosa de Rolando, se encuentran unas interneuronas cortas que contienen encefalinas en sus cuerpos celulares, éstas hacen conexión con las terminales de las neuronas aferentes primarias, las cuales conducen la información de dolor de la periferia. Las neuronas aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales de la médula y contienen sustancias P, la cual es el neurotransmisor de la sensación de dolor. Las neuronas aferentes primarias hacen contacto con las células del asta dorsal y se proyectan después formando el haz espinotalámico. Las encefalinas y los agonistas opiáceos impiden la liberación de sustancia P de las neuronas aferentes primarias.

Otros ligandos endógenos denominados genéricamente endorfinas (alfa, beta, gamma, delta, etc.) han sido descubiertos recientemente en el cerebro de varias especies animales. El más interesante de estos péptidos es la beta-endorfina que, junto con la metionina-encefalina, reproducen en los animales y en el hombre la mayoría de los efectos que se observan con la administración de morfina y opiáceos afines. La

naloxona bloquea tanto los efectos de los ligandos endógenos como los producidos por los opiáceos exógenos.

*¿Qué implicaciones tienen estos nuevos conceptos para nuestra especialidad? En primer lugar, han contribuido a esclarecer, en parte, el mecanismo de acción de los analgésicos narcóticos. Ahora sabemos que los opiáceos evocan sus efectos mediante tres mecanismos: a) Inhibiendo las neuronas aferentes primarias en el asta dorsal de la médula espinal. b) Inhibiendo el sistema somatosensorio aferente (componente afectivo) a nivel supraespinal. c) Activando las vías inhibitorias descendentes en el tallo cerebral. Conocemos también, que el receptor **mu** participa en la analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y dependencia física. El receptor **kappa** está involucrado en la analgesia a nivel espinal, miosis, sedación y catatonía. Además del aspecto puramente teórico, en la práctica, la presencia de receptores opiáceos en la médula espinal, ha permitido al anestesiólogo la administración de morfina y otros opiáceos por vía subaracnoidea o peridural, con la finalidad de producir analgesia selectiva. Este procedimiento tiene un mínimo de efectos generales adversos, lo que es una ventaja. Por otra parte, los informes de Berkowitz y sus colaboradores y de Finck y los suyos y otros investigadores, en relación al antagonismo de la anestesia general que se observa con la administración de naloxona, sugieren que algunos anestésicos generales como el enflurano, óxido nítrico y otros podrían facilitar la liberación de ligandos endógenos (encefalinas o endorfinas o ambos) y contribuir con ello al efecto analgésico de dichos agentes. Otra posibilidad, para que este antagonismo aparezca, puede ser la disminución del umbral para los estímulos nociceptivos que se producen con la naloxona.*

*Estos conceptos de ninguna manera carecen de interés para nuestra especialidad, por lo contrario, deben ser considerados y merecen ser revisados dentro de los programas de enseñanza de los cursos de anestesiología. La anestesiología, igual que la endocrinología y la psiquiatría, se han beneficiado con estos nuevos aspectos de la neurofarmacología. Gracias a ello, se dispone ahora de potentes agonistas para los receptores **mu** como el fentanyl y el sufentanyl. La dynorfina, que actúa específicamente con el receptor **kappa**. La nalbufina y la buprenorfina, son una mezcla de agonista parcial-antagonista de los receptores **mu** y **kappa** y muestran menores posibilidades de adicción y depresión respiratoria. El futuro promete fármacos como el ciramadol (agonista-antagonista), que ya ha sido usado con buen éxito en pacientes con dolor crónico por cáncer, sin la aparición de los efectos adversos de los opiáceos clásicos. Los análogos sintéticos de las endorfinas, como la metkefamida, constituyen otro progreso en la búsqueda de sustancias más eficaces para quitar el dolor. Los antagonistas de la sustancia P, podrían representar una nueva clase de analgésicos potencialmente libres de efectos colaterales. Los inhibidores de las enzimas que degradan a las encefalinas (encefalinasas) como el thiorfan, potencian la analgesia producida por endorfinas y opiáceos exógenos, por lo que pueden constituir otro grupo de nuevos analgésicos. Es indudable que el progreso alcanzado en el campo de la investigación de opiáceos modificará el pensamiento y la terapéutica de la anestesiología al proporcionar nuevos recursos para quitar el dolor a nuestros pacientes.*