

DOLOR Y OPIODES EN CANCER Y CUIDADOS PALIATIVOS

POLIMORFISMO DE LOS RECEPTORES μ OPIODES

JESUS ANTONIO CHAUSTRE BUITRAGO, Md.

(Trabajo presentado como requisito para obtención del reconocimiento a la excelencia en dolor por cáncer)

ASOCIACION COLOMBIANA PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

San José de Cúcuta, 05 de Octubre 2009

POLIMORFISMO DE LOS RECEPTORES u OPIODES

Jesús Antonio Chaustre Buitrago, Md.

La mayoría de los fármacos actúan relacionándose con macromoléculas específicas de manera que modifican la actividad bioquímicas de ésta.

El término receptor, se define como el componente de una célula u organismo que interactúa con un fármaco e inicia la cadena de fenómenos bioquímicos que originan los efectos del fármaco.¹

La existencia de receptores para muchos fármacos, únicamente se deducían de las estructuras químicas de estos; en la actualidad, mediante técnicas bioquímicas se ha purificado y caracterizado los receptores para muchos fármacos.

Los receptores de fármacos mejores caracterizados son la proteínas reguladoras, que intervienen en la actividad de señales químicas endógenas, como: neurotransmisores, autacoides y hormonas. También se ha identificado con claridad como receptores farmacológicos a las enzimas, que pueden ser inhibidas o activadas por su unión a un fármaco.

La utilización de los opiodes en el tratamiento del dolor se ve limitado por los efectos mediados a través del sistema nervioso central.

Diferencias individuales en la respuesta clínica a la morfina ha sido conocida por largo tiempo por los clínicos. Los recientes avances en la investigación del genoma, ha encausado al estudio de la variabilidad farmacogenética.²

La morfina y la metadona, son agonistas de los receptores mu opiodes (MOPr). Es generalmente aceptado que la morfina tiene baja eficacia por sus efectos agonistas parciales de los MOPr. Existe sin embargo confusión en la literatura acerca de la eficacia relativa de

¹ Katzung, B (2001). Farmacología básica y clínica

² Jorm Lotsch, Pharmacogenetics 2002, 12:3±9

la metadona; ésta se comporta como agonista parcial con aproximadamente igual eficacia que la morfina en los estudios de la activación de los MOPr dependiente de proteína G relacionados con los canales de potasio (GIRK)³

La metadona, ejerce otras acciones farmacológicas en adicción al agonismo de los MOPr. Es un antagonista de los N-metil-D- Aspartato (NMDA) ionotrópico glutamato receptor. También se ha reportado que bloquea los canales de Potasio.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los opiodes actúan uniéndose a receptores específicos en el cerebro, las neuronas de segundo orden, los terminales centrales de las fibras C en la médula espinal y en la periferia; así activan los sistemas inhibitorios descendentes, inhiben la transmisión ascendente de la señal dolorosa e impiden la activación de nociceptores y la liberación de mediadores inflamatorios⁴.

Hay varios tipos de receptores opides. Los receptores μ , son responsables de la analgesia espinal y supraespinal, median los efectos secundarios, como la depresión respiratoria, el íleo, la retención urinaria y el prurito.

Los receptores κ , proporcionan analgesia espinal y supraespinal, miosis, sedación y disforia.

Los receptores Delta, median analgesia supraespinal y espinal.

Los receptores opiodes pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G.

Aunque la Ketamina interactúa con unión a múltiples sitios, NMDA y no NMDA glutamato receptores; receptores nicotínicos y muscarínicos; receptores adrenérgicos y opiodes. Está considerado que los efectos anestésicos los efectúa a través de los bloqueos de los receptores glutamato NMDA; mientras que algunos de sus efectos analgésicos son

³ Rodríguez-Martina, I. (2008). NeuroReport 19:589^593

⁴ Flórez, S. (2009) Opiodes en la práctica médica. Aced.

mediados a través de las acciones agonistas de los receptores opiodes en el sistema nervioso central⁵.

Polimorfismo de los receptores u

En las diferencias inter-individuales de la sensibilidad al dolor y la analgesia con opiodes, se ha reportado por causas hereditarias polimorfismo (variantes alelicas) en los genes. Los receptores opiodes son los candidatos de la variabilidad farmacogenética de los efectos clínicos de los analgésicos opiodes, siendo éstos el sitio de mayor acción de los opiodes más comúnmente utilizados.⁶

El signo más común de polimorfismo de los receptores opiodes, consiste en la substitución de la Adenina, por la Guanina en la posición 118 (A118G); éste polimorfismo nucleótido lleva a la substitución del amino ácido Asparagina (Asn) a la carga negativa de Aspartato (Asp) en la posición 40 (Asn40Asp) de la N-terminal extracelular del receptor opiode. Esto resulta en la pérdida de N-glicosilación dentro de la región del receptor opiode. Por otra parte se ha reportado que el polimorfismo nucleótido causa un aumento en la potencia de las endorfinas, mediado por el receptor proteína G, ocasionando la rectificación de la actividad de los canales de potasio.

La mutación A118G, altera la respuesta clínica al opiode; el llevar esta mutación (alelo menor), cuando se compara con los que llevan la forma homocigota del alelo mayor, tienen una disminución de la respuesta clínica de la potencia opiode, disminución de la incidencia de náuseas y vómito, así como aumento de la respuesta del eje hipotálamo – pituitaria – adrenal a los efectos antagonistas de la naloxona.

⁵ Sarton, E (2001). *Anesth Analg* 2001;93:1495–1500)

⁶ Piotr K. Janicki, (*Anesth Analg* 2006;103:1011–7)

La eficacia de los opiodes en el tratamiento de dolor crónico permanece controversial, reportes iniciales sugieren que pacientes con dolor por cáncer, incluyendo aquéllos con componente neuropático pueden beneficiarse del tratamiento con estos; estudios subsecuentes, indican que el dolor neuropático puede ser resistente al tratamiento con opiodes. Estudios recientes muestran que la utilización de los opiodes orales e intratecales demostraron inducción significativa analgésica en los pacientes con dolor neuropático. La utilización experimental del virus del herpes simple recombinado (HSV), tiene ventajas en la neuronas aferentes primarias después de la inoculación en la piel, pueden disminuir la expresión de los u opiodes receptores, en la fibras periféricas de pequeño y mediano diámetro e inversamente aumentar los u receptores opides en las neuronas aferentes. Estos datos sugieren que la manipulación terapéutica de los receptores opiodes periféricos con virus herpes simple -1 (HSV-1) puede proveer una estrategia innovadora, para aumentar la analgesia periférica en humanos⁷.

Es bien conocido que la activación de los receptores opiodes lleva a consecuencias opuestas para la acumulación de AMP cíclico (cAMP), dependiendo de la duración de la estimulación. Una aguda estimulación inhibe la actividad de la adenyl cyclasa (AC), resultando en reducción de los niveles cAMP, mientras que la activación crónica de los receptores opiodes aumentan la actividad de la enzima y ocasionan un aumento en la acumulación del cAMP⁸. Este fenómeno manifestado sobre la administración de antagonistas o la suspensión abrupta del tratamiento con agonistas opiodes, está referida como una superactivación de la adenilato ciclasa o sobre niveles de cAMP.

La superactivación del AC representa respuesta adaptativa celular, que ha sido considerada como uno de los mecanismos para el desarrollo de tolerancia y dependencia de los opiodes.

⁷ Guohua, Zhang. *Anesthesiology* 2008; 108:305–13

⁸ Hongyan Wang, *NEUROREPORT* Vol 18 No 18 3 December 2007

La variación genética en la posición 118 de los receptores opioides está asociada con la diferencia interindividual en los resultados de la escala del dolor, con la administración endovenosa de morfina y con la incidencia de náuseas postquirúrgica⁹.

La administración de morfina intratecal, produce sus efectos al unirse a los receptores u opioides, es ampliamente utilizada por esta vía para analgesia post-cesárea.

Varios estudios recientes han sugerido que el polimorfismo de los genes de los receptores (OPRM1), tienen influencia sobre la eficacia de la morfina intravenosa, especialmente en el polimorfismo 118 A>G, que se ha asociado con los efectos funcionales.

El rol de este polimorfismo en la influencia de la percepción del dolor y los requerimientos analgésicos es aún controversial y no se ha elucidado totalmente.

El sistema opioide endógeno se ha asociado con la patofisiología de la dependencia de sustancias, incluyendo la adicción al alcohol.

Los receptores u opioides, que se encuentran en el gen OPRM1, es el sitio primario de acción de los opioides con alto potencial de abuso como la morfina, heroína y metadona. En adición los hallazgos encontrados sugieren que drogas no opioides, tales como la cocaína y el alcohol puede ejercer algunos de sus efectos a través de la activación de los receptores u opioides¹⁰.

Se ha reportado que el polimorfismo, afecta los efectos analgésicos de los opioides y los efectos respiratorios en forma diferencial¹¹.

⁹ Alex T. Si. *Anesthesiology* 2008; 109:520–6

¹⁰ Lara A. ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH Vol. 28, No. 12 December 2004

¹¹ Raymonda, R. *Anesthesiology* 2005; 102:522–30

En un estudio revisado por Ref¹², se ha soportado el aporte de Asn40Asp, en la mediación opioidérgica de la analgesia, de la conducta aditiva y respuesta al estrés. Los efectos fisiológicos de la neurotransmisión opioidérgica, se ha estudiado y examinado el papel de los receptores opioides en el eje hipotálamo – hipófisis – adrenal. La activación inicial del eje ocurre a nivel del núcleo paraventricular del hipotálamo, donde se encuentran localizadas las neuronas que producen la hormona liberadora de corticotropina. La administración de un opioide antagonista no selectivo como la naloxona, aumenta las concentraciones de la hormona corticotropina (ACTH) y cortisol, por bloqueo de los efectos inhibitorios centrales de los opioides endógenos. En este estudio, individuos con una o dos copias alelas de Asp40 mostraron una significativa respuesta mayor de cortisol a la administración intravenosa de naloxona.

La administración oral de glucosa o sucrosa tiene un significativo efecto de disminución de la respuesta dolorosa a procedimientos medianamente invasivos en recién nacidos. Este mecanismo lleva envuelto al sistema opioide: estos efectos son reversible con la aplicación de naloxona como antagonista de los receptores opioides. Se ha sugerido que las soluciones azucaradas actúan indirectamente a través de la liberación de opioides endógenos¹³.

¹² Hernandez-Avila, C. Pharmacogenetics and Genomics 2007, 17:1031–1038

¹³ George R. Kracke, (Anesth Analg 2005;101:64 –8)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katzung, B. (2001). *Farmacología Básica y clínica. El Manual moderno*. Mexico
2. Jorm Lotsch. (2002). The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6- glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 2002, 12:3±9
3. Rodriguez-Martina, I. (2008). Methadone: does it really have low efficacy bat l-opioid receptors? *NeuroReport* Vol 19 No 5 26March 2008
4. Flórez, S (2009). *Opiodes en niños. Opiodes en la práctica médica-* Aced- Editora Guadalupe: Bogotá.
5. Sarton, E. (2001). The Involvement of the Opioid Receptor in Ketamine- Induced Respiratory Depression and Antinociception. *Anesth Analg* 2001;93:1495–1500
6. Piotr.Janick.(2006). A Genetic Association Study of the Functional A118G Polymorphism of the Human μ -Opioid Receptor Gene in Patients with Acute and Chronic Pain. *Anesth Analg* 2006;103:1011–7
7. Guohua, Z. (2008). Enhanced Peripheral Analgesia Using Virally MediatedGene Transfer of the Opioid Receptor in Mice. *Anesthesiology* 2008; 108:305–13
8. Hongyan, Wang. (2007). Mu opioid receptor mutant,T394A, abolishes opioid-mediated adenylyl cyclase superactivation. *NeurorReport* Vol 18 No 18 3 December 2007
9. Alex T, Sia. (2005). A118G Single Nucleotide Polymorphism of Human Opioid Receptor Gene Influences Pain Perception and Patient-controlled Intravenous MorphineConsumption after Intrathecal Morphine for Postcesarean Analgesia. *Anesthesiology* 2008; 109:520–6
10. Lara A.(2004). A Polymorphism of the Opioid Receptor Gene (OPRM1) and Sensitivity to the Effects of Alcohol in Humans. *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 28, No 12, 2004: pp 1789–1795
11. Raymonda R.(2005). Polymorphism of Opioid Receptor Gene. *Anesthesiology* 2005; 102:522–30
12. Hernandez-Avilaa, C.(2007). Population-specific effects of the Asn40Asp polymorphism At the l-opioid receptor gene (OPRM1) on HPA-axis activation. *Pharmacogenetics and Genomics* 2007, 17:1031–1038
13. George R, Krack.(2005) Sugar Solution Analgesia: The Effects of Glucose on Expressed Mu Opioid Receptors. *Anesth Analg* 2005;101:64 –8

