

Péptidos Opioides Endógenos, Dolor y Adicción

Edgar Joel Florentino Muñoz*

Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional Autónoma de Honduras

RESUMEN

El sistema opioide endógeno se agrupa en tres familias: endorfinas, encefalinas y las dinorfinas. Los péptido opioides se unen a tres tipos de receptores denominados mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). Fueron descubiertos en el año 1975, en Inglaterra por John Hughes y Hans Kosterlitz. Están involucrados en el control de la homeostasia, la regulación del dolor, en la proliferación celular, en el control cardiovascular, el estrés y en la respuesta inmune; se ha demostrado que también participan en la adicción a varias drogas como la nicotina, alcohol y la cocaína e incluso a ciertas actividades, como el sexo. El estudio de la respuesta al dolor es muy importante para el galeno ya que este síntoma es el de mayor prevalencia en las consultas médicas. Clínicamente el dolor se divide en somático y visceral, clasificación muy útil para determinar la etiología del dolor y su respectivo tratamiento. La sensación dolorosa es percibida por los nociceptores periféricos, luego es transmitida a la médula espinal donde puede ser enviada al tálamo por medio del haz espinotalámico anterolateral para su análisis y efecto. Los opioides endógenos regulan la transmisión del dolor y por consiguiente determinan muchas de las respuestas a éste estímulo. Además de esta importante función, están relacionados con la adicción a drogas, por ejemplo, la nicotina; que induce aumentos en los niveles de los péptidos opioides tras su administración produciendo efectos relajantes y ansiolíticos, también se describen los efectos de la cocaína, el alcohol y el sexo.

Palabras clave: Opioide, neurotransmisor, nociceptor, dolor, adicción.

Introducción

Los péptidos opioides endógenos (POE) son neurotransmisores (NT) que tienen actividad semejante a los analgésicos opiáceos, como la morfina. Fueron descubiertos en el año 1975, en Inglaterra por John Hughes y Hans Kosterlitz. Estos investigadores aislaron y purificaron del cerebro del ganado porcino, dos pentapéptidos que mimetizaban la acción de la morfina. Su secuencia [NH₂-Tyr¹-Gly²-Gly³-Phe⁴-Met⁵-COOH] y [NH₂-Tyr¹-Gly²-Gly³-Phe⁴-Leu⁵-COOH] mostró que sólo diferían de un aminoácido en su porción terminal, por ello fueron llamados metionina y leucina encefalina, respectivamente. La importancia de este hallazgo radicó en que, se podía iniciar el estudio a nivel bioquímico de los mecanismos de acción de los narcóticos y las vías del dolor. A la vez, se descubrió que un NT podía ser de naturaleza peptídica y tener sus propias características de almacenamiento, transporte y secreción, propiedades implicadas en la transmisión sináptica¹. Ya que los neuropéptidos son más potentes que los NT clásicos, las concentraciones necesarias para activar a sus receptores son menores y así cantidades muy pequeñas de neuropéptidos pueden ser eficaces².

En la actualidad se conoce al conjunto de POE como, el sistema opioide endógeno (SOE), que se agrupa en tres subfamilias: las endorfinas, las encefalinas y las dinorfinas. Los POE se unen a tres tipos de receptores denominados mu (μ), delta (δ) y kappa (κ), todos ellos con siete segmentos transmembranales y acoplados a proteína G. También se han identificado otros POE como la nociceptina³, también llamada

orfanina FQ cuyo receptor específico es el ORL-1⁴ y la endomorfina, que aun están siendo estudiados. Los POE, una vez sintetizados, son almacenados en vesículas neuronales y pueden ser liberados al espacio intersináptico o hendidura sináptica, donde actúan como NT en respuesta a un estímulo nervioso³. La fisiología de los POE se ha relacionado con su secreción a nivel hipofisario e hipotalámico en los sistemas neurales involucrados con el dolor, en la proliferación celular, en el control cardiovascular, el estrés y en la respuesta inmune¹.

El papel protagónico de los POE en la regulación del dolor es una razón muy importante para estudiarlos a fondo, pero no es la única, ya que también han sido relacionados con la adicción a diversas drogas, como veremos a lo largo del artículo. Se ha demostrado que el SOE es necesario para que drogas como la morfina, la nicotina, el alcohol y la cocaína, pueden ejercer sus efectos placenteros. Por ejemplo, la inhibición de los receptores opioides μ disminuye los efectos de la cocaína⁵. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen en el mundo 185 millones de usuarios de drogas, que representan 4.3% de la población mayor a quince años de edad, para el 2002 se reporta un consumo de hasta 96% más frecuente de heroína, y en la actualidad se observa un incremento en los usuarios de cocaína⁶.

1. POE y Dolor

El dolor es una percepción casi universal para todas las especies vivas ya que funciona como un mecanismo de alarma, que avisa sobre una situación de riesgo, en general se define como, una emoción y sensación no placentera asociada a una parte del cuerpo, desencadenada por un estímulo lesivo o potencialmente

*Estudiante V año Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias Médicas

lesivo para el organismo⁷, los POE participan principalmente en la modulación del dolor, pero para su mejor entendimiento es necesario revisar la fisiología y bioquímica del dolor.

A. Fisiología del Dolor: la vía de conducción

Los estímulos causantes del dolor se denominan noxas y son detectados por receptores sensoriales específicos llamados nociceptores (NC). Los NC son identificados como terminaciones nerviosas libres, de *fibras C* amielínicas⁷ (Receptores polimodales⁸) de predominio visceral y *fibras A δ* mielínicas⁷ (Mecanorreceptores de umbral elevado⁸) de predominio somático; éstas responden selectivamente a las noxas. Los NC representan el primer paso en la vía de conducción del estímulo doloroso.

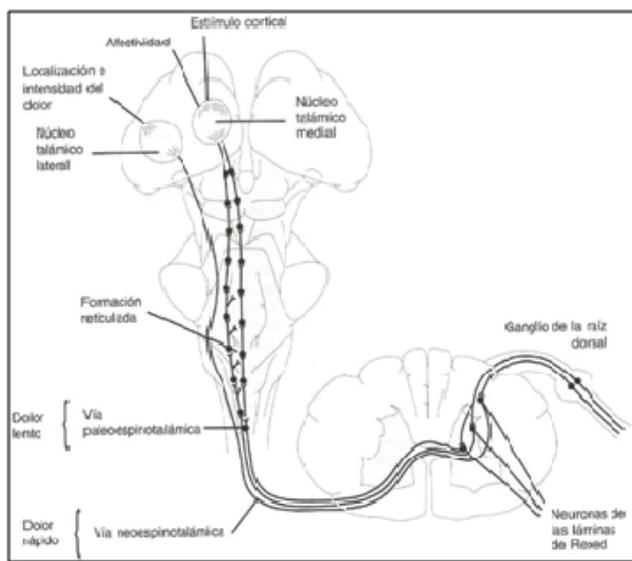


Figura. Vías de conducción del dolor, haz espinotalámico: paleoespinotalámico y neoespinotalámico. (Tomado de Argente H., Alvarez M. *Semiología Médica*. 1ra Edición. Editorial Panamericana. 2010; Cap. 8: 61.)

La localización de los somas de las neuronas nociceptivas de primer orden, va a depender del tipo de dolor que éstas transmitan, es así que los somas de las neuronas pseudomonopolares que transmiten el *dolor somático* (tejidos con origen en las somitas: músculo, hueso, piel) se encuentran en los ganglios de las raíces dorsales de los nervios raquídeos y en el caso del nervio Trigémino en ganglio de Gasser, en cambio los somas multidendríticos de las neuronas que transmiten el *dolor visceral* (de estructuras originadas en el intestino primitivo) se encuentran en los ganglios paravertebrales del sistema nervioso simpático a lo largo del tórax y el abdomen. Cada una de estas neuronas envía un axón centrífugo (a la periferia y por lo tanto al NC) y otro centrípeto con terminación en el asta dorsal de la médula espinal.

En la médula espinal las fibras nociceptivas transmiten mensajes a través de la liberación de NT del dolor, los más conocidos: glutamato y sustancia P (SP), estos NT activan la

neurona de segundo orden ubicada en las láminas de Rexed del asta posterior de la médula espinal. La mayoría de los axones de estas neuronas cruzan al lado contralateral de la médula, por medio de la comisura gris anterior y viajan por el haz espinotalámico hasta alcanzar el tálamo, a través de dos vías: la *vía neoespinotalámica* responsable de conducir el dolor rápido, dar su localización, intensidad, duración y la *vía paleoespinotalámica* responsable de conducir el dolor lento y dar su componente afectivo-emocional, así como los reflejos asociados, ya que ésta vía multisináptica se conecta en su trayecto con diversas estructuras como el cerebelo a través de la formación reticulada del bulbo y el sistema límbico. Cuando el estímulo llega al tálamo se activa la neurona de tercer orden y el mensaje viaja a la corteza somatosensorial, la cual hace consciente el dolor⁷. (Véase Fig.)

B. Bioquímica del Dolor: Transducción y Transmisión

Las respuestas neuronales para conducir la señal dolorosa van a depender de eventos eléctricos, moleculares y químicos multifactoriales, relacionados con el tiempo y la temperatura, en las cuales se desarrolla la conducción del impulso nervioso⁹.

La transmisión nociceptiva inicia con la conversión del estímulo lesivo, por ejemplo un estímulo mecánico que amenace la integridad de un tejido y su conversión a señal eléctrica en el NC, proceso denominado *transducción*. El dolor resulta cuando una noxa es lo suficientemente intensa o prolongada, para alcanzar el umbral de percepción de los estímulos dolorosos, que activa los NC periféricos; cuando estos son sensibilizados, o sea que el umbral de la percepción del dolor está disminuido, la respuesta puede ser más vigorosa de lo normal, dando lugar a la hiperalgesia. El término alodinia se usa para una circunstancia similar, en la que estímulos que normalmente son inocuos producen dolor, la diferencia radica en que el defecto en el umbral de la percepción dolorosa se localiza a nivel central⁷.

Pasos bioquímicos implicados en la transducción: La lesión tisular induce la producción y liberación de mediadores pro-inflamatorios como la SP, bradicinina (BK), prostaglandinas (PG), la histamina (HT) y el adenosin trifosfato (ATP). Estos mediadores son capaces de activar receptores en la membrana del NC e incrementar la actividad intracelular de la fosfolipasa C (PLC) la cual, a través del diacilglicerol (DAG) y el inositoltrifosfato (IP₃), incrementa el calcio intracelular (Ca²⁺) debido al aumento de la permeabilidad de la membrana celular y a su liberación a partir de los depósitos intracelulares como la mitocondria y el retículo endoplasmático, simultáneamente, la PLC reduce la permeabilidad de la membrana neuronal al potasio (K⁺) y con ello despolariza a la célula. Otros mediadores como la serotonina, también llamada 5-Hidroxitriptamina (5HT), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), HT y PG son capaces de incrementar la actividad de la adenilato ciclasa y así aumentar los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPC) intracelular lo que despolariza adicionalmente la neurona debido a la reducción en la permeabilidad al K⁺ y aumento en la

permeabilidad al sodio (Na^+).

La despolarización que se genera por todas estas vías, también activa canales ionotrópicos dependientes de voltaje, esto ocurre en presencia de hidrogeniones (H^+) y de ATP, los canales son predominantemente de Ca^{2+} y de Na^+ , los cuales incrementan la excitabilidad neuronal y consecuentemente la sensación dolorosa⁹.

Además de los acontecimientos antes enunciados, el proceso inflamatorio incluye también la generación de factores tróficos como el factor de crecimiento neural (NGF) que induce la formación de brotes axonales los cuales pueden establecer conexiones interneuronales anómalas, también se liberan interleucinas (IL-1 β , IL-6 y el TNF α) que reducen el umbral de descarga en el NC tanto para estímulos mecánicos como químicos, sentando las bases para su sensibilización, adicionalmente aumentan la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, la SP y también inducen la actividad de la ciclooxigenasa 2 (COX₂) con el consecuente incremento en los niveles de PG especialmente la PGE₂, a través de la vía del ácido araquidónico. La PGE₂ constituye el eicosanoide predominante en la reacción inflamatoria humana y posee intensas propiedades de vasodilatación, fiebre y sensibilización de los NC. La cadena metabólica en la generación de la PGE₂, ocurre primeramente en los fragmentos de membrana (fosfolípidos) generados por la lesión tisular y sobre los cuales actúa la fosfolipasa A₂ (PLA₂), enzima citosólica que produce ácido araquidónico libre; este es convertido en endoperóxidos por medio de dos pasos metabólicos, por un lado la vía de los prostanoideos como la PGE₂ y por el otro, la vía del tromboxano A₂ (TXA₂), acción ejecutada por la COX y la hidroxiperoxidasa del retículo endoplásmico, respectivamente. Una vez sintetizadas estas sustancias a nivel intracelular, se liberan al medio extracelular por difusión facilitada. La actividad COX, es el producto de la función de dos isoenzimas, una constitutiva (COX₁) y otra inducible por la inflamación (COX₂), ambas poseen una similitud de 64 % en la secuencia de aminoácidos; y el residuo de arginina en posición 120 es el sitio crítico de interacción tanto con el ácido araquidónico, como con los medicamentos inhibidores de su actividad los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y sitio de acetilación de la aspirina⁹.

El siguiente paso en el proceso de la señal nociceptiva es la *transmisión*, la información de la periferia es transmitida a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. Los NC aferentes transmiten la señal de la periferia a través de la liberación de NT específicos que están asociados con el dolor: glutamato y SP. El glutamato es el NT más importante que interacciona con los receptores aminoácidos excitatorios N-metil D aspartato (NMDA) y los no NMDA. Por su parte la SP, interactúa con los receptores dobles de la proteína G. Las fibras nerviosas aferentes primarias hacen sinapsis con la neurona de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal, los axones

de estas neuronas forman el haz espinotalámico que es la vía más importante para el ascenso de las señales aferentes del dolor y temperatura, de la médula espinal a la corteza; y se subdivide en: neoespinotalámico y paleoespinotalámico, como se había mencionado antes. El haz neoespinotalámico, es la vía primaria de la señal del dolor rápido, discrimina los diferentes aspectos del dolor como, su localización, intensidad y duración. El haz paleoespinotalámico transmite el dolor lento, crónico; la percepción emocional no placentera viaja a través de esta vía; la SP es el NT más importante de la misma⁷. Las neuronas pseudomonopolares del ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal expresan en pocas horas y en respuesta a los eventos inflamatorios, un incremento de la actividad eléctrica que precede al incremento de la excitación en los axones periféricos. Factores como IL-1 β , TNF α , IL-6 y las PG incrementan el Ca^{2+} intracelular y en este medio existen moléculas fijadoras de Ca^{2+} como la calmodulina (CaM), con capacidad de formar complejos CaM-Ca que promueven la síntesis de la enzima óxido nítrico sintasa (iNOS) la cual incrementa los niveles de óxido nítrico (NO) y activa a la enzima guanil ciclasa monofosfato generando GMPc, que a su vez promueve la actividad de la proteincinasa C (PKC) manteniendo y perpetuando la condición abierta de los canales ionotrópicos de Ca^{2+} y Na^+ . Por el contrario, otras sustancias intracelulares como la calcineurina (que también fija Ca^{2+}) y las fosfatasas, tienen un efecto antinociceptivo o analgésico al inhibir la acción de la PKC y los canales iónicos de membrana⁹.

En una situación en la que las neuronas nociceptivas se encuentran en despolarizaciones sostenidas, se produce un incremento del flujo de Na^+ y de su concentración intracelular, lo cual aumenta la actividad de las bombas iónicas encargadas de su expulsión, las ATPasa de Na^+ y la ATPasa Na^+/K^+ . El aumento de la actividad de las bombas, intenta corregir las alteraciones iónicas producidas por las descargas repetidas, permitiendo que la neurona vuelva a repolarizarse; por ello medicamentos que modifiquen la actividad ATPásica pueden ejercer acción sobre la nocicepción. Recientemente se ha descrito la presencia de canales catiónicos en la membrana de NC que se activan tanto por aumento de la temperatura como por el descenso del pH; se trata del receptor vaniloide o VR1, antiguamente conocido como receptor de capsaicina. Su característica es una acción excitadora. En contraste, se han descubierto otros receptores de membrana con efectos atenuadores de la excitabilidad del NC como es el caso de los receptores canabinoides CB1 y CB2⁹. Se han realizado estudios acerca de canales sensibles a la concentración extracelular de protones (ASIC). Estos canales participan en la percepción del dolor que ocasiona el contacto con sustancias ácidas. La explicación de esta función radica en el poro de los ASIC, dicho poro está constitutivamente abierto, pero se encuentra bloqueado por un ión de Ca^{2+} y los H^+ compiten por su sitio de unión, en presencia de un entorno ácido el Ca^{2+} es desplazado y es posible el paso de iones de Na^+ a través del

canal¹⁰. Otro canal estudiado recientemente es el canal TRPV1, que se expresa principalmente en neuronas del sistema nervioso periférico, como las neuronas del ganglio de la raíz dorsal de la médula, los ganglios trigeminal y torácico vagal y en fibras sensoriales C y Aδ. Al activarse el TRPV1, entra Ca²⁺ al espacio intracelular, lo cual despolariza la célula y activa los canales de Na⁺ dependientes de voltaje, iniciándose la descarga de potenciales de acción y la transmisión de las señales de dolor al sistema nervioso central; la concentración de Ca²⁺ intracelular se eleva a niveles suficientes para promover la liberación de NT, como la SP. La inhibición del canal TRPV1 produce analgesia, pero si dura demasiado, puede inducir la muerte de las terminales nerviosas debido al aumento desmedido de Ca²⁺ intracelular¹¹.

La lesión tisular y la información nociceptiva de las fibras aferentes incrementan la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que codifica la síntesis de las inmunofilinas, estas moléculas son receptores de inmunosupresores (p. ej.: glucocorticoides), sin embargo, en el proceso nociceptivo incrementan la permeabilidad de la membrana neuronal al Ca²⁺, induciendo despolarización y mayor excitación neuronal. Paralelamente, tienen la capacidad de activar a la sinapsina-1, proteína constitutiva de las vesículas presinápticas, facilitando la liberación de NT excitatorios. Los opioides poseen un efecto inhibitorio sobre la sinapsina-1 lo cual podría explicar parte de su acción analgésica al reducir la liberación de NT excitatorios⁹. El Ca²⁺ juega un papel fundamental en la transmisión de la sensación dolorosa ya que participa tanto en la despolarización de las neuronas como en la liberación de NT excitatorios.

C. Modulación del Dolor

La modulación del dolor, es el proceso de inhibición de la señal nociceptiva en el asta dorsal de la médula y la ejecutan los centros superiores para el control del dolor⁷. Una observación muy antigua es que, el dolor puede ser modulado al aplicar un estímulo doloroso aun más intenso en otra parte del organismo y por niveles elevados de excitación psicógena y de estrés, por ejemplo en un combate o al practicar un deporte competitivo en el cual se pueden sufrir lesiones y no percibir dolor en ese momento. Este tipo de modulación del dolor se expresa a través de mecanismos medulares y centrales, los que incluyen sistemas de inhibición y excitación descendente. Las circunstancias que rodean al individuo determinan cuál de estos dos mecanismos prevalece y ello a su vez decide, si la sensación dolorosa se reduce para facilitar la huida o la lucha, o se aumenta, para facilitar la curación.

Existe un mecanismo supraespinal de inhibición descendente que se origina en la sustancia gris periacueductal, que establece un relevo en el núcleo del rafe mayor a nivel del bulbo raquídeo y termina en el asta posterior de la médula espinal, inhibiendo la actividad de las neuronas nociceptivas medulares. Dicho sistema utiliza una serie de NT, que incluyen 5HT y POE¹² como beta endorfinas, encefalinas, dinorfinas; estos

péptidos alivian el dolor incluso en situaciones de estrés⁷. Su síntesis y liberación normalmente es máxima durante la fase de oscuridad y mínima durante las primeras horas de la mañana¹.

El mecanismo intracelular de la analgesia opioide, inicia en cualquiera de los receptores: μ , δ o κ , que pertenecen a la familia de receptores pares de la proteína G; la cual tiene tres subunidades: alfa (α), beta (β) y gamma (γ). Los opioides activan la proteína G, la activación de la subunidad G α i inhibe la enzima adenilato ciclasa, con lo que disminuyen los niveles intracelulares del AMPc, que indirectamente inhiben los canales voltejeadependientes de Ca²⁺, bloqueando así la liberación de NT tales como glutamato y SP, lo cual resulta en analgesia. A su vez la activación de los receptores opioides, abre los canales de K⁺ a través de la subunidad $\beta\gamma$ de la proteína G, lo que disminuye su gradiente de concentración, obteniendo una carga negativa intracelular. Este mecanismo ocasiona la hiperpolarización que disminuye la excitabilidad neuronal provocando la atenuación de la transmisión sináptica⁷.

Algunos fármacos analgésicos se unen a receptores opioides de tipo μ , luego se metabolizan por la acción de las encefalinasas, que son las enzimas capaces de destruir los POE. La posible inhibición de las encefalinasas ha sido considerada, durante años, una diana terapéutica para el dolor³.

Los POE y sus receptores forman un sistema neuromodulador, el SOE, este sistema está involucrado en el control de una gran variedad de procesos fisiológicos, entre los cuales están las funciones inmunorreguladoras, ya que regresan el sistema inmune a sus condiciones basales luego de haber sido activado; inhibiendo la actividad de las células asesinas naturales (NK), la proliferación linfocitaria y la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares y monocitos¹³. Participan en la regulación y control de la homeostasis, el dolor, en la proliferación celular, el control cardiovascular, el estrés y se relacionan con estados adictivos¹. El SOE es el blanco terapéutico de los fármacos opioides, que son potentes analgésico pero que al usarse inadecuadamente pueden ser lesivos para el paciente, por ejemplo; una sobredosificación en el tratamiento del dolor con morfina puede producir: somnolencia, náuseas, vómitos, depresión respiratoria, síndrome de privación (irritabilidad, insomnio, dolor abdominal)¹⁴.

Los POE y sus receptores forman un sistema neuromodulador, el SOE, este sistema está involucrado en el control de una gran variedad de procesos fisiológicos, entre los cuales están las funciones inmunorreguladoras, ya que regresan el sistema inmune a sus condiciones basales luego de haber sido activado; inhibiendo la actividad de las células asesinas naturales (NK), la proliferación linfocitaria y la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares y monocitos¹³. Participan en la regulación y control de la homeostasis, el dolor, en la proliferación celular, el control cardiovascular, el estrés y se relacionan con estados adictivos¹. El SOE es el blanco terapéutico de los fármacos opioides, que son potentes analgésico pero que al usarse inadecuadamente pueden ser lesivos para el paciente, por

ejemplo; una sobredosificación en el tratamiento del dolor con morfina puede producir: somnolencia, náuseas, vómitos, depresión respiratoria, síndrome de privación (irritabilidad, insomnio, dolor abdominal)¹⁴.

2. POE y Adicción

La adicción se define como la necesidad fisiológica y/o psicológica de una sustancia química o actividad, que da lugar a la pérdida de control sobre su consumo. Se ha demostrado que en la motivación y refuerzo inducido por drogas está involucrado el SOE; es necesario para que la morfina, nicotina, alcohol y la cocaína, puedan ejercer sus efectos placenteros. También se ha comprobado que la inactivación de los receptores opioides μ , ya sea mediante la administración del antagonista o la eliminación del receptor, disminuye el efecto reforzante de la cocaína.

El mecanismo por el cual el SOE regula las propiedades reforzantes de las drogas está relacionado con la distribución anatómica de los receptores y de las neuronas que contienen POE. Se ha observado que los receptores opioides μ se localizan preferentemente de manera presináptica en las neuronas GABAérgicas que hacen sinapsis con las neuronas dopaminérgicas. El resultado de la activación de estos receptores es la inhibición de las neuronas GABAérgicas. La consecuencia de esta inhibición es una reducción del efecto inhibitorio sobre las neuronas dopaminérgicas produciendo efectos reforzantes y placenteros⁵.

A. Nicotina

La nicotina induce la liberación de diversos NT tales como noradrenalina, 5HT, GABA y glutamato; la administración aguda de nicotina induce la liberación de POE a nivel del SNC y el periférico. Además, la nicotina induce un aumento de encefalinas en diferentes áreas relacionadas con la dependencia y la abstinencia a las drogas tales como cuerpo estriado, amígdala, sustancia gris periacueductal, locus coeruleus, núcleo del rafe e hipocampo. La nicotina no solo induce aumentos en los niveles de los POE tras su administración aguda, sino también aumentos en los niveles de encefalinas, y receptores opioides μ cuando la droga es administrada de manera crónica, estos niveles producen efectos relajantes y ansiolíticos.

Se maneja que el bloqueo de los receptores opioides, puede ser una buena terapia para el cese del tabaquismo, por ejemplo con la administración del antagonista opioide naloxona. En resumen, los estudios indican que la activación de los receptores opioides es necesaria para que la nicotina manifieste sus propiedades reforzantes y si se bloquean se logra una disminución en la motivación por conseguir la droga⁵.

B. Cocaína

El principal factor etiopatogénico en la adicción a la cocaína parece ser el efecto biológico del consumo agudo de cocaína; por ello, la exposición y la disponibilidad de consumo, la dosis, la duración y la ruta de administración de la cocaína son

fundamentales en el desarrollo de esta adicción. Mayores cantidades y vías más rápidas son más adictivas.

La cocaína produce una secuencia alternativa de efectos positivos (euforia) y negativos (apetencia y abstinencia motivacional), que tiende a perpetuar el consumo. Desde el punto de vista neuroquímico, la acción más importante de la cocaína es el bloqueo del transportador de dopamina (NT relacionado con la sensación placentera a nivel del SNC) encargado de retirar el NT de la sinapsis, esto se logra por el aumento en la síntesis de encefalinas, dinorfinas y GABA inducida por la cocaína y que inactivan tal transportador. El bloqueo de este transportador produce un aumento de la concentración sináptica de dopamina y de la transmisión dopaminérgica, directamente asociado a la experiencia de la euforia cocaínica¹⁵. La ubicación de los receptores opioides en los centros del SNC relacionados con la adicción y la recompensa conjuntamente con los receptores dopaminérgicos, hace que sean claves en el estudio de la adicción a la cocaína y otras drogas.

La cocaína a través de la inhibición del transporte de la dopamina y la continua activación de los receptores dopaminérgicos puede inducir la activación de los receptores opioides δ , y como consecuencia, aumenta el estrés durante la abstinencia a la cocaína. Esto apunta a la posibilidad de utilizar agonistas opioides δ para disminuir los efectos del síndrome de abstinencia provocado por la cocaína. Por otro lado, el sistema k, formado por el receptor opioide k y su ligando endógeno, la dinorfina, está implicado en la búsqueda impulsiva de cocaína tras una exposición previa a la droga; un antagonista k podría atenuar los efectos de la abstinencia, se ha observado que ha niveles elevados, la dinorfina, actúa como un antídoto natural contra la cocaína, puesto que los individuos que presentan niveles mayores de dinorfina en el SNC, son menos susceptibles a desarrollar adicción a la cocaína.

Otros estudios muestran un aumento de síntesis de POE y el receptor opioide μ tras la administración de cocaína, contribuyendo a la sensación de "recompensa". Por otro lado, los efectos que produce la cocaína en el organismo estarían regulados por el sistema ORL/nociceptina. El receptor ORL se encuadra dentro de la familia de los receptores opioides, como se había mencionado antes. Aunque no presenta afinidad por los ligandos opioides clásicos. Se ha observado que si la función de los POE disminuye también disminuye la función de la dopamina, en situaciones de alto estrés ya que causa disminución de la dopamina y la persona pierde su "anestésico" natural y por lo tanto, está más sensible a los estímulos¹⁶.

C. Alcohol

El alcoholismo, también conocido como 'síndrome de dependencia al alcohol', involucra distintos cambios, fisiológicos y de conducta, caracterizados principalmente por la falta de control sobre la ingestión de la sustancia y la disminución de la esperanza de vida. La persona alcohólica puede presentar complicaciones generales, incluyendo

insomnio, tristeza, nerviosismo y problemas interpersonales.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la herencia es un factor significativo en el desarrollo de esta adicción, así en las familias con un padre o una madre alcohólica se incrementa la probabilidad de que algún miembro de la descendencia se convierta en un individuo alcohólico, en comparación con un individuo sin padres alcohólicos. El alcohol tiene efectos sobre diversos sistemas de neurotransmisión, como el del GABA, la dopamina, los POE y la 5HT, y recientemente se ha incorporado evidencia de su interacción con el glutamato.

Por su acción sobre el sistema GABAérgico, el alcohol es esencialmente un agente *depresor* del sistema nervioso central. En este sentido, es pertinente distinguir la acción sobre la actividad neuronal de aquella sobre la experiencia subjetiva, ya que el efecto euforizante que se presenta en muchas ocasiones con su consumo y que podría interpretarse como estimulante, se debe en gran parte a su acción inhibitoria sobre la corteza cerebral, lo cual a su vez inhibe la expresión conductual.

En el cerebro, el alcohol actúa sobre estructuras y sistemas relacionados con sensaciones placenteras (sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical), lo cual le confiere propiedades con potencial adictivo. Existe evidencia de que el aumento de dopamina después de la administración de alcohol es mediado, en parte, por el SOE. El alcohol estimula la liberación de β -endorfinas tanto en la glándula pituitaria como en el hipotálamo. Las neuronas del hipotálamo secretoras de β -endorfinas se proyectan a otras regiones cerebrales incluyendo el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo *accumbens* (NAcc). Las β -endorfinas pueden, directa o indirectamente, estimular la liberación de dopamina en el NAcc. Es decir, las β -endorfinas en el ATV actúan inhibiendo interneuronas que producen GABA. La liberación del GABA ejerce una acción tónica inhibitoria sobre la actividad de las neuronas dopaminérgicas en el ATV. De esta manera, la inhibición del GABA por las β -endorfinas incrementan la liberación de dopamina en las terminales que proyectan tanto a la corteza prefrontal como al NAcc (vía mesolímbico-cortical).

Existe una hipótesis sobre la etiología del alcoholismo relacionada con la deficiencia de POE, la cual establece que características intrínsecas de bajos niveles basales de opioides endógenos pueden hacer que los sujetos consuman alcohol para compensar esta deficiencia. Al estudiar el plasma de 29 adictos al alcohol, encontraron que tenían tres veces menor cantidad de β -endorfinas que los sujetos control (no alcohólicos). De manera semejante, se ha encontrado que los niveles plasmáticos de β -endorfinas en sujetos con alto riesgo de consumir excesivas cantidades de alcohol muestran menor actividad basal de este neuropéptido y su liberación se incrementa significativamente después del consumo del alcohol. Si consideramos que el alcohol provoca la liberación de POE como las β -endorfinas y que varias estructuras relacionadas con mecanismos de reforzamiento, como el NAcc, tienen receptores opioides, parte del efecto gratificante del alcohol puede ser mediado por una acción directa de las β -endorfinas sobre estas estructuras,

además de su acción facilitadora en la liberación de dopamina desde el ATV.

Por otra parte, se ha postulado que los niveles bajos de β -endorfinas pueden ser el resultado directo de un consumo crónico de alcohol y que esta deficiencia de β -endorfinas durante el período de abstinencia puede contribuir a la generación de ansiedad y a la búsqueda del consumo de alcohol, ya que se ha encontrado una correlación inversamente proporcional entre los niveles de β -endorfinas y la ansiedad durante este período. Sabemos que son diversos los estímulos que pueden afectar al SOE; las hormonas, particularmente los estrógenos, producen un decremento importante de la actividad opioide debido a que incrementan la internalización de receptores opioides. Con esta base se tiene evidencia de que estados transitorios de función endocrina pueden afectar el consumo de alcohol. Así, se ha descrito que el tratamiento con estrógenos puede tener una acción dual sobre el consumo de alcohol, reduciéndolo inicialmente e incrementando su ingesta después de varios días de tratamiento.

Entre los grandes retos de la terapia farmacológica para el alcoholismo se encuentra el evitar o reducir el consumo de alcohol y las recaídas, con este fin se han empleado diferentes sustancias, entre ellas los antagonistas opioides, los cuales, con base en la afinidad por sus receptores, pueden ser inespecíficos (naloxona) o específicos (nalmefene, β -funaltrexamina). El uso de estas sustancias se basa en sus propiedades de bloqueo de los receptores opioides, reduciendo así las propiedades reforzantes del alcohol¹⁷.

D. Sexo

Muchos profesionales de la salud creen que la adicción al sexo es simplemente un comportamiento repetitivo que da placer. Pero en realidad la adicción al sexo es todo un proceso que incluye los siguientes pasos:

1. La conducta inicia siendo controlada y se obtiene una sensación placentera.
2. Luego se pasa a sentir una urgencia por repetir la acción que origina el placer, de no hacerlo se producen situaciones desagradables que inquietan a la persona (p. ej.: sequedad de boca, taquicardia).
3. Se produce una escala de ascenso, en la cual los primeros estímulos dejan de ser suficientes y se buscan estímulos más intensos.
4. Se produce la degradación social (p. ej.: pérdida de un empleo, divorcio)
5. Lo más grave es la dependencia en la cual un estímulo externo es el responsable de regular el equilibrio interno.

Se puede hablar de adicción sexual cuando la persona no puede resistir los impulsos, experimenta una sensación de tensión en los momentos previos a ejecutar la acción, se da un cierto grado de alivio de la tensión durante la ejecución, existe un sentimiento de pérdida del control, duración de más de un mes y se dan al menos cinco de las siguientes características:

1. Preparación esmerada
2. Aumento de la frecuencia
3. Esfuerzos por reducir el comportamiento
4. Duración excesiva
5. Repercusiones laborales, familiares y sociales
6. Desarrollo de la tolerancia
7. Irritabilidad si no se cumple

La etiología de esta adicción es un tema de gran discusión, se mencionan tres grandes grupos; causas familiares donde la esencia del problema serían traumas por violencia o ambientes demasiado rígidos. Las causas psicológicas donde el origen de la adicción se le atribuye al desequilibrio entre el sistema excitador y el inhibidor de la excitación, que ocasionan trastornos obsesivos compulsivos, mecanismos de defensa como la disociación y deseo sexual en situaciones de estrés o depresión y la etiología que más nos interesa estudiar es la denominada bioquímica del amor, en la cual se le adjudica el mantenimiento de la adicción a factores endógenos, liberados durante el orgasmo y que explotan en la sensación placentera, entre estos factores se encuentran las endorfinas, que al actuar sobre los receptores μ producen euforia¹⁸.

Conclusiones

1. El papel del SOE no está limitado a la regulación del dolor, sino que participa en una serie de mecanismos y sistemas orgánicos que contribuyen a la homeostasia interna y los procesos adictivos, lo que nos permite visualizarlo como posible diana en el tratamiento de muchas condiciones que deterioran la calidad de vida de las personas.
2. La regulación fisiológica normal de la sensación dolorosa por el SOE, ya sea incrementándola para promover la curación o disminuyéndola para favorecer la defensa, la huida o supervivencia va a depender de las circunstancias, actividad y estado mental del sujeto al momento de la lesión.
3. El SOE es un blanco terapéutico clave para el alivio del dolor intenso y crónico, el estudio del mecanismo de acción de este sistema abre un sinnúmero de posibilidades para el desarrollo de nuevos fármacos que sean más eficaces y menos nocivos para el paciente.
4. La participación directa o indirecta del SOE en los procesos reforzantes de las adicciones, lo convierte en un atractivo objeto de estudio para el desarrollo de métodos y fármacos que a futuro representen soluciones racionales ante el problema de la adicción. Problema que deteriora día a día nuestra sociedad y que debe motivar la investigación científica, especialmente en el ramo de la salud.

Bibliografía

1. Asai M. et al. La melatonina induce la síntesis y liberación de las encefalinas en el cerebro de la rata. *Salud Mental*. 2010; 33 (2): 123-131.
2. García López M. et al. Fisiología de los neuropéptidos. *REV NEUROL*. España. 2002; 35 (8): 784-793.
3. García C. y Fontelles M. Sistemas cannabinoide y opioide en los mecanismos y el control del dolor. *Reumatol Clin*. Elsevier España. 2009; 5 (S2): 5-8.
4. Mucio Ramírez S. et al. El receptor ORL-1 y su péptido endógeno, la nociceptina/orfanina FQ. *Salud Mental*. México. 2001; 24 (006): 43-54.
5. González L. PARTICIPACION DEL SISTEMA OPIOIDE ENDOGENO EN LA ADICCION A LA NICOTINA. TESIS DOCTORAL. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona-España, 2008; 62-65.
6. Félix Acuña C. et al. Valoración del síndrome de abstinencia por drogadicción tipo estómago/bazo-pancreas, tratado con electroacupuntura. *Revista Investigación Científica*. Universidad Autónoma de Zacatecas, México. 2007; 3 (3).
7. Zegarra Piérola J. Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Med Per*. 2007; 24 (2): 105-108.
8. Mimenza Alvarado A. et al. Neuropatías dolorosas: fisiopatología y tratamiento. *REV NEUROL*. México. 2004; 39 (4): 364-370.
9. Eblen Zajjur A. Neurofisiología de la nocicepción. *Gac Méd Caracas*. 2005; 113 (4): 466-473.
10. Mercado F., Vega R. y Soto E. Canales iónicos sensibles a la concentración extracelular de protones: estructura, función, farmacología y fisiopatología. *REV NEUROL*. México. 2005; 41 (11): 667-675.
11. Salazar H., Jara Oseguera A. y Rosenbaum T. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *REV NEUROL*. México. 2009; 48 (7): 357-364.
12. Cerveró F. Neurobiología del dolor. *REV NEUROL*. Madrid-España. 2000; 30 (6): 551-555.
13. Narváez Quintero G. y Guerrero Fonseca C. FUNDAMENTOS BIOQUÍMICOS DE LA INMUNOTOXICOLOGÍA DE LOS OPIÁCEOS. *Rev. Fac. Med. Colombia*. 2009; 57 (3): 258-273.
14. Rodrigo M. et al. Intercambiabilidad de opioides y moléculas bioequivalentes. *Rev Soc Esp Dolor*. Elsevier España. 2010; 17 (2): 104-113.
15. Caballero Martínez L. ADICCIÓN A COCAÍNA. Ministerio de sanidad y consumo. Rumagraf, S.A. Madrid-España. 2005; 31, 40.
16. López Bellido R. Influencia de la cocaína en la transcripción de receptores relacionados con la adicción: expresión de receptores opioides. Trabajo de fin de máster en neurociencias. Universidad de Salamanca. España. 2009; 9, 10.
17. Barrios de Tomasi E. y Juárez González J. Antagonistas opioides y consumo de alcohol. *REV NEUROL*. México. 2007; 45 (3): 155-162.
18. Cáceres Carrasco J. LA ADICCION AL SEXO. Servicio Navarro de Salud. Universidad de Deusto. España. 2007; 406- 411.