# Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción

Rosario **Vega**

Si pudiéramos inhalar o comer algo que por cinco o seis horas cada día aboliera nuestra soledad como individuos, reconciliándonos con el prójimo en una brillante exaltación de cariño y realizando la vida en todos sus aspectos, no sólo en el valor de vivirla, divina, hermosa e importante, y si esta droga celestial que transfigura el mundo fuera tal que pudiésemos despertar al día siguiente con la cabeza clara y sin daños, esto, me parece, podría resolver totalmente todos nuestros problemas (y no simplemente el pequeño problema de descubrir un nuevo placer) y la tierra podría llegar a convertirse en un verdadero paraíso.

ALDOUS HUXLEY (1894-1963)*

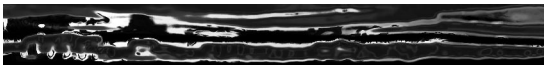
Las preparaciones curativas obtenidas de la planta de la amapola *Papaver somniferum* de la que se extrae el opio han sido utilizadas desde hace cientos de años para aliviar el dolor. El cultivo de amapola está documentado ya en Mesopotamia (3400 AC). Los sumerios la referían como la planta de la felicidad (*Hul Gil*). El cultivo de la amapola pasó de los sumerios a los asirios, continuó con los babilonios y finalmente su conocimiento llegó a los egipcios. En Grecia, Hipócrates (460 AC), "padre de la medicina", reconoció su uso como narcótico y recomendó su empleo en el tratamiento de enfermedades de mujeres y en epidemias. Para el año 1020 Avicenia la consideró como el más poderoso de los estupefacientes y, alrededor del año 1500, los portugueses introdujeron en Europa el hábito de fumar el opio. Ya para inicios del siglo XVII barcos de Elizabeth I transportaban opio a Inglaterra y a mediados del mismo siglo la Compañía Inglesa de las Indias Orientales tomó el control de la producción de opio en la In-

dia asumiendo, en 1793, el monopolio del mercado del opio. Linneo (1707-1778) clasificó a la amapola como *Papaver somniferum* –inductora de sueño– en su libro *Genera Plantarum* (1737).

En 1803, el farmacólogo alemán W. Sertürner (1783-1841) purificó a la morfina, que es el principal constituyente alcaloide de los extractos de opio y el responsable de producir su efecto analgésico. La denominó como morfina en honor a Morfeo –dios del sueño–. En 1827, E. Merck & Company, de Darmstadt en Alemania, inició la producción y comercialización de la morfina. En 1874, el químico londinense Alder Wright descubrió la heroína, la cual fue sintetizada y comercializada como tratamiento para diversos males pulmonares por la compañía Bayer en el año de 1897. No fue sino hasta 1925 cuando Gulland y Robinson demostraron la estructura química de la morfina. Desde entonces se han producido distintas substancias químicas derivadas de la morfina y se inició el descubrimiento de los opioides endógenos, así como de compuestos capaces de antagonizar su actividad, abriendo uno de los campos de mayor interés en la neurociencia contemporánea.

#### DESCUBRIMIENTO DE LAS ENDORFINAS

La idea de que en los animales superiores existen receptores a opioides deriva del descubrimiento de que la naloxona tritiada (radioactiva) desplaza a la morfina de sus sitios de unión. Estos resultados fueron corroborados cuando se demostró la presencia de receptores opiáceos en el íleon del cobayo y en el conducto deferente del ratón.[1] Estudios posteriores demostraron que la estimulación de la substancia gris periacueductal producía analgesia, resultados que llevaron a pensar que existía en el cerebro una substancia endógena "similar a la morfina"[2] y que el efecto de la morfina era revertido por la administración de naloxona.[3] En experimentos con homogenados de cerebro de cerdo, se encontró una substancia que en el íleon de cobayo producía efectos similares a los de la morfina; se trataba de oligopéptidos que difieren sólo en el aminoácido C-terminal que, por encontrarse en el cerebro, fueron denominadas encefalinas: metionina-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) y leucina-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu).[4] Este descubrimiento marca un



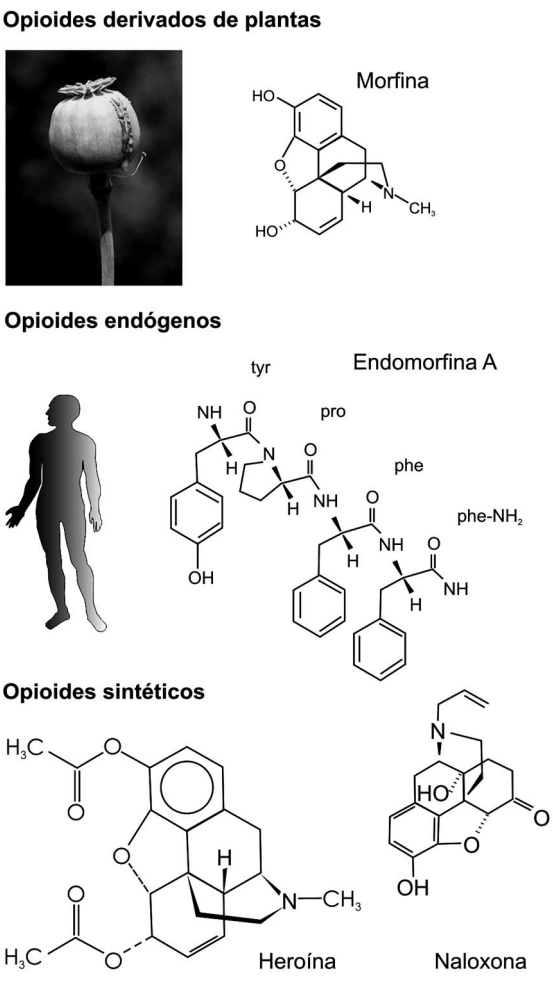



**FIGURA 1.** Los péptidos opioides pueden tener su origen en las plantas, particularmente en la amapola, pero no exclusivamente. Existen en animales en toda la escala filogenética, desde los moluscos hasta los mamíferos superiores, y pueden ser sintetizados en el laboratorio obteniéndose substancias de muy alta especificidad.

hito en la historia de la neurobiología. A partir del uso tradicional del opio se llegó hasta el hallazgo de que existen substancias en el cerebro que realizan una función específica que es "usurpada" por alcaloides derivados de la planta de la amapola (Figura 1). Posteriormente se ha demostrado que este caso no es único y que también la planta de la mariguana y su principal producto activo, el delta-9-tetrahidrocannabinol, se une en el cerebro a receptores específicos para los que existen ligandos endógenos denominados endocannabinoides.[5]

En el año de 1974, el grupo de Goldstein identificó una substancia, también de tipo polipeptídico, en la glándula

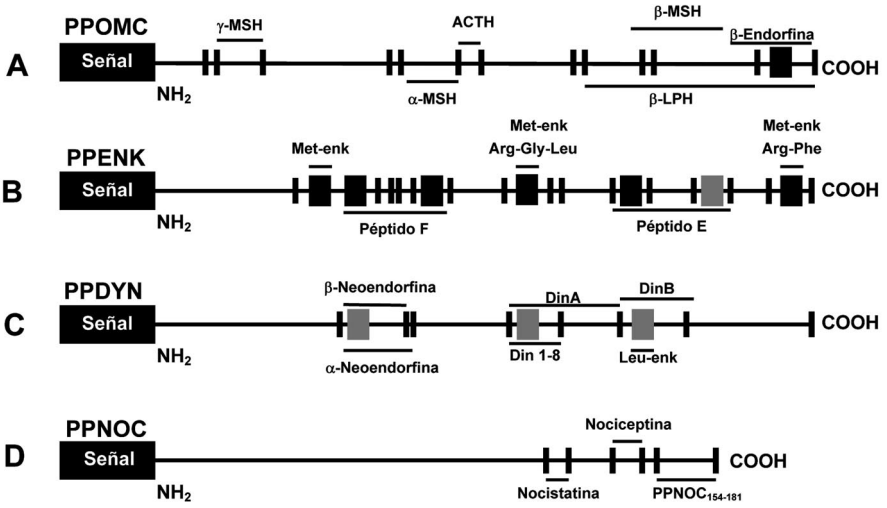



**FIGURA 2.** Esquema de los genes que codifican para péptidos opioides. En A, se observa la preproopiomelanocortina (PPOMC) y sus fragmentos β-endorfina, hormona estimulante de los melanocitos α, β y γ (α, β y γ-MSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y hormona lipotrópica β (β-LPH). En B, la preproencefalina (PPENK) y sus fragmentos metionina-encefalina (Met-enk), leucina-encefalina (Leu-enk), péptido E y F. En C, la preprodinorfina (PPDYN) y sus fragmentos α y β neoendorfina, dinorfina A, B y 1-8 (DinA, DinB y Din1-8). Y en D la prepronociceptina (PPNOC) y sus fragmentos nocistatina, nociceptina y prepronociceptina$_{154-181}$, (PPNOC$_{154-181}$). (Modificado de Feldman y cols., 1997.)

pituitaria (hipófisis) de bovino a la que denominaron β-endorfina. Posteriormente se caracterizó a la β-endorfina como un péptido de treinta y un aminoácidos que se une a los receptores opioides y que tiene un potente efecto analgésico.[6] Finalmente se descubrió una tercera clase de péptidos opioides, las dinorfinas.[7] La purificación de la dinorfina A demostró que es un péptido de diecisiete aminoácidos.[8]

Como ya dijimos, el descubrimiento de las encefalinas[9] en la primera mitad de la década de los setenta sentó las bases para el desarrollo de un importante campo de conocimiento del sistema nervioso central que ha llevado al descubrimiento de más de cuarenta péptidos neuroactivos.

Actualmente se sabe que los péptidos neuroactivos son sintetizados a partir de moléculas precursoras; se ha identificado a cuatro proteínas precursoras de los péptidos opioides (Figura 2): la proopiomelanocortina (POMC), la proencefalina A (PENK) y la prodinorfina o proencefalina B (PDYN), y recientemente se encontró a la pronociceptina/orfanina FQ (PNOC).[10]

La proopiomelanocortina contiene 265 aminoácidos. De su procesamiento postraduccional en la hipófisis se genera la hormona adenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimulante de los melanocitos (α-MSH, β-MSH, γ-MSH) y la beta lipotropina (β-LPH), las cuales no tienen actividad opioide. A partir del fragmento de β-LPH se producen la β-endorfina (β-end) y la met-encefalina (met-enk), conocidas como potentes opioides.

Los péptidos de naturaleza opioide producidos por la proencefalina se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso, desde la corteza hasta la médula espinal. La proencefalina contiene cuatro copias de Met-encefalina, una Leu-encefalina, una Met-encefalina-Arg$^6$-Phe$^7$ y una Met-encefalina-Arg$^6$-Glu$^2$-Leu$^8$.

El gene de la prodinorfina es una prohormona de 254 aminoácidos la cual, al ser cortada enzimáticamente, puede producir tres copias de Leu-encefalina, o bien una copia de dinofina A, dinorfina B, α neoendorfina y β neoendorfina.

Del nuevo precursor pronociceptina se obtienen tres péptidos, una copia de nociceptina/orfanina FQ (noc/o FQ), una de nocistatina (prepronociceptina$_{125-132}$) y una de prepronociceptina$_{154-181}$.[11]

## MORFINA ENDÓGENA

Curiosamente, estudios posteriores han demostrado que el cerebro humano y varios otros órganos producen morfina como tal. De hecho, se ha encontrado que el mecanismo de producción de esta morfina endógena en animales superiores es muy parecido, desde el

punto de vista bioquímico, al que se encuentra en las plantas con producción de otros alcaloides como la codeína y la tebaína.[12]

En el cerebro, las terminales nerviosas en la corteza cerebral, los núcleos caudado y putamen, el hipocampo y las células granulares del cerebelo presentan inmunorreactividad a morfina.[13] Dicha morfina parece liberarse de las terminales sinápticas en función de la concentración de calcio intracelular.

Se ha propuesto que este sistema bioquímico de comunicación intercelular mediado por la morfina está relacionado con la nocicepción y con la amnesia relacionada con eventos estresantes. Se ha demostrado que su inactivación mediante anticuerpos específicos antimorfina induce una disminución en el umbral al dolor en ratas y que, en pruebas de evitación pasiva, también en ratas, la inactivación de este sistema evita el decremento en la adquisición del condicionamiento que se asocia al estrés. De hecho, la idea es que en el hipocampo la producción de esta morfina endógena disminuye la capacidad del sujeto para aprender y recordar eventos en condiciones de estrés.[14] De algún modo en el hombre, si es que este sistema es análogo al de la rata, estaría relacionado con el manejo de situaciones estresantes. No es fácil resistir la tentación de imaginar que este proceso esté relacionado con la represión subconsciente establecida en la teoría freudiana.

Un caso extremo de acoplamiento evolutivo que utiliza a este sistema de neuromensajeros y que ilustra su potencial es el del *Ascaris summ*, parásito de los mamíferos que produce importantes cantidades de morfina, de forma tal que su presencia no produce ninguna molestia –cuando no cierto placer– ya que la morfina deprime la respuesta inmune del hospedero, asegurando así para el parásito productor de morfina una larga y tranquila estancia en el organismo de su hospedero .[15]

Cabe hacer una nota de cautela respecto a la existencia de la morfina endógena en los tejidos de mamíferos, ya que algunos autores consideran que dicha morfina no es producida en el organismo a partir de elementos más simples –*de novo*–, sino que es derivada de algunos productos de la dieta que contienen morfina, o debida a la existencia de parásitos productores de morfina en los tejidos.[16,17]

**RECEPTORES A PÉPTIDOS OPIOIDES**

Estudios farmacológicos llevaron a la conclusión de que existen diversos tipos de receptores a opioides.[1, 9, 18, 19, 20] Inicialmente se propusieron tres tipos de receptores a los opioides: $\mu$, para los receptores a los que se unen compuestos similares a la morfina; $\kappa$, para los receptores a los que se unen compuestos como la ketazocina y $\gamma$, para los receptores a los que se unen drogas como la N'alilnormetazocina. Además de estos receptores, Kosterlitz y sus colaboradores aportaron evidencias de un cuarto receptor al que denominaron $\delta$.[21] Estudios posteriores corroboraron que los receptores $\mu$, $\delta$ y $\kappa$ eran sitios de unión específicos y que se encontraban ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central de diferentes especies animales (Tabla I). Para los receptores $\gamma$ no existen evidencias tan claras de su existencia y han quedado desechados de la clasificación principal.

El receptor $\mu$ se define operacionalmente como el sitio de alta afinidad en que los opioides producen analgesia, aumento del tono muscular, constipación, oliguria, fuerte depresión respiratoria e intensa dependencia física. La morfina se une principalmente al receptor $\mu$ y sus efectos son antagonizados por la naloxona. Se han identificado dos tipos de receptores $\mu$: el $\mu_1$, de alta afinidad a la morfina y que se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, y el $\mu_2$, de baja afinidad a la morfina, descrito en el sistema nervioso periférico.[22] Se ha clonado un tercer subtipo de receptor $\mu$, el receptor $\mu_3$ que parece específico para la unión de morfina endógena.

Recientemente, en estudios en el cerebro de humanos y de bovinos, se ha reportado la existencia de dos péptidos endógenos de alta selectividad y afinidad para los receptores $\mu$: la endomorfina 1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-$NH_2$ ) y la endomorfina 2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-$NH_2$ ). Estos dos nuevos péptidos han demostrado un potente poder analgésico.[23]

En la médula espinal, los péptidos opioides están presentes en grandes concentraciones. A este nivel las encefalinas ejercen una de sus principales funciones que es el control de la aferencia nociceptiva. La activa-

| | μ | δ | κ |
|---|---|---|---|
| Agonistas | Dermorfina[1]<br>Morfina<br>Morficeptina[2]<br>DAGO o DAMGO<br>endorfina | Deltorfina<br>encefalinas<br>D-Pen-D-Pen-encefalina | Dinorfina<br>U50488, U69593,C1977<br>Salvinorina A |
| Antagonistas | Naloxona<br>Flunaltrexamina<br>CTOP | Naloxona<br>Naltrindole (NTI)<br>Naltriben (NTB)<br>7-benzylidenenaltrexona (BNTX)<br>N,N-dialil-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu-OH (ICI174864)<br>derivados[4] de Dmt[5] y Tic[3]<br>N,N$(CH_3)_2$-Dmt-Tic-Ala-OH<br>N,N$(CH_3)_2$-Dmt-Tic-OH | Naloxona<br>Nor-binaltorfimina |

**TABLA I.** Agonistas y antagonistas de receptores a opioides.
[1] H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly.
[2] H-Tyr-Pro-Phe-Pro-$NH_2$.
[3] Ácido 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic).
[4] Los derivados de Dmt y Tic forman un amplio grupo de antagonistas con alta selectividad y potencia para los receptores δ (Bryant y cols., 1998). Los dos que señalamos son los que mantienen una buena relación entre potencia y selectividad.
[5] 2', 6'-dimetiltirosina (Dmt), DAMGO: Tyr-DAla-Gly-[NMetPhe]-NH$(CH_2)_2$-OH mismo que [D-Ala2,N-Me-Phe4,Gly-ol5]-Encefalina-DAGO, CTOP: DPhe-Cys-Tyr-DTrp-lys-Thr-Pen-Thr-$NH_2$, U50488: *trans*-(±)-3,4-dicloro-N-Methyl-N-[2(1-pyrrol-idinyl)-ciclohexil-benzeneacetamida, U69593:5α,7α,β-(-)-N-Metil-N-[7-(pirrolidinil-1-oxaspiro(4, 5)dec-8-yl]benzeno acetamida, C1977: (5R)-(5α,7α,8β)-N-Metil-N(7-[1-pirrolidinil]-1-oxaspirol[4, 5]dec-8-yl)-4-benzofuranacetamida mono hidrocloruro.

ción de receptores μ produce una modulación inhibitoria de las corrientes de calcio dependientes de voltaje, modulando así muy probablemente la liberación de otros neurotransmisores.

El receptor δ tiene gran afinidad por todos los péptidos derivados de la proencefalina. A este receptor se unen principalmente las encefalinas, seguidas por el octapéptido que tiene igual afinidad por el receptor μ, y finalmente la dinorfina 1-8. La naltrexona, fue el primer antagonista selectivo y potente del receptor δ que se ha sintetizado. La deltorfina es un péptido opioide descubierto en la piel de los anfibios y también se une al receptor δ.[24]

Con base en la potencia de los agonistas se ha sugerido la existencia de dos subtipos de receptores δ. El receptor $\delta_1$, al que se une con alta afinidad la [D-pen, D-pen]encefalina (DPDPE) y el $\delta_2$ que tiene como agonista preferencial a la [D-Ser, Leu]encefalina-trionina (DSLET).[25] Los receptores δ juegan un papel importante en la depresión respiratoria y no parecen participar en la producción de analgesia. En diversos sistemas celulares se ha demostrado que los receptores δ modulan la excitabilidad celular modificando corrientes iónicas de membrana.

Los receptores κ se han postulado para drogas del tipo de la ketazocina; su acción analgésica es pobre. El primer agonista para el receptor κ fue descrito por el grupo de Kosterlitz en 1981. Ellos encontraron que cuando un péptido crece en longitud hacia el carboxilo terminal de la leu-encefalina va perdiendo selectividad por el receptor δ e incrementándola hacia el κ. La dinorfina, la alfa y la beta-neoendorfina son agonistas de estos receptores. Posteriormente se han descrito tres tipos de receptores κ: el $\kappa_1$, al que se une el U50488, y los receptores $\kappa_2$ y $\kappa_3$, que ligan preferencialmente al benzomorfán.

Los receptores κ participan en funciones como la diuresis, la nocicepción, la alimentación y las secreciones endócrinas. El U50488, que es un agonista del receptor κ, modula en forma inhibitoria a los canales de calcio en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, lo que indica su papel en el control de la aferencia sensorial. En las células ciliadas del sistema vestibular y en las células cocleares del oído interno, los receptores κ modulan negativamente la corriente de calcio (Figura 3), contribuyendo al control del flujo de información al sistema nervioso central.[26]

En relación con el uso de las drogas es especialmente notable el hecho de que algunos agonistas de los receptores opioides κ tienen un notable potencial alucinogénico. En particular, en años recientes se ha demostrado que la salvinorina-A, que es el principal producto activo de la *Salvia divinorum* (hojas de pastora o hierba de la virgen) es un potente agonista de los

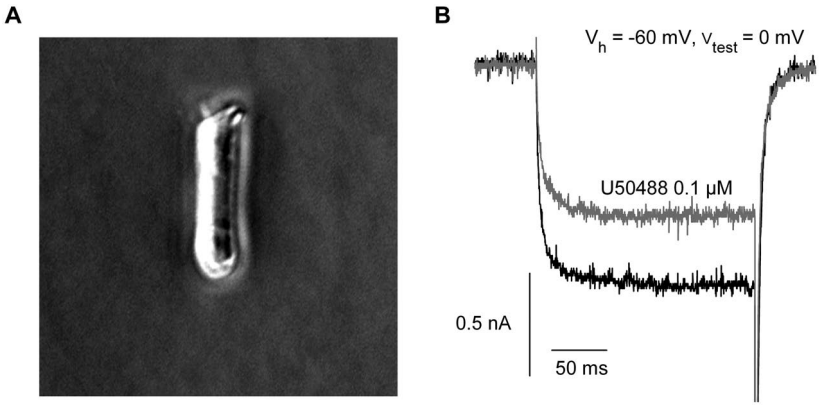



**FIGURA 3.** Modulación de la corriente de calcio en las células cocleares externas por la activación de receptores opioides tipo κ. En A, microfotografía de una célula aislada de la cóclea de la rata. En B se observa un registro de la corriente de calcio en condición control y luego de la aplicación de U-50488 en concentración 0.1 µM.

receptores κ, y que es la activación de dichos receptores lo que explica el alto potencial alucinogénico de la *Salvia divinorum*.[24]

La clonación de los genes que codifican los péptidos opioides ha proporcionado pruebas claras de la existencia de los receptores µ, δ, y κ. La clonación del receptor δ dio como resultado la identificación de las subfamilias de genes de los diferentes receptores. Las secuencias del receptor δ codifican proteínas con siete dominios hidrofóbicos transmembranales similares a los encontrados en otros receptores acoplados a proteínas G.[28] Los estudios moleculares han permitido la identificación de una nueva secuencia para otro miembro de la familia de receptores opioides. Debido a que al momento de identificar esta nueva secuencia no se conocía su ligando endógeno se le denominó receptor parecido a opioide 1 o huérfano (ORL-1 por sus siglas en inglés).[29] El receptor ORL-1 presenta una homología de entre 63 y 65 % en su secuencia de aminoácidos con respecto a los otros tres receptores, pero su segunda asa extracelular posee una característica ácida que lo asemeja más al receptor κ. Posteriormente se encontró un péptido de 17 aminoácidos, denominado nociceptina[30] u orfanina FQ el cual fue identificado como el agonista endógeno, selectivo para este receptor. No obstante las similitudes estructurales del ORL-1 con los otros receptores a opioides y la nociceptina con los péptidos opioides (especialmente la dinorfina A), la noc/o FQ y su receptor constituyen un nuevo sistema de neurotransmisión, ya que se ha mostrado como regulador de un gran número de procesos conductuales y fisiológicos. Farmacológicamente la noc/o FQ es única, ya que se ha reportado que produce hiperalgesia, o en otras preparaciones o condiciones experimentales, analgesia. La noc/o FQ tiene propiedades ansiolíticas y participa en el aprendizaje espacial, además incrementa la ingesta de alimento, reduce la presión y la frecuencia cardiaca y produce diuresis.

Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (Figura 4), modulan conductancias de canales iónicos en la membrana celular modificando asi la excitabilidad celular.[31] Sus acciones a nivel celular son mediadas por segundos mensajeros cuya activación produce muy diversas modificaciones tanto de la excitabilidad celular como del metabolismo y la expresión genética.

La activación de receptores a opioides involucra segundos mensajeros celulares entre los que se encuentran: la activación de fosfolipasa $A_2$ ($PLA_2$); la fosfolipasa Cβ (PLCβ), posiblemente a través de la activación directa de la subunidad βγ de la proteína G e incrementan la actividad de la cinasa MAP. En algunos casos, participan en la potenciación de corrientes glutamatérgicas por medio de la proteína cinasa C (PKC) o bien, inhiben la liberación de neurotransmisor (Figura 4).

#### USOS MÉDICOS Y ADICCIÓN A LOS OPIOIDES

Durante el siglo XIX el uso de opiáceos y de la cocaína fue relativamente difuso, y ambas, la cocaína y la tintura de

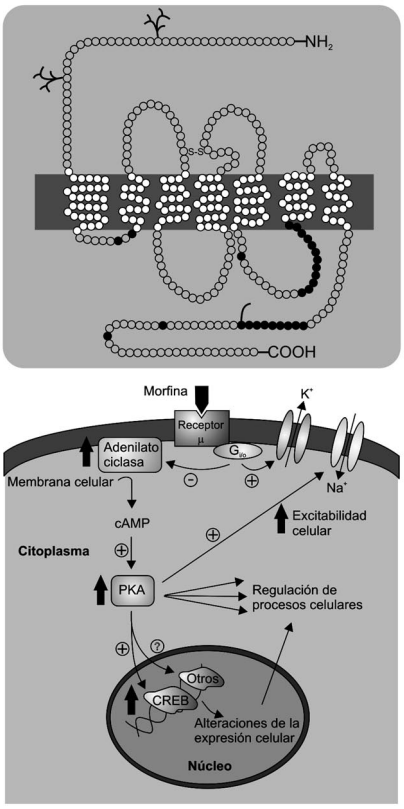



**FIGURA 4.** Estructura del receptor δ; cada círculo representa un aminoácido. La barra negra representa la membrana celular. Los siete dominios transmembranales son típicos de receptores acoplados a proteínas G, con la terminal amino en la región extracelular y la carboxi en la intracelular. Los círculos obscuros representan sitios de fosforilación para proteínas cinasas A y C (PKA y PKC). Abajo, la activación de un receptor opioide (μ) por la morfina, por ejemplo, produce una cascada de segundos mensajeros que inicia con la activación de una proteína G que puede modular directamente canales iónicos de la membrana celular o activar la adenilato ciclasa. Esto produce un aumento en los niveles de adenosin monofosfato cíclico (cAMP) lo cual a su vez modula la actividad de la protein cinasa A (PKA). La PKA regula diversos procesos celulares, es capaz de modificar la actividad de canales iónicos y de regular la expresión genética uniéndose a la proteína CREB y a otros reguladores de expresión genética.

opio fueron consideradas como fármacos sumamente útiles. Sin embargo, tal como ya mencionamos, la morfina fue identificada a principios del siglo XIX y, en 1874, se sintetizó la acetilmorfina (heroína) que fue introducida al mercado en 1898 por la compañía Bayer (Figura 5). Su uso y los reportes de adicciones (incluyendo los de algunos notables como Coleridge y de Quincey, entre otros) llevaron a un cambio significativo en la actitud de la sociedad ante estas substancias, que pasó de una cierta aceptación a una completa intolerancia para las primeras décadas del siglo XX.

El opio es un exudado que se obtiene de las cápsulas de la semilla de la planta de la amapola (*Papaver somniferum*). Los principales narcóticos opioides cuyo uso está severamente restringido en la actualidad son: heroína, morfina, codeína, hidrocodeína, hidroximorfina, oxicodeína, metadona, fentanil y sus análogos. Los opioides tienen su principal uso médico en la terapia del dolor, en el tratamiento de la tos, la diarrea y como anestésicos. Después del siglo XVI, el opio era ampliamente consumido en Europa, frecuentemente bajo la forma de láudano, solución quizás inventada por Paracelso. En 1660 Thomas Sydenham creó el láudano de Sydenham y popularizó la siguiente receta:

> Tómese vino de España, una libra; opio, dos onzas; azafrán, una onza; canela y clavo en polvo, de cada uno un poco; hágase cocer todo esto a fuego lento, al baño María, durante dos o tres días, hasta que el líquido tenga la consistencia necesaria; fíltrese luego y guárdese para hacer uso.

Sydenham escribía en 1680:

> De entre todos los remedios que Dios Todopoderoso le ha dado al hombre para aliviar sus sufrimientos, no hay ninguno que sea tan universal y tan eficaz como el opio.

Los alcaloides derivados del opio se dividen en dos grandes grupos químicos: fenantrenos e isoquinolinas. Los principales fenantrenos son la morfina, codeína y tebaína. Las isoquinolinas no tienen un efecto significativo en el sistema nervioso central, el principal de ellos es la papaverina, que ha tenido un amplio uso como vasodilatador. Un dato interesante es que la jeringa hipodérmica se inventó en 1853 y se usó por primera vez para inyectar morfina intravenosa en un paciente.

Los efectos del opio comienzan entre los 15 y los 30 minutos después de su ingestión o entre los 3 y los 5 minutos después de ser fumado, y duran entre 4 y 5 horas. En el cerebro, los alcaloides del opio ocupan los receptores específicos a endorfinas que, como ya mencionamos, se producen de forma natural en el cerebro. Actúan como agonistas uniéndose a las tres categorías de receptores de opioides μ, δ y κ. Producen muy diversos efectos incluyendo analgesia, sueño, constipación y alteraciones cognitivas muy importan-

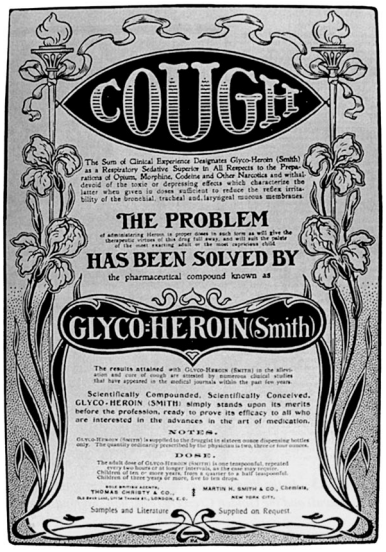



**FIGURA 5.** Jarabe para la tos a base de heroína. Fue introducido por la compañía Bayer en 1898.

tes que forman parte de lo que se ha denominado como "el viaje".[32] Los opioides provocan tolerancia y dependencia física y psíquica.

El uso crónico de morfina produce cambios en el funcionamiento en diversas regiones del sistema nervioso. Durante el proceso de adicción, la producción de segundos mensajeros del tipo del AMP cíclico y la fosforilación de varias proteínas blanco de este mensajero se deprimen severamente. Posteriormente, durante la abstinencia, el AMP cíclico se dispara muy por arriba de los niveles normales. Estos cambios son particularmente acentuados en algunas regiones cerebrales como el *locus ceruleus*, relacionado con la dependencia física y el desarrollo del síndrome de abstinencia, y el área tegmental ventral, que contribuye a la sensación de recompensa y a las respuestas locomotoras determinadas por la droga.

El síndrome de abstinencia puede surgir con 15 y 30 mg diarios administrados durante dos o tres meses. Sus síntomas se presentan entre las 48 y las 72 horas posteriores al retiro de la droga; se caracterizan por ansiedad, inquietud, irritabilidad, lagrimeo, dolores articulares, insomnio, transpiración excesiva, dilatación de pupilas, escalofrío, diarrea y calambres musculares. Estos síntomas duran alrededor de una semana.[33]

Según podemos apreciar en el texto de Thomas de Quincey en este mismo número de *Elementos*,[34] para un buen número de usuarios del opio éste actúa como un estimulante. Según la edición de 1911 de la Enciclopedia Británica:

> [...] si el fumador efectúa mucho trabajo activo, parece que el opio no es más pernicioso que el tabaco. Cuando se toma en exceso, se convierte en un hábito arraigado; pero esto sucede principalmente en individuos de poca fuerza de voluntad, que sucumbirían igualmente ante bebidas intoxicantes, y prácticamente imbéciles morales, a menudo adictos a otras formas de depravación.

Quizá la descripción más acuciosa y escalofriante de la adicción a la morfina es la que nos ofrece Mijail Bulgakov en su libro *Morfina*.[35] En los siguientes párrafos, tomados de este texto, podemos apreciar la evolución desde el uso placentero inicial hasta la adicción y la compulsión absoluta que produce la droga. En palabras del doctor Poliakov, personaje principal que se aficiona a la morfina luego de recibirla como tratamiento para el dolor:

> El primer minuto: una sensación de que algo roza el cuello. Ese roce se vuelve cálido y se extiende. En el segundo minuto una onda fría atraviesa repentinamente la cavidad estomacal e inmediatamente después comienza una extraordinaria lucidez en las ideas y se produce un estallido de la capacidad de trabajo. Es el punto más alto de la expresión de la fuerza espiritual del hombre. Si yo no estuviera maleado por mi formación de médico, afirmaría que normalmente el ser humano sólo puede trabajar después de una inyección de morfina. [...]
>
> Ana K. tiene miedo. La tranquilicé diciéndole que desde la niñez me he distinguido por una extraordinaria fuerza de voluntad.

Páginas más adelante leemos:

> —¡Déme las llaves! Y se las arrebaté de las manos.
>
> Por una pasarela podrida y temblorosa me dirigí hacia el blanco edificio del hospital.

En mi alma hervía la cólera, sobre todo porque no tengo idea de cómo preparar una solución de morfina para una inyección subcutánea. ¡Soy médico, no una enfermera!

Caminaba y temblaba.

Cuando en la novela han transcurrido tan solo algunos día leemos:

No, yo, que he contraído esta terrible enfermedad, advierto a los médicos para que sean compasivos con sus pacientes. No es un "estado depresivo" sino una muerte lenta la que se apodera de un morfinómano si se le priva de la morfina, aunque sólo sea por una o dos horas. El aire pierde consistencia y se hace irrespirable... No hay una sola célula del cuerpo que no esté ansiosa [...] No desea nada, ni piensa en nada que no sea la morfina. ¡Morfina!

Dice luego:

Debo darle las gracias a la morfina por haber hecho de mí un valiente. No me asusta ningún tiroteo. Después de todo, ¿acaso hay algo que pueda asustar a un hombre que sólo piensa en una cosa: en los maravillosos y divinos cristales?

Es muy clara en la descripción de Bulgakov la transición habida desde un efecto placentero de la droga hasta una obsesión, aparentemente controlable. Finalmente, la búsqueda y uso de la droga constituyen una compulsión absoluta en que la droga recibe toda la atención del individuo. Esta descripción corresponde bastante bien con el proceso de adicción descrito en el modelo denominado I-RISA por sus siglas en inglés (*impaired-response inhibition and salience attribution*), que implica la participación de regiones orbitofrontales y alteraciones cognitivas y no sólo de orden emocional en el proceso adictivo.[36]

En la modernidad tiene mucho más importancia la adicción a algunos derivados puros del opio que al opio mismo. Tal es el caso de la adicción a la heroína que es, quizá, la de más relevancia por ser una de las drogas de uso recreativo con más alto consumo en el mundo y cuyo poder adictivo y destructividad están bien documentados.

#### HEROÍNA

De todas las drogas que se consumen hoy en el mundo, la heroína es quizá la única que verdaderamente no tiene ningún uso médico. En el año de 1924 la producción o

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

posesión de heroína fue declarada ilegal en los Estados Unidos. En el año de 1971 cerca de 10-15% de los soldados americanos en servicio en Vietnam eran adictos a la heroína. Estamos hablando de que las tropas americanas en Vietnam tuvieron acceso a la droga a pesar de lo "estricta" que históricamente ha sido la institución militar en su obediencia a la ley. Una pregunta importante es si la adicción a la heroína es un fenómeno fundamentalmente biológico o existen elementos importantes de tipo social en la adicción. En opinión de los expertos se trata en cierto sentido de una farsa, probablemente encaminada a fustigar a la familia y al medio social inmediato, ya que antes de la prohibición no existían, o eran contadas y eventuales las adicciones tan intensas y destructivas como las que observamos hoy. Esto no quiere decir que no exista un proceso de adicción con importantes cambios en la actividad de diversos neurotransmisores y segundos mensajeros en las neuronas del cerebro, sino significa que, además, hay un componente de tipo social.

El efecto de la heroína aparece rápidamente después de una dosis única y dura algunas horas. Luego de la inyección de heroína se reporta un estado de euforia acompañado de rubor de piel (*rush*), boca seca y pesantez en las extremidades. Siguiendo a esta euforia inicial el usuario entra en un peculiar "viaje" (*on the nod*), que en este caso consiste en estados alternados de despertar y somnolencia. La actividad mental es nebulosa debido a la intensa depresión del sistema nervioso. Los usuarios crónicos presentan problemas vasculares por la inyección repetida, que en casos extremos llevan a enfermedad valvular del corazón, abscesos, etc. Las complicaciones pulmonares son frecuentes debido a que la heroína ejerce un efecto depresor de la respiración y a las malas condiciones generales de salud de los adictos. Con el uso repetido se desarrolla tolerancia, por lo que los usuarios deben consumir dosis crecientes para obtener el efecto esperado. Posteriormente se desarrolla el proceso de adicción severa y, en caso de no tener acceso a la droga, se produce un síndrome de abstinencia muy grave que alcanza su máxima intensidad alrededor de las 48-72 horas de suspender el uso de la droga y puede durar hasta una semana. La seriedad de este asunto radica en que, tan sólo en los Estados Unidos, se estima que existen alrededor de 250,000 adictos a la heroína.

La heroína es una droga muy tóxica. Por ejemplo, se han reportado casos de leucoencefalopatía tóxica luego de la inhalación de heroína. Las manifestaciones clínicas de esta severa afección, que puede llevar a la muerte, se pueden presentar unos días luego del consumo de heroína. Los hemisferios y pedúnculos cerebelares y el tracto piramidal son los más afectados. Se produce una desmielinización vacuolar que puede aparecer como una lesión hipodensa en la tomografia cerebral. La sintomatología está dominada por un síndrome cerebeloso. Los síntomas iniciales son dificultades en el habla y la marcha; los usuarios de heroína que presenten dichas alteraciones deben ser atendidos como una emergencia médica.[37]

La metadona es un opiáceo sintético obtenido durante la Segunda Guerra Mundial por los laboratorios alemanes Axis. Y esto sí que vale la pena hacerlo notar, originalmente fue llamado Dolofina en honor a Adolfo Hitler. Se utilizaba como analgésico en casos de dolor extremo. Después se descubrió que obstaculiza los efectos de la heroína durante unas 24 horas. Actualmente se emplea en casi todo el mundo como "rehabilitación y tratamiento" para adictos a los opiáceos.

**CONCLUSIÓN**

No cabe duda que la historia de los opioides representa uno de los casos más singulares de interacción del hombre con la naturaleza. Desde el uso primitivo de la amapola como medicamento, hasta sus usos médicos y, finalmente, a la prohibición y a la práctica desaparición de la amapola en el mundo. En México existen desde finales del siglo pasado regiones con importantes cultivos de amapola. Especialmente en el estado de Sinaloa ha habido grandes sembradíos que alcanzaron a tener una producción significativa a nivel mundial.[38] Al respecto de la prohibición y sus efectos en México, escribe Luis Astorga:

> A casi un siglo del comienzo de la prohibición contra las drogas que conocemos hoy en día, y a juzgar por los resultados, la invariabilidad de los fundamentos que la sostienen lleva necesariamente a su autoperpetuación. El fin mismo de esta llamada guerra parece ser el mantenerla. Las guerras sin fin no las ganan las sociedades. Además de los traficantes, quienes han sido autorizados para combatirlos tampoco están interesados en que la guerra se termine: es su razón de ser. Hay que tener sin duda una fe de cruzado para continuar una política de fracasos con efectos multiplicadores e insistir en ella.[...] Desafortunadamente, la espiral de la violencia está asegurada, pues la lógica misma de la represiva política antidrogas de inspiración estadounidense es un callejón sin salida.

Hoy la producción de opio y sus derivados para el mercado mundial proviene principalmente de medio oriente; aunque la heroína del mercado americano proviene principalmente de Colombia y México. En México, diferentes investigaciones reportan que la cocaína, la mariguana y los inhalables son las substancias de mayor consumo, especialmente entre adolescentes. Se observa un incremento muy significativo (hasta 75% de incremento en 4 años) en el uso de la cocaína. Entre los adictos, sólo el 1.4% usa heroína y el 0.3% otros opiáceos.[36]

Como sea, y sin importar de dónde provengan las drogas, la curiosidad del hombre, aunada a la anomia y la enajenación –hace ya tanto no se usa esta muy preci-

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.

sa y significativa palabra– del hombre moderno aseguran un futuro pleno de fármacos y drogas. Para terminar, bien vale la pena citar a Thomas Szasz:

> En pocas palabras, aunque sea verdad que, en cierto sentido, la cocaína y la heroína son drogas peligrosas, esta verdad ha sido tan radicalmente tergiversada por su propio contexto farmacológico y social que se ha convertido en una gran mentira. Afirmo esto porque entre todos los productos químicos potencialmente peligrosos de nuestro entorno ninguno es más difícil de evitar que un elemento radioactivo en el aire, el agua o la tierra; y ninguno es más fácil de evitar que la cocaína y la heroína.[40]

## NOTA

* *If we could sniff or swallow something that would, for five or six hours each day, abolish our solitude as individuals, atone us with our fellows in a glowing exaltation of affection and make life in all its aspects seem not only worth living, but divinely beautiful and significant, and if this heavenly, world-transfiguring drug were of such a kind that we could wake up next morning with a clear head and an undamaged constitution-then, it seems to me, all our problems (and not merely the one small problem of discovering a novel pleasure) would be wholly solved and earth would become paradise*.

ALDOUS HUXLEY (1894-1963)

## BIBLIOGRAFÍA


[1] Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 179 (1973) 1011-1014.

[2] Mayer DJ, Liebeskind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res.* 68 (1974) 73-93.

[3] Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 191 (1976) 961-962.

[4] Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258 (1975) 577-580.

[5] Véase en este mismo número de *Elementos*: Rodríguez U, Carrillo E y Soto E. Cannabinoides: neurobiología y usos médicos, 3-9.

[6] Cox BM, Gentleman S, Su TP, Goldstein A. Further characterization of morphine-like peptides (endorphins) from pituitary. *Brain Res.* 115 (1976) 285-296.

[7] Cox BM, Opheim KE, Teschemacher H, Goldstein A. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. 2. Purification and properties. *Life Sci.* 16 (1975) 1777-1782.

[8] Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 6666-6670.

[9] Kosterlitz HW, Hughes J. Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand. *Life Sci.* 17 (1975b) 91-96.

[10] Lynch DR, Snyder SH. Neuropeptides: multiple molecular forms, metabolic pathways, and receptors. *Annu. Rev. Biochem.* 55 (1986) 773-799.

[11] Mollereau C, Simons MJ, Soularue P, Liners F, Vassart G, Meunier JC, Parmentier M. Structure, tissue distribution, and chromosomal localization of the prepronociceptin gene. Proc. *Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 8666-8670.

[12] Donnerer J, Oka K, Brossi A, Rice KC, Spector S. Presence and formation of codeine and morphine in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 4566-4567.

[13] Gintzler AR, Gershon MD, Spector S. A nonpeptide morphine-like compound: immunocytochemical localization in the mouse brain. *Science* 1999 (1978) 447-448.

[14] Guarna M, Ghelardini C, Galeotti N, Stefano GB y Bianchi E. Neurotransmitter role of endogenous morphine in CNS. *Med. Sci. Monitor* 11 (2005) 190-193.

[15] Goumon Y, Casares F, Pryor S, Ferguson L, Brownawell B, Cadet P, Rialas CM, Welters ID, Sonetti D, Stefano GB. Ascaris suum, an intestinal parasite, produces morphine. *J. Immunol.* 165 (2000) 339-343.

[16] Poeaknapo C. Mammalian morphine: de novo formation of morphine in human cells. *Med. Sci. Monit.* 11 (2005) 6-17.

[17] Poeaknapo C, Schmidt J, Brandsch M, Drager B, Zenk MH. Endogenous formation of morphine in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 14091-14096.

[18] Pert CB, Snyder SH. Identification of opiate receptor binding in intact animals. *Life Sci.* 16 (1975) 1623-1634.

[19] Terenius L. Endogenous peptides and analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18 (1978) 189-204.

[20] Kosterlitz HW, Waterfield AA. In vitro models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics. *Annu. Rev. Pharmacol.* 15 (1975) 29-47.

[21] Kosterlitz HW. Opioid peptides and their receptors. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 16 (1980) 3-10.

© **César Flores,** de la serie *Ciudad desierta*, 2003.


[22] Pasternak GW, Wood PJ. Multiple mu opiate receptors. *Life Sci.* 38 (1986) 1889-1898.

[23] Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature* 386 (1997) 499-502.

[24] Kreil G, Barra D, Simmaco M, Erspamer V, Erspamer GF, Negri L, Severini C, Corsi R, Melchiorri P. Deltorphin, a novel amphibian skin peptide with high selectivity and affinity for delta opioid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 162 (1989) 123-128.

[25] Portoghese PS. Chemical tools in opioid research. *NIDA Res. Monogr.* 119 (1992) 27-33.

[26] Vega R, Soto E. Opioid receptors mediate a postsynaptic facilitation and a presynaptic inhibition at the afferent synapse of axolotl vestibular hair cells. *Neuroscience* 118 (2003) 75-85.

[27] Chavkin C, Sud S, Jin W, Stewart J, Zjawiony JK, Siebert DJ, Toth BA, Hufeisen SJ, Roth BL. Salvinorin A, an active component of the hallucinogenic sage salvia divinorum is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: structural and functional considerations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308 (2004) 1197-1203.

[28] Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 258 (1992) 1952-1955.

[29] Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier JC. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett.* 341 (1994) 33-38.

[30] Mollereau C, Simons MJ, Soularue P, Liners F, Vassart G, Meunier JC, Parmentier M. Structure, tissue distribution, and chromosomal localization of the prepronociceptin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 8666-8670.

[31] Standifer KM, Pasternak GW. G proteins and opioid receptor-mediated signalling. *Cell Signal* 9 (1997) 237-248.

[32] Soto E. El cerebro drogado. *Espacios* 20 (1996) 153-158.

[33] Nestler EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacol. Sci.* 25 (2004) 210-218.

[34] De Quincey T. La experiencia del opio. *Elementos* 60 (2005) 25-29.

[35] Bulgakov M. *Morfina*. Anagrama, Barcelona (1991).

[36] Goldstein RZ y Volkow ND. Drug addiction and its underlaying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvemente of orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry* 159 (2002) 1642-1652.

[37] Koussa S, Zabad R, Rizk T, Tamraz J, Nasnas R, Chemaly R. Vacuolar leucoencephalopathy induced by heroin: 4 cases. *Rev. Neurol.* (Paris) 158 (2002) 177-182.

[38] Astorga L, *El siglo de las drogas*, Plaza & Janés, México (2005).

[39] Ortiz A, Soriano A, Galván J y Meza D. Tendencias y uso de cocaína en adolescentes y jóvenes de la ciudad de México. Sistema de reporte de información en drogas. *Salud Mental* 28 (2005) 91-97.

[40] Szasz T. *Nuestro derecho a las drogas*. Anagrama, Barcelona (1993).


Sitios de internet recomendados:

http://www.erowid.org/chemicals/opiates/opiates.shtml
http://opioids.com/index.html
En español: *Las drogas tal cual*, Karina Malpica en http://www.mind-surf.net/drogas/


***Rosario Vega, Instituto de Fisiología de la BUAP.***
***axolotl@siu.buap.mx***