

Usos terapéuticos potenciales de los antagonistas opioides: Fisiopatología y evidencia preclínica

Mauricio O. Nava-Mesa^{1*}, Angélica Téllez-Arévalo^{2,3**}, Daniel Rojas-Kozhakin^{1***}, Carlos A. Calderón-Ospina^{3****}

¹ Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Unidad de Neurociencia, Grupo de Investigación en Neurociencia (Neuros). Universidad del Rosario. Carrera 24 N° 63C-69. Bogotá, D. C., Colombia.

² Toxicóloga Clínica Universidad del Rosario. Residente de Farmacología Clínica Universidad de La Sabana.

³ Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Unidad de Farmacología, Universidad del Rosario. Carrera 24 N° 63C-69. Bogotá, D. C., Colombia.

Correos electrónicos: *mauricio.nava@urosario.edu.co; **tellez.angelica@urosario.edu.co; ***rojask.daniel@urosario.edu.co; ****carlos.calderon@urosario.edu.co.

Recibido para evaluación: 5 de noviembre de 2014.

Aceptado para publicación: 11 de octubre de 2015.

RESUMEN

El sistema opioide, del cual forman parte los péptidos opioides endógenos y sus receptores (Miu, Kappa, delta y ORL), tiene un papel importante en la fisiología de diferentes sistemas. Existe una creciente evidencia de su participación en la fisiopatología de múltiples trastornos del sistema nervioso central, endocrino e inmunológico. La modulación del sistema opioide mediante el uso de antagonistas específicos o inespecíficos de sus receptores puede tener un papel terapéutico en el manejo sintomático de diferentes contextos, incluyendo la intoxicación aguda por opiáceos, la dependencia a opioides, y la reducción de reacciones adversas de agonistas opioides utilizados en el manejo del dolor crónico. El presente trabajo tiene como objetivo revisar la farmacología de los antagonistas opioides específicos e inespecíficos, y realizar una actualización de sus posibles nuevas indicaciones y usos terapéuticos.

Palabras clave: antagonistas opiáceos, sistema opioide, trastornos relacionados con el sistema opioide.

SUMMARY

Potential therapeutic uses of opioid antagonists: Pathophysiology and preclinical evidence

Opioid system, which involved endogenous opioid peptides and their receptors (Miu, Kappa, delta and ORL), has a main role in the physiology of several systems. At the same time, there is cumulating evidence in the role of the opioid system in the physiopathology of several disorders in the central nervous, endocrine and immunological system. The modulation of the opioid system using nonspecific antagonists may have a therapeutic role in the symptomatic management of several diseases, as well as, in the emergency management of opioid analgesic overdose, opioid dependence and to reduce the drug side effects of the opioid agonists used in chronic pain. This paper aims to review the pharmacology of specific and nonspecific opioid antagonists, and update on possible new indications and therapeutic uses of such antagonists.

Key words: Opiate antagonist, opioid system, opioid-related disorders.

INTRODUCCIÓN

La palabra *opium* proviene del griego *opos* que significa ‘jugo’, haciendo referencia al jugo derivado de la planta *Papaver somniferum*. A pesar de la gran controversia con el uso de los términos, opiáceo hace referencia a los alcaloides derivados de la morfina y del opio, que pueden ser de origen natural o sintético; mientras que los péptidos opioides endógenos son los ligandos naturales para los receptores opioides [1]. Se han identificado tres familias diferentes de opioides endógenos: endorfinas, encefalinas y dinorfinas, cada una derivada de polipéptidos diferentes. Las endorfinas derivadas de la prepropiomelanocortina, las encefalinas de la preproencefalina y la dinorfina de la preprodinorfina. En años recientes se han descrito nuevos péptidos opioides (nociceptina/orfanina y endomorfina) con propiedades diferentes a los tres péptidos opioides ya descritos [2, 3]. Gran parte de los efectos fisiológicos de estos opioides endógenos involucra los sistemas de modulación del dolor, de tal manera que los opiáceos han sido ampliamente utilizados como analgésicos. Uno de los primeros y más utilizados de dichos analgésicos es la morfina, la cual fue aislada por Sertürner en 1806 [4]. A pesar de sus efectos adversos y potencial adictivo, es uno de los analgésicos más utilizados. Por otro lado, en 1942 Weijlard y Erikson desarrollaron la nalorfina, fármaco con capacidad de revertir la depresión respiratoria producida por la morfina y acelerar el sín-

drome de abstinencia, conservando un efecto analgésico menor; es el primer opioide con acción agonista-antagonista mixta [4]. Gran parte de los antagonistas opioides son utilizados en la práctica clínica cotidiana, con el fin de revertir los efectos adversos generados por la intoxicación por opiáceos; sin embargo, dada la distribución del sistema opioide (opioides y sus receptores) en el sistema nervioso, así como la diversidad de sus funciones fisiológicas y, finalmente, su papel en la fisiopatología de múltiples trastornos, hace que los antagonistas de los receptores opioides puedan tener muchas indicaciones en diferentes enfermedades y trastornos del sistema nervioso central y periférico. La presente revisión tiene como objetivo actualizar la farmacología básica de los antagonistas opioides, con énfasis en la identificación de nuevos “blancos” de acción farmacológicas en aquellas entidades clínicas, cuya fisiopatología involucra el sistema opioide. Además, se discutirán posibles usos en dichas patologías y se señala el estatus de desarrollo clínico actual.

Efectos fisiológicos de los opioides

Los opioides actúan sobre los receptores μ (Miu), κ (Kappa), δ (delta) (OPRM, OPRK y OPRD) y ORL-1 (*opioid receptor like-1*). Estos receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína Gi; de esta manera, inhiben la adenilciclasa y canales de calcio dependientes de voltaje y estimulan canales de potasio y la fosfodiesterasa C. Al disminuir el AMPc intracelular, los opioides modulan la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, GABA, dopamina, acetilcolina y norepinefrina y ejercen una variedad de efectos dependiendo del tipo de receptor estimulado [5].

La estimulación de receptores δ ha sido asociada con efectos antinociceptivos y estimulantes del apetito. La de receptores μ con analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, disminución de la motilidad gastrointestinal, supresión de la tos, sedación, somnolencia y dependencia física [6].

Los receptores κ , al igual que los receptores μ , inducen analgesia, miosis y depresión respiratoria, pero también se han asociado con disforia, efectos psicomiméticos y trastornos del ánimo (estrés, depresión y ansiedad). Por último, los receptores ORL-1 participan en una variedad de funciones biológicas a nivel cardiovascular, renal, gastrointestinal y en procesos como nocicepción, memoria y ansiedad [6].

Crónicamente, la estimulación de receptores desencadena tolerancia, hiperalgesia y dependencia. Estas condiciones se presentan por regulación a la baja y desensibilización de los receptores, incremento del AMP cíclico intracelular [5, 7] y un efecto excitatorio por acople a la subunidad Gs del receptor opioide [8].

En la tabla 1 se enumeran algunos de los efectos de fármacos opioides con el mecanismo involucrado.

Tabla 1. Efectos de fármacos opioides y su mecanismo.

Efecto	Mecanismo asociado
Analgesia	Cambios en la percepción del dolor espinal (receptores μ_2 , δ , κ) y supraespinal (μ_1 y κ_3).
Efectos estimulantes	Inhibición de la liberación de neurotransmisores inhibidores tales como GABA y acetilcolina [9].
Supresión de la tos	Acción directa de receptores μ y κ en el sistema nervioso central [10].
Estreñimiento, dolor abdominal y síndrome intestinal por narcóticos [11]	Aumento del tono en el músculo longitudinal intestinal e inhibición de la contracción de la propulsión de músculos circulares y longitudinales. Disminución de las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares.
Náuseas y vómito	Efecto de los opioides sobre receptores en la médula oblonga, inhibición de la motilidad gastrointestinal y estimulación del aparato vestibular (mediación de receptores opioides μ , δ , D2 de dopamina y serotoninérgicos) [12].
Retención urinaria	Aumento del tono del músculo detrusor de la vejiga, los uréteres y del esfínter vesical [12].
Reducción del gasto urinario y la excreción renal de sodio	Estimulación de la liberación de hormona antidiurética [13].
Miosis	Acción excitatoria en el segmento autónomo del núcleo del nervio oculomotor.
Depresión respiratoria	Acción directa en los centros respiratorios en el tronco cerebral. Los niveles necesarios para inducir analgesia son inferiores a los niveles requeridos para generar una depresión respiratoria significativa. Sin embargo, en pacientes con determinadas condiciones como apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos neurológicos, obesidad, edad avanzada, insuficiencia renal y hepática, o pacientes que se encuentren en tratamiento con otros depresores del sistema nervioso central son más susceptibles a los efectos depresores respiratorios [14].
Efectos a nivel cardiovascular (hipotensión, depresión miocárdica y alteraciones electrocardiográficas como aumento del PR, QRS y QTc) [6]	La hipotensión se genera por aumento en la liberación de histamina y la depresión del centro vasomotor en la médula; las alteraciones electrocardiográficas son secundarias al bloqueo de canales de sodio, potasio y calcio [15]. Uno de los opioides con mayor relación con incremento del QTc y riesgo de <i>torsades de pointes</i> durante el tratamiento es la metadona, especialmente en pacientes de género femenino, pacientes que presentan enfermedad cardíaca estructural, disfunción hepática, que toman otros medicamentos que prolongan el QT o que ingieren cocaína [16].
Endocrino	Inhiben la liberación somatostatina, insulina, glucagón [9]; y de vasopresina [13].
Estrés, ansiedad, depresión	Aunque los mecanismos por los que la activación del receptor κ induce fenómenos de estrés no son entendidos completamente, estudios recientes sugieren una interacción con la hormona liberadora de corticotropina [6].

Antagonistas opioides

Una variedad de agentes se une competitivamente a uno o más de los receptores opioides, despliegan poca o ninguna actividad intrínseca y antagonizan de manera robusta los efectos de los agonistas de receptores (figura 1).

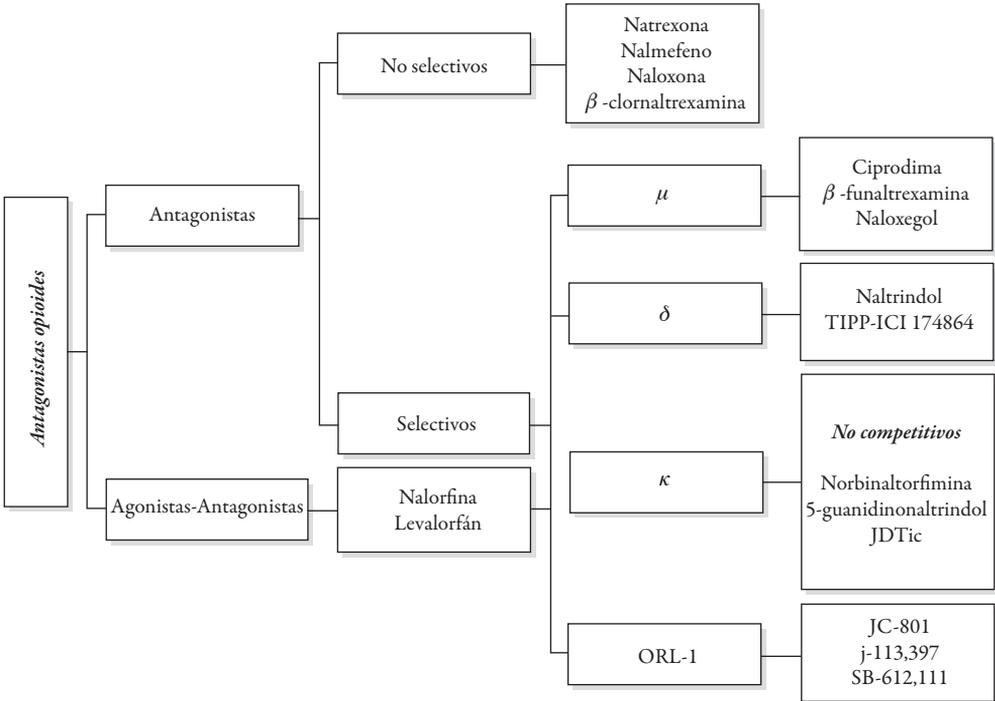


Figura 1. Clasificación de los antagonistas opioides [17-21].

En algunos casos se producen congéneres que son antagonistas competitivos en los receptores μ , pero tienen acciones agonistas en los κ . Nalorfina y levalorfán tienen tales propiedades. Otros congéneres, especialmente naloxona y naltrexona, parecen estar desprovistos de acciones agonistas e interactúan con todos los tipos de receptores opioides, aunque con afinidades diferentes. Por otro lado, nalmefeno es un antagonista μ relativamente puro que es más potente que la naloxona.

Una variedad de antagonistas no peptídicos han sido desarrollados, que son relativamente selectivos por tipos individuales de receptores opioides. Estos incluyen ciprodima y β funaltrexamina, para μ ; naltrindol para δ ; y norbinaltorfimina para κ , aunque estos agentes no están en uso clínico actualmente [17].

Química de los antagonistas opioides

Cambios en la estructura de un opioide pueden convertir un fármaco que es un agonista, en otro con acciones antagonistas en uno o más tipos de receptores opioides. La más común de tales sustituciones es la de un grupo químico grande (p. ej., un grupo alil o metilciclopropil) por el grupo N-metil que es típico de los agonistas μ . Tales sustituciones transforman la morfina en nalorfina, levorfanol en levalorfan y la oximorfona en naloxona o naltrexona. La naloxona es un derivado N-alil de oximorfona y la naltrexona es derivada de la tebaína con una estructura muy similar a la oximorfona [17].

De la naltrexona se deriva un antagonista de receptores opioides periféricos llamado metilnaltrexona. Este fármaco posee un grupo metilo con un nitrógeno, característica química que incrementa su polaridad, reduciendo el paso a través de la barrera hematoencefálica. La metilnaltrexona antagoniza el receptor μ periférico y tiene una menor afinidad por los receptores κ y δ [22]. El alvimopán es otro antagonista de receptores periféricos, con mayor selectividad sobre receptores μ que la metilnaltrexona. El alvimopán es un compuesto cuaternario, con una forma zwitteriónica que le brinda alto peso molecular y mayor polaridad [22, 23].

El nalexol es un antagonista de receptores μ periféricos que se encuentra en fase III de desarrollo. Es un derivado pegilado de la naloxona y sustrato de la glicoproteína-P, lo que limita su paso a través de la barrera hematoencefálica [21].

En la tabla 2 se resume el perfil farmacocinético en humanos de diferentes antagonistas opioides. La farmacocinética de antagonistas selectivos del receptor κ publicada, se ha determinado en modelos murinos.

Efectos farmacológicos de los antagonistas

La naloxona, el nalmefeno y la naltrexona son antagonistas opioides puros; sin embargo, existen algunas diferencias clínicas entre ellos. La naloxona y el nalmefeno revierten efectos clínicos y tóxicos de los opioides; pero el antagonismo del nalmefeno a diferencia del ejercido por la naloxona, es al menos 5 a 10 veces más prolongado. De esta manera, el nalmefeno revierte la depresión respiratoria, hipotensión y sedación, pero también la analgesia inducida por opioides. Por su parte, la naltrexona revierte efectos clínicos pero no tóxicos. Esto es explicado porque la naltrexona desplaza a opioides endógenos y agonistas opiáceos a dosis terapéuticas; sin embargo, a dosis extremadamente altas, los opioides pueden desplazar a la naltrexona de los receptores [24].

Naloxona, naltrexona y nalmefeno pueden desencadenar síndrome de abstinencia en pacientes con dependencia a opioides, pero ninguno de estos medicamentos presenta fenómenos de tolerancia ni dependencia física o psicológica [24].

Tabla 2. Perfil farmacocinético de los antagonistas opioides en seres humanos. NR: no reportada [19, 21, 22, 25].

Variable	Antagonistas opioides centrales y periféricos			Antagonistas opioides periféricos		
	Naloxona [19]	Naltrexona [19]	Nalmefeno [24]	Metilnaltrexona [22]	Alvimopán [22]	Naloxegol (fase III) [21]
Efecto sobre los receptores	Antagonista competitivo de receptores μ , κ , delta IV, IM, intraósea, SC	Antagonista competitivo de receptores μ , κ , delta VO, IM	Antagonista parcial de receptores μ , κ , delta IV, SC, IM	Antagonista específico de receptores μ periféricos IV, VO, SC	Antagonista específico de receptores μ periféricos VO	Antagonista específico de receptores μ periféricos VO
Vía de administración	IV, IM, intraósea, SC	VO, IM	IV, SC, IM	IV, VO, SC	VO	VO
Bd (%)	Vía oral: 6%. La absorción puede ser errática por vías SC o IM	Vía oral: 5%-40%	IM: 93%-100%. SC: 93%-100%	NR	VO: 6%	Absorción rápida
Inicio de acción	Vía intravenosa: 1-2 minutos. Vías intramuscular y subcutánea: 2-5 minutos	< 5 minutos	Vía intravenosa: 30 segundos a 5 minutos	30-60 min	NR	NR
T max	Vías intramuscular y subcutánea: 15 minutos	Vía oral: 1-2	Vía intramuscular: 2-3 horas. Vía subcutánea: 1,5 horas	0,1 h	1,5 h	1,58 h
Unión a proteínas plasmáticas	NR	21%-28%	45%	11%-15%	NR	NR

(Continúa)

Tabla 2. Perfil farmacocinético de los antagonistas opioides en seres humanos. NR: no reportada [19, 21, 22, 25]. (Continuación)

Variable	Antagonistas opioides centrales y periféricos			Antagonistas opioides periféricos		
	Naloxona [19]	Naltrexona [19]	Nalmefeno [24]	Metilnaltrexona [22]	Alvimopán [22]	Naloxegol (fase III) [21]
Vida media (h)	1,28	Naltrexona: 4. El metabolito 6-β-naltrexol: 13	5-15	1-9	10-17	11
Duración de la acción	Vía intravenosa: 15-90 minutos. Vía intramuscular: mayor que la IV	1-3 días	1-4 horas	NR	NR	NR
Metabolismo	Hepático principalmente por glucuronidación. El principal metabolito es naloxona-3-glucurónido	Hepático a 6-β-naltrexol, principalmente. Metabolitos menores: 2-hidroxi-3-metilnaltrexona. La vida media es mayor después de la administración IM: 5-10 días	Hepático por glucuronidación y desalquilación.	Un pequeño porcentaje sufre metabolismo hepático (glucuronidación)	Intestinal	Hepático e intestinal por glucuronidación

(Continúa)

Tabla 2. Perfil farmacocinético de los antagonistas opioides en seres humanos. NR: no reportada [19, 21, 22, 25]. (Continuación)

Variable	Antagonistas opioides centrales y periféricos			Antagonistas opioides periféricos		
	Naloxona [19]	Naltrexona [19]	Nalmefeno [24]	Metilnaltrexona [22]	Alvimopán [22]	Naloxegol (fase III) [21]
Metabolitos activos		6-β-naltrexol tiene actividad antagonista pero menos potente	Los metabolitos tienen mínima o nula actividad farmacológica	Ninguno	ADL-08-0011, producto de hidrólisis de amida	No
Eliminación	Renal 70%	Solo 2% es excretada sin cambios por orina. La vía fecal es una vía menor de eliminación	Renal 83% < 5% sin cambios, fecal 17%	Principalmente renal y cerca del 50% es excretado sin cambios en orina	Principalmente biliar, la eliminación renal es del 35% de la total	Principalmente hepática e intestinal. La depuración renal es mínima

La administración de antagonistas opioides reduce la prevalencia y gravedad de efectos indeseables de opioides como estreñimiento, íleo posoperatorio y vómito. El uso de naloxona para disminuir las reacciones adversas gastrointestinales se encuentra limitado, porque las dosis necesarias para revertir estos efectos son altas y disminuyen el efecto analgésico de los opioides, a diferencia de antagonistas como el alvimopán y metilnaltrexona, cuya actividad antagonista se encuentra restringida a receptores μ periféricos del tracto gastrointestinal, y de esta manera mejoran los síntomas gastrointestinales sin afectar la efectividad antinociceptiva de los opioides. Estos antagonistas periféricos también parecen disminuir la retención urinaria y el prurito inducido por opioides, aunque esta es una reacción adversa mediada por un efecto principalmente central [22].

La modulación de otros efectos inducidos por opioides sobre la angiogénesis y alteraciones inmunológicas también ha sido materia de estudio en el uso de antagonistas opioides. Sobre la angiogénesis, los péptidos opioides presentan efectos estimulantes, incrementando la proliferación, migración y adhesión de células endoteliales. Esto es preocupante en pacientes con cáncer que frecuentemente reciben opioides como terapia analgésica. La naloxona puede antagonizar estos efectos al coadministrarse con agonistas opioides, pero no ha mostrado efectos antiangiogénicos por sí sola [26].

Respecto al sistema inmune, la morfina ha mostrado inducir inmunosupresión severa al intervenir en la inmunidad innata y adaptativa, contribuyendo a la insuficiente depuración bacteriana y pobre curación de heridas [27]. Por otra parte, opioides como la morfina y la metadona, parecen promover la ineffectividad del tratamiento antirretroviral, por inhibición de la secreción de citoquinas que inhiben la expresión del virus de inmunodeficiencia humana y por estimulación de la expresión de correceptores CCR5 y CCR3, importantes en el proceso de entrada del virus a los linfocitos T. La metilnaltrexona, naltrexona y β -funaltrexamina han demostrado antagonizar la replicación de CCR5 por antagonismo sobre receptores [28].

A pesar de que a dosis altas, la naloxona disminuye el efecto analgésico, a dosis bajas, antagonistas opioides como naloxona y naltrexona potencian el efecto analgésico de un opioide coadministrado. El efecto de potenciación analgésica es secundario a la inhibición de la respuesta excitatoria inducida por la exposición prolongada a opioides y que genera fenómenos como tolerancia, dependencia e hiperalgesia. El mecanismo por el que el antagonista opioide a dosis bajas produce mayor acople del receptor opioide por la proteína G inhibitoria (G_i) que por G_s , es su mayor afinidad por la filamina A que por el receptor opioide. La filamina A es una proteína que interfiere con el acople a G_s , generando una respuesta inhibitoria y mejorando la respuesta antinociceptiva del opioide coadministrado [19].

Otro mecanismo que podría explicar los efectos de potenciación analgésica de la naloxona, es una acción antiinflamatoria en la glía de la médula espinal [29], a través de la inhibición del receptor *toll-like* 4 de células gliales que normalmente se encuentra asociado a transmisión glutamatérgica [19]. El incremento de glutamato, en casos de exposición prolongada a morfina, se asocia a la activación de células gliales, sobre expresión de glutamato, fenómenos de hiperalgesia, tolerancia, dependencia y depresión respiratoria inducidas por opioides [30, 31]. La coadministración de dosis bajas de naloxona con morfina revierte la expresión de transportadores de glutamato, inhibe la expresión de receptores NMDA e inhibe la activación glial, conservando los efectos antinociceptivos de la morfina [30].

Además, existe evidencia de que la naloxona a dosis bajas suprime la neuroinflamación inducida por la administración de opioides al incrementar la expresión de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y mitigar la sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , inhibir la activación del NF- κ B y de canales de calcio tipo L activados en la respuesta inflamatoria [32, 33].

Bajo circunstancias ordinarias, los antagonistas opioides producen pocos efectos en ausencia de un agonista exógeno. En el sistema endocrino, la administración de naloxona o naltrexona, por ejemplo, incrementa la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas y de corticotropinas, elevando las concentraciones de LH, FSH, ACTH y hormonas esteroideas. De esta manera, inducen la liberación de prolactina en mujeres y la secreción de cortisol y catecolaminas asociadas a situaciones como estrés y ejercicio [17].

Cuando los sistemas opioides endógenos están activados, la administración de un antagonista opioide puede tener consecuencias visibles. El uso de naloxona en choque séptico, por ejemplo, incrementa la presión arterial, preserva la perfusión tisular y alivia la hipoxia tisular [33]. Por otra parte, el uso de antagonistas del receptor κ en trastornos adictivos y del ánimo en modelos animales, genera efectos ansiolíticos y antidepresivos.

Actualmente se encuentra en etapa clínica fase I, el primer estudio sobre el uso de JD_{Tic} (antagonista del receptor κ) en seres humanos. Este estudio pretende evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis orales únicas de JD_{Tic} para, posteriormente, poder evaluar su eficacia en pacientes con dependencia a la cocaína [34].

Efectos adversos

La naloxona puede inducir agitación, alteraciones cardiovasculares (hipotensión o hipertensión, arritmias), disnea, edema pulmonar y síndrome de abstinencia a opioides en pacientes dependientes [35]. Con naltrexona se han descrito alteraciones neuro-

lógicas (cefalea, insomnio, confusión, alucinaciones), alteraciones gastrointestinales y anafilactoides. En dosis elevadas, la naloxona puede inducir toxicidad hepática, reportándose casos de elevación de transaminasas, hepatitis y lesión hepatocelular [35].

Las reacciones adversas presentadas con antagonistas opioides periféricos y con el naloxegol son gastrointestinales, principalmente (dolor abdominal, flatulencia, diarrea y náuseas). La metilnaltrexona se ha asociado a hipotensión ortostática, reacción auto-limitada y dosis dependiente, por lo que la dosis máxima sugerida es de 0,3 mg/kg [32]. Por otra parte, el alvimopán frente al placebo mostró un incremento en la incidencia de neoplasias e infarto agudo de miocardio en estudios clínicos a largo plazo [32].

Aplicaciones clínicas de los antagonistas opioides

La mala prescripción, el abuso, así como el creciente uso de los opiáceos en la práctica clínica cotidiana, se relacionan con la sobredosis de los analgésicos opioides [36, 37]. De esta manera, una de las primeras indicaciones para el uso de los antagonistas opioides es, precisamente, el *manejo de la intoxicación con opiáceos*, siendo la naloxona el fármaco de elección [38]. Asimismo, se ha reportado que el mismo fármaco puede ayudar a prevenir el deterioro memorístico en pacientes sometidos a terapia electroconvulsiva y en pacientes que toman opioides crónicamente [39, 40]. Por otro lado, junto con otros antagonistas (p. ej., buprenorfina y naltrexona), los antagonistas pueden ser utilizados como coadyuvantes en el manejo de la adicción a los opioides, adicción al alcohol e incluso, según reportes aislados, en la dependencia a la ketamina [41-45]. Respecto a la naltrexona a bajas dosis, se han reportado beneficios sintomáticos en el caso de la enfermedad de Crohn, fibromialgia, esclerosis múltiple y en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. No hay evidencia significativa de que dicho tratamiento basado en antagonistas opioides pueda cambiar el curso natural de las patologías mencionadas anteriormente; sin embargo, puede ser una herramienta útil para reducir el número de agudizaciones y exacerbaciones. Finalmente, el uso combinado de los agonistas junto con los antagonistas de receptores opioides puede reducir los efectos adversos de dichos agonistas [46-54]. Al final de este capítulo, se discutirá la evidencia clínica y el uso tradicional de los antagonistas opiáceos en indicaciones ya aprobadas.

Otras aplicaciones

A continuación presentamos evidencia tanto clínica como experimental de otros posibles usos terapéuticos de los antagonistas opioides.

Amenorrea por ejercicio

Se sabe que el sistema opioide tiene un efecto regulador de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Gran parte de dicha regulación depende del tipo de receptor

activado. Por ejemplo, la administración de morfina por vía intracerebroventricular induce la activación del eje, incrementando los niveles de hormonas tales como la corticosterona. Sin embargo, la endomorfina tipos 1 y 2 (EM-1 y EM-2) no genera dichos cambios, a pesar de ser un agonista de los receptores μ [55, 56]. Curiosamente, la administración de antagonistas opiáceos inespecíficos, genera activación de dicho eje, con la consecuente liberación de hormonas tanto hipotalámicas como hipofisarias [57, 58]. Por tanto, en términos generales, se considera que el sistema opioide es un regulador negativo de la respuesta del eje, por ejemplo frente a condiciones estresantes [59]. El papel de los antagonistas opiáceos sobre la actividad de las hormonas sexuales se ha evaluado tanto en estudios clínicos como en modelos animales. La administración aguda de naloxona incrementa los niveles de hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) y testosterona, plasmáticos de manera de dosis dependiente; mientras los niveles de hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) no son modificados en modelos animales [60]. Estudios clínicos confirman que efectivamente los niveles de LH son incrementados frente a la administración aguda de naloxona en sujetos sanos [61]. Aparentemente, dichos efectos son independientes de la acción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) sobre la adenohipófisis [62], lo cual indica una modulación directa del sistema opioide sobre la liberación de LH. La amenorrea, así como la menarquía tardía que se presenta en atletas de alto rendimiento, pueden ser explicadas por varios factores, entre los que se encuentran los cambios nutricionales, factores psicológicos relacionados con el estrés, disfunción hipotalámica y, finalmente, un incremento en la actividad del sistema opioide [63, 64]; todos estos factores en conjunto afectan la liberación de LH, así como de estrógenos y de GnRH. Por lo cual, resulta lógico pensar que el antagonismo del sistema opioide podría incrementar la liberación de gonadotrofinas, y por tanto, tener un papel en el tratamiento de la amenorrea inducida por ejercicio. Sin embargo, estudios clínicos indican que el bloqueo de opioides por medio de naloxona no modifica los niveles de gonadotrofinas ni prolactina en este grupo de pacientes en comparación con atletas eumenorreicos [65] ni tampoco al compararlo con controles [66]. Así, el uso de antagonistas tales como naltrexona para el manejo de la amenorrea inducida por ejercicio o de otros disturbios ginecológicos, puede involucrar otros grupos de hormonas como la ACTH y cortisol [67], o involucrar mecanismos metabólicos [68] que restablecen el ciclo menstrual normal.

Disquinesia

Dado que el sistema opioide participa activamente en la regulación del circuito dopaminérgico mesolímbico de recompensa [69], y que la activación de los receptores opioides (p. ej., μ y δ) incrementan los niveles de dopamina en el núcleo accumbens [70], no resulta improbable que el sistema opioide pueda ser un blanco terapéutico

para pacientes con enfermedad de Parkinson. Estudios mediante imágenes funcionales en humanos [71], así como en modelos animales [72], indican una desregulación del sistema opioide en la enfermedad de Parkinson (EP), así como mecanismos compensatorios generados por dicho sistema en los ganglios basales que pueden explicar parte de la fisiopatología de la enfermedad [73]. No hay evidencia del uso de antagonistas opioides para el manejo de la EP; sin embargo, en el caso de la disquinesia inducida por levodopa [74], estudios en primates indican una mejoría clínica con el uso de antagonistas específicos para μ (cyprodime) y δ (naltrindole), sin afectar los efectos anti-parkinsonianos de la misma levodopa [75], lo cual podría tener utilidad clínica para el manejo de las reacciones adversas de pacientes tratados con levodopa a largo plazo. Desafortunadamente, el uso de antagonistas inespecíficos (naloxona y naltrexona) para el manejo de la disquinesia inducida por levodopa no ha presentado utilidad clínica en humanos [76]. Nuevamente, estudios en macacos indican que los antagonistas específicos para μ (ADL5510) son candidatos excelentes como antidisquinéticos en pacientes con EP tratados crónicamente con levodopa [77]; sin embargo, hasta el momento no hay evidencia clínica que apoye su uso.

Epilepsia

Múltiples estudios indican que el sistema opioide participa en la fisiopatología de la epilepsia, y de ese mismo modo puede ser un blanco terapéutico susceptible de modulación [78, 79]. Paradójicamente, la administración de agonistas opioides (p. ej., morfina) ha mostrado efectos tanto proconvulsivantes como anticonvulsionantes dependiendo de la vía de administración [80] y del nivel de neurodesarrollo de los sujetos [81]. Dicho efecto es, en parte, explicado por sus efectos sobre los receptores μ y κ , y el sistema GABAérgico. Estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que la activación de los receptores κ aumentan la excitabilidad de las células del giro dentado del hipocampo [82], y de hecho, se ha descrito un incremento de la inmunorreactividad de dinorfina en las recurrentes excitatorias del hipocampo en sujetos con epilepsia del lóbulo temporal tras su estudio histopatológico [83]. De esta manera, la modulación de dicho receptor puede ser blanco farmacológico frente a crisis epilépticas, cuyo foco se localiza en dicha estructura. Se ha descrito, igualmente, que los modelos animales de inducción de convulsiones mediante ácido kaínico, la modulación ya sea del receptor κ [84] o del receptor ORL (nociceptina/orfanina) [85], puede tener repercusiones sobre la neurodegeneración inducida por dichos modelos de epilepsia. Por lo anteriormente expresado, el antagonismo de dichos receptores puede tener efectos antiepilépticos. De hecho, se ha descrito que los antagonistas opiáceos inespecíficos tienen efectos anticonvulsionantes en múltiples modelos animales [86], aunque también pueden revertir los efectos anticonvulsionantes en otros modelos experimentales [87, 88]. Teniendo

en cuenta el papel de los receptores opioides durante y después de una crisis epiléptica [89], otro de los posibles usos de los antagonistas opioides es, precisamente, el manejo del estado postictal [90]. Estudios experimentales resaltan el papel de los antagonistas específicos de los receptores μ (CTAP), así como el uso de los antagonistas inespecíficos para reducir el estado postictal [91, 92]. Por lo cual, los efectos tanto del sistema opioide como de sus antagonistas han mostrado resultados paradójicos en cuanto a su papel terapéutico en la epilepsia; por tanto, se considera que se deben realizar más estudios sobre el papel del sistema opioide endógeno en la fisiopatología de la epilepsia y de las crisis convulsivas en general.

Enfermedad de Alzheimer

El sistema opioide se encuentra expresado en estructuras que participan en el procesamiento cognitivo como el sistema límbico [93, 94]. Dentro de dicho sistema, el hipocampo es una estructura que es susceptible de lesión en enfermedades neurodegenerativas tan comunes como la enfermedad de Alzheimer (EA) [95] y explica gran parte de la sintomatología de dichos pacientes. Diferentes estudios indican que el sistema opioide se encuentra alterado en algunas enfermedades neurodegenerativas como la EA [96, 97] y que, además, este sistema puede estar involucrado en la fisiopatología de dicha demencia [98]. A pesar de la gran cantidad de evidencia experimental, no es claro si dichos cambios en el sistema opioide forman parte de la cascada que induce el déficit cognitivo o si es un mecanismo compensatorio frente a la neurodegeneración. En este sentido, gran parte de la evidencia indica que la activación del sistema opioide endógeno puede explicar parte del déficit cognitivo. Se ha reportado una sobreexpresión de los niveles de encefalina en el hipocampo de animales transgénicos que producen grandes cantidades de proteína humana PPA (proteína precursora del amiloide) [97, 99]. Por otro lado, en un interesante estudio de Meilandt *et al.* [100], se ha encontrado que dicha sobreexpresión de encefalina se presenta en tejido cerebral humano de pacientes con EA, y que la expresión de precursores opioides (preproencefalina), así como de met-encefalina se relacionan con las alteraciones cognitivas y comportamentales en animales transgénicos como modelo de EA. Dicha afirmación se basa en que el uso del antagonista para los receptores μ (β -funaltrexamine) puede revertir dichos efectos [100]. Asimismo, se ha planteado que los antagonistas κ pueden prevenir la neurodegeneración [101]; sin embargo, estudios clásicos con naltrexone en sujetos con alzhéimer [102, 103] no han revelado una mejoría clínica significativa. Por último, el antagonista altamente selectivo de receptores opioides tipo δ (naltridone), atenúa el déficit cognitivo en modelos murinos de EA [104]. Evidencia reciente, indica que fármacos con actividad selectiva para diferentes tipos de neurotransmisores serán utilizados para atenuar el déficit cognitivo de los pacientes con alzhéimer en fases tempranas

[105, 106], así como en déficit cognitivo leve, el cual se considera un estado previo al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, gran parte de dichos estudios son ensayos clínicos en fases preliminares y se requieren estudios con una población mucho mayor.

Dolor

Dentro de los sistemas de modulación del dolor, se han descrito diferentes estructuras del sistema nervioso central que participan activamente en dicho proceso: amígdala, corteza cingulada rostral anterior, sustancia gris periacueductal, locus ceruleus y médula rostral ventral, entre otros [107]. La mayoría de las neuronas que conforman dichas estructuras, son productoras de opioides endógenos e, igualmente, expresan receptores opioides [108, 109]. Una de las estructuras más estudiadas en cuanto al procesamiento modulador descendente del dolor es la sustancia gris periacueductal; estudios clásicos indican que los efectos antinociceptivos de la estimulación eléctrica de dicha región pueden ser revertidos por naloxona [110], lo cual indica que la activación del sistema opioide endógeno es necesaria para la modulación descendente del dolor, aunque no es el único sistema de neurotransmisión implicado. De esta manera, los agonistas opiáceos han sido utilizados ampliamente para el manejo de diferentes tipos de dolor [111, 112]; sin embargo, debido a los efectos adversos reportados con su uso crónico [113, 114], así como los fenómenos de tolerancia [115, 116] y dependencia [117-119], revelan que su uso es limitado y, por tanto, tienen unas indicaciones terapéuticas específicas. Curiosamente, se ha reportado un fenómeno poco comprendido, denominado hiperalgia inducida por opiáceos [117, 120, 121], donde paradójicamente la administración de agonistas opioides puede incrementar la sensibilidad al dolor o reducir su umbral. Dicho fenómeno puede ser revertido mediante dosis ultrabajas de naloxona en modelos murinos [122]. Por otro lado, estudios clínicos indican que los antagonistas opiáceos en bajas dosis (p. ej., naltrexona) pueden aumentar la eficacia analgésica de algunos agonistas opiáceos como la oxiconona y la metadona, además de reducir la tolerancia y dependencia de estos analgésicos [123-125]. Dicha indicación terapéutica es algo paradójica, así como contraintuitiva; teniendo en cuenta que estos antagonistas pueden competir, así como desplazar el efecto de los agonistas de receptores opiáceos. Los agonistas opiáceos tienen un efecto inicialmente inhibitorio; sin embargo, con su uso crónico los efectos sobre los receptores se vuelven excitatorios [126], posiblemente debido a una alteración en el acople con las proteínas G y con la adenilato ciclasa [124, 127]. De esta manera, el uso combinado de agonista/antagonista puede reducir dicha conversión y así limitar los efectos adversos. Finalmente, hay evidencia tanto clínica como experimental de que los antagonistas opiáceos pueden ser utilizados en monoterapia para el tratamiento de diferentes tipos de dolor crónico [46, 128, 129], así como en combinación con metadona para el manejo del dolor neuropático [123]. Estudios

en modelos animales, indican que el uso de antagonistas opioides a bajas dosis genera una sobrerregulación (*up-regulation*) de los receptores μ en regiones cerebrales que participan en el procesamiento del dolor [130, 131], y además incrementan la expresión de opioides endógenos tales como la beta-endorfina [46, 132]. Por lo cual, el uso de antagonistas opioides puede tener una utilidad terapéutica para reducir efectos adversos de los opiáceos (hiperalgesia inducida por opiáceos), potenciar los efectos analgésicos de los agonistas opiáceos y, finalmente, a bajas dosis puede tener un efecto analgésico importante *per se*.

Potenciación cognitiva

Como se ha mencionado anteriormente, el sistema opioide participa en diferentes funciones cognitivas superiores tales como la memoria y el aprendizaje [133, 134]. De hecho, las estructuras cerebrales encargadas del procesamiento de la memoria están compuestas por neuronas que sintetizan opioides endógenos, expresan sus receptores y además modifican su plasticidad sináptica de acuerdo con una activación diferencial de dichos receptores [93, 94, 135, 136]. Estudios clásicos con animales de experimentación han reportado un incremento en la ejecución de tareas de memoria tras la administración tanto central como periférica de antagonistas opiáceos [137, 138]. Al parecer, la inactivación del sistema opioide facilita la activación del sistema noradrenérgico central por el complejo amigdalino, y dicha activación incrementa el procesamiento cognitivo [139, 140]. Además, los antagonistas opioides pueden incrementar la actividad sináptica del hipocampo directamente. Estudios *in vitro* indican que la administración de naloxona prolonga la potenciación a largo plazo (*long term potentiation-LTP*) de la colateral de Schaffer a CA1 [141], cambios a su vez asociados con un incremento en la ejecución de la memoria espacial. Acorde con los anteriores resultados, diferentes estudios indican que la administración de los agonistas opioides tiene efectos amnésicos [142, 143] y, por tanto, soporta el papel de potenciador cognitivo de los antagonistas. Sin embargo, algunos estudios indican que en el caso de la memoria espacial los antagonistas pueden mejorar [141, 144] o deteriorar [145] la ejecución de dicho tipo de memoria, dependiendo de la especificidad y la reversibilidad de dichos antagonistas. Estudios en primates han reportado un patrón en *U invertida* para los efectos de la naloxona, donde bajas dosis tienen pocos efectos, dosis intermedias mejoran y dosis altas deterioran las tareas de memoria de reconocimiento visual [146]. Estudios clínicos indican que dichos efectos duales pueden ser dependientes del grado de activación emocional, y por tanto, la naltrexona puede desplazar dicha curva de *U invertida* descrita anteriormente [147]. De esta manera, el efecto de los antagonistas sobre el procesamiento de la memoria tiene efectos variados dependiendo de la dosis, del estado emocional de los sujetos y del grado de especificidad y reversibilidad del antagonista.

Trastornos psiquiátricos y del comportamiento

Existe una gran diversidad de trastornos psiquiátricos que tienen componentes afectivos y emocionales que involucran el sistema opioide [148, 149]. Dentro de dichas patologías se encuentran los trastornos alimentarios, y, precisamente, el que más se ha estudiado en relación con el sistema opioide es el trastorno por atracón (*binge eating disorder*) [150]. Se ha descrito que el principal receptor opioide involucrado en este trastorno es el receptor μ , el cual se ha visto que participa en la mediación de respuestas hedónicas [151, 152]. Los primeros estudios que demostraron el efecto de los antagonistas opioides en la respuesta a la ingesta de alimentos, datan desde 1986, donde se demostró que incluso en poblaciones de sujetos sanos, los sujetos que recibían naltrexona preferían concentraciones más bajas de azúcar en comparación con los sujetos que recibían placebo [153]. De igual manera, estudios en pacientes bulímicos demostraron una disminución en la cantidad de comida ingerida y del tiempo del episodio de atracón, después de la administración durante seis semanas de naltrexona [154]. En una paciente con trastorno alimentario de atracón con dosis de 100 mg de naltrexona al día se reportó mejoría en 14 días de tratamiento [155]. Se han descrito mejorías del 5% hasta al 10% de reducción de peso en pacientes obesos en manejo dietario, asociado a bupropión (360 mg/día) junto con naltrexona (32 mg/día) [156]. Recientemente, se utilizó un antagonista específico para μ (GSK1521498) en el tratamiento del trastorno por atracón, donde se evidenció una disminución significativa de los episodios de atracón y de la ingesta de comida a comparación del placebo, sin ningún efecto adverso sobre la memoria o la cognición [157].

Por otro lado, dado el poco margen terapéutico para el manejo farmacológico de los trastornos del espectro autista [158], los antagonistas opioides se convierten en una buena opción. Estudios en animales han demostrado que las relaciones sociales, en parte, podrían estar mediadas por neurotransmisores como la serotonina, la melatonina y los opioides [157]. Basados en dichos modelos, se ha planteado la hipótesis de que el autismo pudiera ser consecuencia de una actividad excesiva opioide durante el período neonatal [159]. Asimismo, se han reportado niveles elevados tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo de péptidos opioides, que contribuyen aún más a la hipótesis de la sobreactivación del sistema opioide en el autismo [86]. De esta manera, se ha utilizado la naltrexona en dosis de 0,5 hasta 2 mg/kg/día, en el tratamiento del autismo y se ha visto que es especialmente eficaz en la disminución en comportamientos de autolesión [160].

Teniendo en cuenta la importancia del papel del sistema opioide endógeno en muchas funciones cognitivas, se cree que una función aberrante de este, podría ser un factor etiológico importante en el desarrollo de indiferencia social, y la incapacidad de gene-

rar enlaces sociales estables, como en el caso del trastorno de la personalidad límite [161]. Dicha afirmación es respaldada por el hecho de que la mayoría de los pacientes con este trastorno, tienden a usar sustancias cuyas dianas son los receptores μ [162] y, además, presentan variantes genéticas del receptor D2 de dopamina [163], lo que en consecuencia genera mayor riesgo de dependencia y de abuso de opioides en tales pacientes [164]. Algunos síntomas disociativos en pacientes con trastorno de personalidad límite y con despersonalización crónica, pueden ser manejados con antagonistas opioides tipo naltrexona y naloxona [165, 166]. Además, la naltrexona ha sido utilizada en el manejo sintomático de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo [167, 168], en sujetos con conductas autolesivas [169] y como coadyuvante del trastorno por estrés postraumático [43, 170].

Finalmente, dada la participación del sistema opioide en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y de su expresión en estructuras del sistema límbico, el uso de antagonistas opioides puede ser utilizado como regulador de los efectos cognitivos del estrés [105], el cual, a su vez, está relacionado con el desarrollo de múltiples trastornos psiquiátricos y del comportamiento.

Utilidad de los antagonistas opiáceos en dependencia por etanol y opioides

El alcohol induce la liberación de opioides endógenos en los sistemas de recompensa (el tegmento ventral y núcleo accumbens), facilita la neurotransmisión dopaminérgica y controla los efectos eufóricos y placenteros del etanol. En 1994, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó naltrexona para el tratamiento de la dependencia a etanol, con el objetivo de reducir el riesgo de recaídas, mantener la abstinencia y reducir el deseo por el consumo durante las fases iniciales de la recuperación. Una revisión sistemática de Cochrane apoya la eficacia del uso de naltrexona, ya que se asocia con la disminución en la cantidad y frecuencia de consumo, un mayor número de días de abstinencia de consumo y mayor número de días de consumo pesado frente a placebo [171].

A pesar de la evidencia a favor de su efectividad, el uso clínico de la naltrexona ha estado limitado por la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento, influenciada, entre otros factores, por el grado de motivación del paciente por el abandono del consumo y por la pobre adherencia a la terapia en el esquema de administración diaria. Para mejorar la adherencia al tratamiento, se diseñó naltrexona en forma farmacéutica inyectable de larga acción para aplicación mensual, que demostró ser bien tolerada y efectiva después de seis meses de tratamiento en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, publicado en *JAMA* en 2005. En este estudio, la naltrexona inyectable de larga acción disminuyó 25% la tasa de días de abstinencia frente al placebo ($P = 0,03$) y el sexo masculino mostró mayor efecto del tratamiento. La tasa de discontinuación del tratamiento fue similar en los sujetos que recibieron naltrexona y placebo [172].

Nalmefeno es otro antagonista opioide aprobado para el manejo de dependencia a etanol, con la ventaja que no exhibe hepatotoxicidad dependiente de dosis, como lo puede hacer la naltrexona, lo que aumenta su perfil de seguridad en pacientes con disfunción hepática alcohólica. El tratamiento con naltrexona administrada solo en situaciones de riesgo de consumo, ha mostrado ser más eficaz que la administración diaria, disminuyendo el número promedio de bebidas diarias, con mayor efecto en el género masculino, y mejorando las pruebas de función hepática en pacientes con enfermedad hepática asociada al consumo [173].

El tratamiento de la dependencia a opioides es otra indicación aprobada para el uso de antagonistas opioides. La exposición prolongada a los opioides genera hipersensibilización del sistema de recompensa del cerebro, de tal manera que el individuo puede experimentar un deseo patológico por consumir la sustancia (*craving*), independiente de la aparición de los síntomas de abstinencia. Antagonistas opioides, como la naltrexona, bloquean los efectos eufóricos de los opioides y de esta manera disminuyen el refuerzo positivo del consumo. Los antagonistas opioides no tienen potencial adictivo y no inducen la tolerancia. Al igual que en la dependencia a etanol, los estudios clínicos han demostrado que las formulaciones de liberación sostenida de la naltrexona son más eficaces que el placebo en términos de reducción del *craving* y reducción de consumo de opioides [174].

Estatus de desarrollo clínico de los antagonistas opioides en usos terapéuticos potenciales

A pesar de la evidencia preclínica experimental y pese al conocimiento cada vez más profundo de la fisiopatología de las entidades clínicas mencionadas anteriormente, no hay evidencia clínica del papel de la naloxona, o de la naltrexona en la enfermedad de Alzheimer, amenorrea, disquinesia o epilepsia [34]. Con respecto a esta última indicación, hay un estudio clínico de fase III en curso, dirigido a establecer la eficacia de la naloxona en disfunción respiratoria postictal en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas (NCT02332447) [34].

La mayor evidencia clínica se encuentra con el uso de la naloxona y la naltrexona como coadyuvantes en diferentes tipos de dolor, generalmente en combinación con la oxycodona, en la que el uso de estos compuestos podría reducir las reacciones adversas derivadas del uso de agonistas opioides, y a la vez mejorar el efecto analgésico [34, 175]. Gran parte de la evidencia clínica para el uso de naltrexona en diferentes tipos de dolor está actualmente en estudio: dolor secundario a osteoartritis (NCT00420992); dolor regional complejo (NCT02502162), y fibromialgia (NCT00568555), entre otros [34]. Recientemente, la FDA aprobó una preparación de liberación extendida de

naloxona/oxicodona para dolor severo que requiere manejo de opioides por horario a largo plazo [176].

En un estudio aleatorizado, doble ciego, la naltrexona mostró seguridad y eficacia al reducir la actividad inflamatoria, así como una mejoría de los síntomas (principalmente dolor) en pacientes con enfermedad de Crohn [177]. Aunque dichos resultados han sido controversiales debido al tamaño de la muestra [47], un nuevo estudio se está realizando (NCT01810185) [34].

De igual manera, el efecto de la naltrexona en el control de impulsos de pacientes con enfermedad de Parkinson ha mostrado resultados prometedores. Sin embargo, se han controvertido los resultados basados en la aplicación de escalas, debido a la falta de eficacia en la respuesta clínica global de estos pacientes [178].

Además, se está desarrollando un estudio clínico de fase III para evaluar la eficacia de un espray nasal de naloxona para el manejo de pacientes con síndrome del atracón (*binge eating disorder*) (NCT01567670) [34].

Finalmente, no existe experiencia clínica para la combinación de ciprodimina/naltrindol [34].

CONCLUSIÓN

El sistema opioide tiene una amplia distribución en el sistema nervioso central y, por ende, participa en diferentes funciones nerviosas superiores. La interacción de los opioides endógenos con sus respectivos receptores modula la función celular de dichas regiones centrales. Asimismo, el sistema opioide participa en la fisiopatología de diferentes trastornos endocrinos, neuronales, inmunológicos y, finalmente, comportamentales. Los efectos de los fármacos antagonistas son evidentes en aquellos sistemas de neurotransmisión que están activos en condiciones basales y el sistema opioide forma parte de dichos sistemas de neurotransmisión; por este motivo, los antagonistas opioides pueden generar diferentes efectos fisiológicos en sujetos sanos. Sin embargo, el sistema opioide puede estar sobreactivado en diferentes trastornos, revisados anteriormente, y por tanto, su modulación mediante antagonistas podría tener utilidad terapéutica. De estos usos novedosos, el más importante es el del control de los efectos adversos y el favorecimiento de la analgesia por agonistas opioides, que ha dado lugar a la inclusión de esta combinación (agonista más antagonista opioide) en el arsenal terapéutico para el manejo del dolor. Finalmente, dados los efectos adversos y en algunos casos idiosincráticos de los antagonistas opioides inespecíficos, el uso de antagonistas específicos para los receptores opioides (μ , κ y δ), así como de los ORL, puede ser una estrategia

terapéutica futura. Es necesario realizar más estudios clínicos para determinar la eficacia, así como el perfil de seguridad de muchos de los antagonistas opioides que se encuentran en las fases experimentales en indicaciones tan variadas como la enfermedad de Parkinson, el síndrome del atracón y el manejo de dependencia por cocaína.

AGRADECIMIENTOS

A Jessica Méndez Garzón (q.e.p.d.), quien colaboró con la parte introductoria del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Laux-Biehlmann, J. Mouheiche, J. Vérièpe, Y. Goumon, Endogenous morphine and its metabolites in mammals: History, synthesis, localization and perspectives, *Neuroscience*, **13**, 233 (2013).
2. A. Corbett, S. McKnight, G. Henderson, Opioids receptors. Advancing research for the life scientist. TOCRIS. URL: <http://www.tocris.com/pdfs/oprev.pdf>, octubre, 2014.
3. R.J. Bodnar, Endogenous opiates and behavior: 2012, *Peptides*, **38**, 2 (2013).
4. M.J. Brownstein, A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 12 (1993).
5. M. Waldhoer, S.E. Bartlett, J.L. Whistler, Opioid receptors, *Ann. Rev. Biochem.*, **73**, 953-990 (2004).
6. A.M. Trescot, S. Datta, M. Lee, H. Hansen, Opioid pharmacology, *Pain Physician*, **11**, S133 (2008).
7. M.J. Christie, Cellular neuroadaptations to chronic opioids: Tolerance, withdrawal and addiction, *Br. J. Pharmacol.*, **154**, 2 (2008).
8. H.Y. Wang, E. Friedman, M.C. Olmstead, L.H. Burns, Ultra-low-dose naloxone suppresses opioid tolerance, dependence and associated changes in mu opioid receptor-G protein coupling and Gbetagamma signaling, *Neuroscience*, **135**, 1 (2005).
9. C. Harrison, D. Smart, D.G. Lambert, Stimulatory effects of opioids, *Br. J. Anaesth.*, **81**, 1 (1998).
10. K. Takahama, T. Shirasaki, Central and peripheral mechanisms of narcotic anti-tussives: Codeine-sensitive and -resistant coughs, *Cough*, **9**, 3 (2007).

11. M. Sobczak, M. Sałaga, M.A. Storr, J. Fichna, Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: Current concepts and future perspectives, *J. Gastroenterol.*, **49**, 1 (2014).
12. R. Labianca, P. Sarzi-Puttini, S.M. Zuccaro, P. Cherubino, R. Vellucci, D. Fornasari, Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain, *Clin. Drug Investig.*, **32**, 53 (2012).
13. S. Mercadante, E. Arcuri, Opioids and renal function, *J. Pain*, **5**, 1 (2004).
14. N.A. Francisco, Control of breathing: How to better understand the respiratory effects of opioids, *Eur. J. Pain Supplem.*, **5**, 1 (2004).
15. M.K. Pugsley, The opioid receptor independent actions of kappa receptor agonists in the cardiovascular system, *Curr. Pharm. Des.*, **10**, 20 (2004).
16. T.B. Strouse, Pharmacokinetic drug interactions in palliative care: Focus on opioids, *Palliat. Med.*, **12**, 11 (2009).
17. T.L. Yaksh, M.S. Wallance, "Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics", Ed. L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman, McGraw-Hill, San Diego, 2012.
18. P.S. Portoghese, R. el Kouhen, P.Y. Law, H.H. Loh, B. Le Bourdonnec, Affinity labels as tools for the identification of opioid receptor recognition sites, *Farmaco*, **56**, 3 (2001).
19. V. Barnett, R. Twycross, M. Mihalyo, A. Wilcock, Opioid antagonists, *J. Pain Symptom. Manag.*, **47**, 2 (2014).
20. M. Urbano, M. Guerrero, H. Rosen, E. Roberts, Antagonists of the kappa opioid receptor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 24 (2014).
21. W.D. Chey, L. Webster, M. Sostek, J. Lappalainen, P.N. Barker, J. Tack, Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain, *N. Engl. J. Med.*, **370**, 25 (2014).
22. G. Becker, H.E. Blum, Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus, *Lancet*, **373**, 9670 (2009).
23. G. Becker, D. Galandi, H.E. Blum. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: A systematic review, *J. Pain Symptom. Manag.*, **34**, 5 (2007).

24. Clinical Key. Agents, nalmefene, drug monograph. URL: <https://www.clinicalkey.com.ezproxy.unisabana.edu.co/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/6-s2.0-424/{%22scope%22:%22all%22,%22query%22:%22nalmefene%22}>, accesado en octubre, 2014.
25. K. Bui, F. She, M. Sostek, The effects of renal impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naloxegol, *J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 1375 (2014).
26. X. Dai, H.J. Song, S.G. Cui, T. Wang, Q. Liu Q, R. Wang, The stimulative effects of endogenous opioids on endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis in vitro, *Eur. J. Pharmacol.*, **628**, 42 (2010).
27. J.L. Martin, L. Koodie, A.G. Krishnan, R. Charboneau, R.A. Barke, S. Roy, Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site, *Am. J. Pathol.*, **176**, 2 (2010).
28. N. El-Hage, S.M. Dever, E.M. Podhaizer, C.K. Arnatt, Y. Zhang, K.F. Hauser. A novel bivalent HIV-1 entry inhibitor reveals fundamental differences in CCR5- μ -opioid receptor interactions between human astroglia and microglia, *AIDS*, **27**, 14 (2013).
29. C.S. Wong, The mechanisms of ultra-low dose opioid agonist-antagonist, *J. Formos. Med. Assoc.*, **110**, 10 (2011).
30. S.L. Lin, R.Y. Tsai, C.H. Shen, F.H. Lin, J.J. Wang, S.T. Hsin, C.S. Wong, Co-administration of ultra-low dose naloxone attenuates morphine tolerance in rats via attenuation of NMDA receptor neurotransmission and suppression of neuroinflammation in the spinal cords, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **96**, 236 (2010).
31. M.R. Hutchinson, Y. Zhang, M. Shridhar, J.H. Evans, M.M. Buchanan, T.X. Zhao, P.F. Slivka, B.D. Coats, N. Rezvani, J. Wieseler, T.S. Hughes, K.E. Landgraf, S. Chan, S. Fong, S. Phipps, J.J. Falke, L.A. Leinwand, S.F. Maier, H. Yin, K.C. Rice, L.R. Watkins, Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain Behav. Immun.*, **24**, 1 (2010).
32. S.L. Lin, R.Y. Tsai, Y.H. Tai, C.H. Cherng, C.T. Wu, C.C. Yeh, C.S. Wong, Ultra-low dose naloxone upregulates interleukin-10 expression and suppresses neuroinflammation in morphine-tolerant rat spinal cords, *Behav. Brain Res.*, **207**, 1 (2010).
33. W.C. Jan, C.H. Chen, K. Hsu, P.S. Tsai, C.J. Huang. L-type calcium channels and μ -opioid receptors are involved in mediating the anti-inflammatory effects of naloxone, *J. Surg. Res.*, **167**, 2 (2011).

34. RTI International, National Institute on Drug Abuse (NIDA). Clinicaltrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01431586?term=jdtic&rank=1>, accesado en octubre, 2014.
35. L.G. Maxwell, S.C. Kaufmann, S. Bitzer, E.V. Jr Jackson, J. McGready, S. Kost-Byerly, L. Kozlowski, S.K. Rothman, M. Yaster, The effects of a small-dose naloxone infusion on opioid-induced side effects and analgesia in children and adolescents treated with intravenous patient-controlled analgesia: A double-blind, prospective, randomized, controlled study, *Anesth. Analg.*, **100**, 4 (2005).
36. S. Okie, A flood of opioids, a rising tide of deaths, *N. Engl. J. Med.*, **363**, 21 (2010).
37. L.J. Paulozzi, D.S. Budnitz, Y. Xi, Increasing deaths from opioid analgesics in the United States, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **15**, 9 (2006).
38. E.W. Boyer, Management of opioid analgesic overdose, *N. Engl. J. Med.*, **367**, 2 (2012).
39. J. Prudic, L. Fitzsimons, M.S. Nobler, H.A. Sackeim, Naloxone in the prevention of the adverse cognitive effects of ECT: A within subject, placebo controlled study, *Neuropsychopharmacology*, **21**, 2 (1999).
40. P. Rapeli, C. Fabritius, H. Alho, M. Salaspuro, K. Wahlbeck, H. Kalska, Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: A naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls, *BMC Clin. Pharmacol.*, **12**, 7 (2007).
41. R.D. Weiss, M.L. Griffin, J.S. Potter, D.R. Dodd, J.A. Dreifuss, H.S. Connery, K.M. Carroll, Who benefits from additional drug counseling among prescription opioid-dependent patients receiving buprenorphine-naloxone and standard medical management? *Drug Alcohol Depend.*, **1**, 140 (2014).
42. D.M. Hartung, D. McCarty, R. Fu, K. Wiest, M. Chalk, D.R. Gastfriend, Extended-release naltrexone for alcohol and opioid dependence: A meta-analysis of healthcare utilization studies, *J. Subst. Abuse Treat.*, **47**, 2 (2014).
43. I.L. Petrakis, J. Poling, C. Levinson, C. Nich, K. Carroll, E. Ralevski, B. Rounsaville, Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid post-traumatic stress disorder, *Biol. Psychiatry*, **1**, 60 (2006).
44. I.L. Petrakis, E. Ralevski, N. Desai, L. Trevisan, R. Gueorguieva, B. Rounsaville, J.H. Krystal, Noradrenergic vs. serotonergic antidepressant with or without nal-

- trexone for veterans with PTSD and comorbid alcohol dependence, *Neuropsychopharmacology*, **37**, 996 (2012).
45. A. Garg, P. Sinha, P. Kumar, O. Prakash, Use of naltrexone in ketamine dependence, *Addict. Behav.*, **39**, 8 (2014).
 46. J.P. Smith, H. Stock, S. Bingaman, D. Mauger, M. Rogosnitzky, I.S. Zagon, Low-dose naltrexone therapy improves active Crohn's disease, *Am. J. Gastroenterol.*, **102**, 820 (2007).
 47. D. Segal, J.K. Macdonald, N. Chande, Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **21**, 2 (2014).
 48. J. Younger, N. Noor, R. McCue, S. Mackey, Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: Findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels, *Arthritis Rheum.*, **65**, 529 (2013).
 49. M. Gironi, F. Martinelli-Boneschi, P. Sacerdote, C. Solaro, M. Zaffaroni, R. Cavarretta, L. Moiola, S. Bucello, M. Radaelli, V. Pilato, M. Rodegher, M. Cursi, S. Franchi, V. Martinelli, R. Nemni, G. Comi, G. Martino, A pilot trial of low-dose naltrexone in primary progressive multiple sclerosis, *Mult. Scler.*, **14**, 8 (2008).
 50. B.A. Cree, E. Kornyeieva, D.S. Goodin, Pilot trial of low-dose naltrexone and quality of life in multiple sclerosis, *Ann. Neurol.*, **68**, 2 (2010).
 51. T. Frech, K. Novak, M.P. Revelo, M. Murtaugh, B. Markewitz, N. Hatton, M.B. Scholand, E. Frech, D. Markewitz, A.D. Sawitzke, Low-dose naltrexone for pruritus in systemic sclerosis, *Int. J. Rheumatol.*, **2011**, Epub, Sep. 12 (2011).
 52. B. Bihari, Low-dose naltrexone for normalizing immune system function, *Altern. Ther. Health Med.*, **19**, 2 (2013).
 53. J. Younger, L. Parkitny, D. McLain, The use of low-dose naltrexone (LDN) as a novel anti-inflammatory treatment for chronic pain, *Clin. Rheumatol.*, **33**, 4 (2014).
 54. M.O. Nava-Mesa, R. López, Efectos del sistema opioide sobre el procesamiento de la memoria. Evidencia clínica y experimental, *Rev. Colomb. Med. Fís. Rehabil.*, **19**, 55 (2009).
 55. T.L. Coventry, D.S. Jessop, D.P. Finn, M.D. Crabb, H. Kinoshita, M.S. Harbuz, Endomorphins and activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, *J. Endocrinol.*, **169**, 185 (2001).

56. J.E. Zadina, L. Hackler, L.J. Ge, A.J. Kastin, A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor, *Nature*, **3**, 386 (1997).
57. G.A. Carrasco, L.D. Van de Kar, Neuroendocrine pharmacology of stress, *Eur. J. Pharmacol.*, **463**, 235 (2003).
58. R.J. Bodnar, Endogenous opiates and behavior: 2011, *Peptides*, **38**, 463 (2012).
59. P.J. Brunton, S.L. Meddlem, S. Ma, T. Ochedalski, A.J. Douglas, J.A. Russell, Endogenous opioids and attenuated hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune challenge in pregnant rats, *J. Neurosci.*, **25**, 5117 (2005).
60. B. Singh, V. Dixit, P. Singh, G. Georgie, V. Dixit, Effect of naloxone on the plasma levels of LH, FSH, prolactin and testosterone in Beetal bucks, *Small Rumin. Res.*, **37**, 51 (2000).
61. C.A. Villanueva-Díaz, R. Pineda-Viedas, M.G. Echavarría-Sánchez, A. Juárez-Bengoa, Change of pulsatile release and luteinizing hormone response to naloxone related to testicle damage, *Ginecol. Obstet. Mex.*, **75**, 200 (2007).
62. P. Palta, T. Chandrasekhar, B.S. Prakash, M.L. Madan, Effect of naloxone on GnRH-induced LH and FSH release in buffalo, *Bubalus bubalis*, *Indian J. Exp. Biol.*, **38**, 390 (2000).
63. J. Buvat, M. Buvat-Herbaut, Ovulation disturbances in athletes and their mechanisms, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, **20**, 899 (1991).
64. M.P. Warren, N.E. Perlroth, The effects of intense exercise on the female reproductive system, *J. Endocrinol.*, **170**, 3 (2001).
65. M.H. Samuels, C.F. Sanborn, F. Hofeldt, R. Robbins, The role of endogenous opiates in athletic amenorrhea, *Fertil. Steril.*, **55**, 507 (1991).
66. G. Dixon, P. Eurman, B.E. Stern, B. Schwartz, R.W. Rebar, Hypothalamic function in amenorrheic runners, *Fertil. Steril.*, **42**, 377 (1984).
67. G. Botticelli, A. Bacchi-Modena, D. Bresciani, P. Villa, L. Aguzzoli, P. Florio, R.E. Nappi, F. Petraglia, A.R. Genazzani, Effect of naltrexone treatment on the treadmill exercise-induced hormone release in amenorrheic women, *J. Endocrinol. Invest.*, **15**, 839 (1992).
68. F. Fruzzetti, C. Bersi, D. Parrini, C. Ricci, A.R. Genazzani, Effect of long-term naltrexone treatment on endocrine profile, clinical features, and insulin sensi-

- tivity in obese women with polycystic ovary syndrome, *Fertil. Steril.*, **77**, 936 (2002).
69. J.D. Belluzzi, L. Stein, Enkephalin may mediate euphoria and drive-reduction reward, *Nature*, **266**, 556 (1977).
 70. C. Gianoulakis, Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse, *Curr. Top. Med. Chem.*, **9**, 999 (2009).
 71. P. Piccini, R.A. Weeks, D.J. Brooks, Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias, *Ann. Neurol.*, **42**, 720 (1997).
 72. H. Koizumi, R. Morigaki, S. Okita, S. Nagahiro, R. Kaji, M. Nakagawa, S. Goto, Response of striosomal opioid signaling to dopamine depletion in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease: A potential compensatory role, *Front. Cell. Neurosci.*, **7**, 74 (2013).
 73. G.B. Stefano, K.J. Mantione, M. Králíčková, R. Ptacek, H. Kuzelova, T. Esch, R.M. Kream, Parkinson's disease, L-DOPA, and endogenous morphine: A revisit, *Med. Sci. Monit.*, **18**, RA133 (2012).
 74. G. Fabbrini, J.M. Brotchie, F. Grandas, M. Nomoto, C.G. Goetz, Levodopa-induced dyskinesias, *Mov. Disord.*, **22**, 1379 (2007).
 75. B. Henry, S.H. Fox, A.R. Crossman, J.M. Brotchie, Mu- and delta-opioid receptor antagonists reduce levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease, *Exp. Neurol.*, **171**, 139 (2001).
 76. S.H. Fox, A.E. Lang, J.M. Brotchie, Translation of nondopaminergic treatments for levodopa-induced dyskinesia from MPTP-lesioned nonhuman primates to phase IIa clinical studies: Keys to success and roads to failure, *Mov. Disord.*, **21**, 1578 (2006).
 77. J.B. Koprach, S.H. Fox, T.H. Johnston, A. Goodman, B. Le Bourdonnec, R.E. Dolle, R.N. DeHaven, D.L. DeHaven-Hudkins, P.J. Little, J.M. Brotchie, The selective mu-opioid receptor antagonist ADL5510 reduces levodopa-induced dyskinesia without affecting antiparkinsonian action in MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease, *Mov. Disord.*, **26**, 1225 (2011).
 78. F.C. Tortella, Endogenous opioid peptides and epilepsy: Quieting the seizing brain?, *Trends Pharmacol. Sci.*, **9**, 366 (1988).

79. K. Ramabadran, M. Bansinath, Endogenous opioid peptides and epilepsy, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **28**, 47 (1990).
80. H. Frenk, Pro- and anticonvulsant actions of morphine and the endogenous opioids: Involvement and interactions of multiple opiate and non-opiate systems, *Brain Res.*, **287**, 197 (1983).
81. H. Van Praag, M. Falcon, D. Guendelman, H. Frenk, The development of analgesic, pro- and anti-convulsant opiate effects in the rat, *Ann. Ist. Super. Sanita*, **29**, 419 (1993).
82. C.M. McDermott, L.A. Schrader, Activation of κ opioid receptors increases intrinsic excitability of dentate gyrus granule cells, *J. Physiol.*, **589**, 3517 (2011).
83. C.R. Houser, J.E. Miyashiro, B.E. Swartz, G.O. Walsh, J.R. Rich, A.V. Delgado-Escueta, Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy, *J. Neurosci.*, **10**, 267 (1990).
84. E. Schunk, C. Aigner, N. Stefanova, G. Wenning, H. Herzog, C. Schwarzer, Kappa opioid receptor activation blocks progressive neurodegeneration after kainic acid injection, *Hippocampus*, **21**, 1010 (2011).
85. G. Armagan, E. Bojnik, E. Turunc, L. Kanit, O. Gündüz Çinar, S. Benyhe, A. Borsodi, A. Yalcin, Kainic acid-induced changes in the opioid/nociceptin system and the stress/toxicity pathways in the rat hippocampus, *Neurochem. Int.*, **60**, 555 (2012).
86. M.S. Nandhu, G. Naijil, S. Smijin, S. Jayanarayanan, C.S. Paulose, Opioid system functional regulation in neurological disease management, *J. Neurosci. Res.*, **88**, 3215 (2010).
87. H. Homayoun, S. Khavandgar, A.R. Dehpour, The involvement of endogenous opioids and nitricoxidergic pathway in the anticonvulsant effects of foot-shock stress in mice, *Epilepsy Res.*, **49**, 131 (2002).
88. S. Caldecott-Hazard, Y. Shavit, R.F. Ackermann, J. Engel, R.C. Frederickson, J.C. Liebeskind, Behavioral and electrographic effects of opioids on kindled seizures in rats, *Brain Res.*, **251**, 327 (1982).
89. P.A. Bartenstein, J.S. Duncan, M.C. Prevett, V.J. Cunningham, D.R. Fish, A.K. Jones, S.K. Luthra, G.V. Sawle, D.J. Brooks, Investigation of the opioid system in absence seizures with positron emission tomography, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **56**, 1295 (1993).

90. R.S. Fisher, S.C. Schachter, The postictal state: A neglected entity in the management of epilepsy, *Epilepsy Behav.*, **1**, 52 (2000).
91. J. Ma, R. Boyce, L.S. Leung, Nucleus accumbens mu opioid receptors mediate immediate postictal decrease in locomotion after an amygdaloid kindled seizure in rats, *Epilepsy Behav.*, **17**, 165 (2010).
92. L. Velíšek, P. Mares, Differential effects of naloxone on postictal depression, *Epilepsy Res.*, **12**, 37 (1992).
93. B.J. Morris, H.M. Johnston, A role for hippocampal opioids in long-term functional plasticity, *Trends Neurosci.*, **18**, 350 (1995).
94. Y. Shirayama, H. Ishida, M. Iwata, G.-I. Hazama, R. Kawahara, R.S. Duman, Stress increases dynorphin immunoreactivity in limbic brain regions and dynorphin antagonism produces antidepressant-like effects, *J. Neurochem.*, **90**, 1258 (2004).
95. H. Moreno, W.E. Wu, T. Lee, A. Brickman, R. Mayeux, T.R. Brown, S.A. Small, Imaging the Abeta-related neurotoxicity of Alzheimer disease, *Arch. Neurol.*, **64**, 1467 (2007).
96. K.-S. Hui, Brain-specific aminopeptidase: From enkephalinase to protector against neurodegeneration, *Neurochem. Res.*, **32**, 2062 (2007).
97. M. Diez, J. Koistinaho, K. Kahn, D. Games, T. Hökfelt, Neuropeptides in hippocampus and cortex in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein-initial observations, *Neuroscience*, **100**, 259 (2000).
98. Z. Cai, A. Ratka, Opioid system and Alzheimer's disease, *Neuromolecular Med.*, **14**, 91 (2012).
99. M. Diez, S. Danner, P. Frey, B. Sommer, M. Staufenbiel, K.-H. Wiederhold, T. Hökfelt, Neuropeptide alterations in the hippocampal formation and cortex of transgenic mice overexpressing beta-amyloid precursor protein (APP) with the Swedish double mutation (APP23), *Neurobiol. Dis.*, **14**, 579 (2003).
100. W.J. Meilandt, G.-Q. Yu, J. Chin, E.D. Roberson, J.J. Palop, T. Wu, K. Scarce-Levie, L. Mucke, Enkephalin elevations contribute to neuronal and behavioral impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **28**, 5007 (2008).

101. K. Leung, [4-O-methyl-11C]-8-[(E)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethenyl]-1,3-diethyl-7-methylpurine-2,6-dion. Molecular imaging and contrast agent database (MICAD) - NCBI Bookshelf. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22976/?report=reader>, accesado en octubre, 2014.
102. B.T. Hyman, P.J. Eslinger, A.R. Damasio, Effect of naltrexone on senile dementia of the Alzheimer type, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **48**, 1169 (1985).
103. V.W. Henderson, E. Roberts, C. Wimer, E.L. Bardolph, H.C. Chui, A.R. Damasio, P.J. Eslinger, M.F. Folstein, L.S. Schneider, E.L. Teng, Multicenter trial of naloxone in Alzheimer's disease, *Ann. Neurol.*, **25**, 404 (1989).
104. R. Zhang, G. Xue, S. Wang, L. Zhang, C. Shi, X. Xie, Novel object recognition as a facile behavior test for evaluating drug effects in A β PP/PS1 Alzheimer's disease mouse model, *J. Alzheimers. Dis.*, **31**, 801 (2012).
105. M.O. Nava-Mesa, M.R. Lamprea, A. Múnera, Divergent short- and long-term effects of acute stress in object recognition memory are mediated by endogenous opioid system activation, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **106**, 185 (2013).
106. M.O. Nava-Mesa, L. Jiménez-Díaz, J. Yajeya, J.D. Navarro-López, GABAergic neurotransmission and new strategies of neuromodulation to compensate synaptic dysfunction in early stages of Alzheimer's disease, *Front. Cell. Neurosci.*, **8**, 167 (2014).
107. M.H. Ossipov, G.O. Dussor, F. Porreca, Central modulation of pain, *J. Clin. Invest.*, **120**, 3779 (2010).
108. P. Petrovic, E. Kalso, K.M. Petersson, M. Ingvar, Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network, *Science*, **295**, 1737 (2002).
109. J.-K. Zubieta, J.A. Bueller, L.R. Jackson, D.J. Scott, Y. Xu, R.A. Koeppe, T.E. Nichols, C.S. Stohler, Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors, *J. Neurosci.*, **25**, 7754 (2005).
110. Y. Hosobuchi, J.E. Adams, R. Linchitz, Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone, *Science*, **197**, 183 (1977).
111. B. Nicholson, Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain, *Drugs*, **63**, 17 (2003).

112. R.K. Fine, P. Perry, Opioid analgesia, URL: <http://www.stoppain.org/pcd/content/forpros/opioidbook.asp>, accesado en octubre, 2014.
113. F. Porreca, M.H. Ossipov, Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: Mechanisms, implications, and management options, *Pain Med.*, **10**, 654 (2009).
114. R. Benyamin, A.M. Trescot, S. Datta, R. Buenaventura, R. Adlaka, N. Sehgal, S.E. Glaser, R. Vallejo, Opioid complications and side effects, *Pain Physician*, **11**, S105 (2008).
115. A. DuPen, D. Shen, M. Ersek, Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia, *Pain Manag. Nurs.*, **8**, 113 (2007).
116. J.S. Goldberg, Chronic opioid therapy and opioid tolerance: A new hypothesis, *Pain Res. Treat.*, Article ID 407504 (2013).
117. M.S. Cepeda, D. Fife, Q. Ma, P.B. Ryan, Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: Results from a cohort study, *J. Pain*, **14**, 1227 (2013).
118. G.K. Gourlay, Advances in opioid pharmacology, *Support. Care Cancer*, **13**, 153 (2005).
119. J. Jage, Opioid tolerance and dependence -Do they matter?, *Eur. J. Pain*, **9**, 157 (2005).
120. R.B. Raffa, J.V. Pergolizzi, Opioid-induced hyperalgesia: Is it clinically relevant for the treatment of pain patients, *Pain Manag. Nurs.*, **14**, e67 (2013).
121. C. Zöllner, Do opioids induce hyperalgesia?, *Anaesthetist*, **59**, 983 (2010).
122. D. Aguado, M. Abreu, J. Benito, J. García-Fernández, I.A. Gómez de Segura, Effects of naloxone on opioid-induced hyperalgesia and tolerance to remifentanyl under sevoflurane anesthesia in rats, *Anesthesiology*, **118**, 1160 (2013).
123. R.A. Cruciani, D. Lussier, D. Miller-Saultz, D.M. Arbutck, Ultra-low dose oral naltrexone decreases side effects and potentiates the effect of methadone, *J. Pain Symptom Manag.*, **25**, 491 (2003).
124. V.L. Chindalore, R.A. Craven, K.P. Yu, P.G. Butera, L.H. Burns, N. Friedmann, Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: A randomized, controlled trial of Oxytrex, *J. Pain*, **6**, 392 (2005).

125. L.R. Webster, P.G. Butera, L.V. Moran, N. Wu, L. Burns, N. Friedmann, Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: A randomized controlled trial in low back pain, *J. Pain*, **7**, 937 (2006).
126. L.R. Webster, Oxytrex: An oxycodone and ultra-low-dose naltrexone formulation, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **16**, 1277 (2007).
127. P. Sloan, S. Hamann, Ultra-low-dose opioid antagonists to enhance opioid analgesia, *J. Opioid Manag.*, **2**, 295 (2006).
128. R. Kariv, E. Tiomny, R. Grenshpon, R. Dekel, G. Waisman, Y. Ringel, Z. Halpern, Low-dose naltrexone for the treatment of irritable bowel syndrome: A pilot study, *Dig. Dis. Sci.*, **51**, 2128 (2006).
129. S.B. Leavitt, Opioid antagonists in pain management, practical pain management, URL: <http://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/opioids/opioid-antagonists-pain-management>, accesado en octubre, 2014.
130. P. Mannelli, E. Gottheil, E.J. Van Bockstaele, Antagonist treatment of opioid withdrawal translational low dose approach, *J. Addict. Dis.*, **25**, 1 (2006).
131. J. Van Bockstaele, C. Rudoy, P. Mannelli, V. Oropeza, Y. Qian, Elevated mu-opioid receptor expression in the nucleus of the solitary tract accompanies attenuated withdrawal signs after chronic low dose naltrexone in opiate-dependent rats, *J. Neurosci. Res.*, **83**, 508 (2006).
132. J. Zalewska-Kaszubska, D. Gorska, W. Dyr, E. Czarnecka, Effect of acute administration of ethanol on beta-endorphin plasma level in ethanol preferring and non-preferring rats chronically treated with naltrexone, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **85**, 155 (2006).
133. L. Jamot, H.W.D. Matthes, F. Simonin, B.L. Kieffer, J.C. Roder, Differential involvement of the mu and kappa opioid receptors in spatial learning, *Genes. Brain. Behav.*, **2**, 80 (2003).
134. J.L. Martínez, H. Rigter, Endorphins alter acquisition and consolidation of an inhibitory avoidance response in rats, *Neurosci. Lett.*, **19**, 197 (1980).
135. G.W. Terman, J.J. Wagner, C. Chavkin, Kappa opioids inhibit induction of long-term potentiation in the dentate gyrus of the guinea pig hippocampus, *J. Neurosci.*, **14**, 4740 (1994).

136. J.J. Wagner, L.R. Etemad, A.M. Thompson, Opioid-mediated facilitation of long-term depression in rat hippocampus, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**, 776 (2001).
137. J.L. McGaugh, Hormonal influences on memory, *Annu. Rev. Psychol.*, **34**, 297 (1983).
138. R.B. Messing, R.A. Jensen, J.L. Martínez, V.R. Spiehler, B.J. Vásquez, B. Soumireu-Mourat, K.C. Liang, J.L. McGaugh, Naloxone enhancement of memory, *Behav. Neural. Biol.*, **27**, 266 (1979).
139. J.L. McGaugh, I.B. Introini-Collison, A.H. Nagahara, Memory-enhancing effects of posttraining naloxone: Involvement of beta-noradrenergic influences in the amygdaloid complex, *Brain Res.*, **446**, 37 (1988).
140. B. Ferry, B. Roozendaal, J.L. McGaugh, Involvement of alpha1-adrenoceptors in the basolateral amygdala in modulation of memory storage, *Eur. J. Pharmacol.*, **372**, 9 (1999).
141. H. Zhao, H. Xu, X. Xu, Effects of naloxone on the long-term potentiation of EPSPs from the pathway of Schaffer collateral to CA1 region of hippocampus in aged rats with declined memory, *Brain Res.*, **996**, 111 (2004).
142. J. Sandin, I. Nylander, J. Georgieva, P.A. Schött, S.O. Ogren, L. Terenius, Hippocampal dynorphin B injections impair spatial learning in rats: A kappa-opioid receptor-mediated effect, *Neuroscience*, **85**, 375 (1998).
143. S. Daumas, A. Betourne, H. Halley, D.P. Wolfer, H.-P. Lipp, J.-M. Lassalle, B. Francés, Transient activation of the CA3 Kappa opioid system in the dorsal hippocampus modulates complex memory processing in mice, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **88**, 94 (2007).
144. M. Gallagher, R.A. King, N.B. Young, Opiate antagonists improve spatial memory, *Science*, **221**, 975 (1983).
145. W.J. Meilandt, E. Barea-Rodríguez, S.A.K. Harvey, J.L. Martínez, Role of hippocampal CA3 mu-opioid receptors in spatial learning and memory, *J. Neurosci.*, **24**, 2953 (2004).
146. T.G. Aigner, M. Mishkin, Improved recognition memory in monkeys following naloxone administration, *Psychopharmacology (Berl)*, **94**, 21 (1988).

147. K.R. Katzen-Pérez, D.W. Jacobs, A. Lincoln, R.J. Ellis, Opioid blockade improves human recognition memory following physiological arousal, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **70**, 77 (2001).
148. J.M. Witkin, M.A. Statnick, L.M. Rorick-Kehn, J.E. Pintar, M. Ansonoff, Y. Chen, R.C. Tucker, R. Ciccocioppo, The biology of nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence, *Pharmacol. Ther.*, **141**, 283 (2014).
149. E.M. Goldner, A. Lusted, M. Roerecke, J. Rehm, B. Fischer, Prevalence of axis-I psychiatric (with focus on depression and anxiety) disorder and symptomatology among non-medical prescription opioid users in substance use treatment: Systematic review and meta-analyses, *Addict. Behav.*, **39**, 520 (2014).
150. N.T. Bello, Z.W. Patinkin, T.H. Moran, Opioidergic consequences of dietary-induced binge eating, *Physiol. Behav.*, **104**, 98 (2011).
151. C. Giuliano, T.W. Robbins, P.J. Nathan, E.T. Bullmore, B.J. Everitt, Inhibition of opioid transmission at the μ -opioid receptor prevents both food seeking and binge-like eating, *Neuropsychopharmacology*, **37**, 2643 (2012).
152. A. Mansour, M.T. Hoversten, L.P. Taylor, S.J. Watson, H. Akil, The cloned mu, delta and kappa receptors and their endogenous ligands: Evidence for two opioid peptide recognition cores, *Brain Res.*, **700**, 89 (1995).
153. M. Fantino, J. Hosotte, M. Apfelbaum, An opioid antagonist, naltrexone, reduces preference for sucrose in humans, *Am. J. Physiol.*, **251**, R91 (1986).
154. J.M. Jonas, M.S. Gold, The use of opiate antagonists in treating bulimia: A study of low-dose versus high-dose naltrexone, *Psychiatry Res.*, **24**, 195 (1988).
155. A. Neumeister, A. Winkler, C. Wöber-Bingöl, Addition of naltrexone to fluoxetine in the treatment of binge eating disorder, *Am. J. Psychiatry*, **156**, 797 (1999).
156. T.A. Wadden, J.P. Foreyt, G.D. Foster, J.O. Hill, S. Klein, P.M. O'Neil, M.G. Perri, F.X. Pi-Sunyer, C.L. Rock, J.S. Erickson, H.N. Maier, D.D. Kim, E. Dunayevich, Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD trial, *Obesity (Silver Spring)*, **19**, 110 (2011).
157. S.R. Chamberlain, K. Mogg, B.P. Bradley, A. Koch, C.M. Dodds, W.X. Tao, K. Maltby, B. Sarai, A. Napolitano, D.B. Richards, E.T. Bullmore, P.J. Nathan,

- Effects of mu opioid receptor antagonism on cognition in obese binge-eating individuals, *Psychopharmacology (Berl)*, **224**, 501 (2012).
158. S. Mohiuddin, M. Ghaziuddin, Psychopharmacology of autism spectrum disorders: A selective review, *Autism*, **17**, 645 (2013).
 159. M. Leboyer, M.P. Bouvard, J.M. Launay, C. Recasens, M.H. Plumet, D. Waller-Perotte, F. Tabuteau, D. Bondoux, M. Dugas, Opiate hypothesis in infantile autism? Therapeutic trials with naltrexone, *Encephal.*, **19**, 95 (1993).
 160. G.M. Elchaar, N.M. Maisch, L.M.G. Augusto, H.J. Wehring, Efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder, *Ann. Pharmacother.*, **40**, 1086 (2006).
 161. A.R. Prossin, T.M. Love, R.A. Koeppe, J.-K. Zubieta, K.R. Silk, Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder, *Am. J. Psychiatry*, **167**, 925 (2010).
 162. M.J. Smoski, N. Salsman, L. Wang, V. Smith, T.R. Lynch, S.R. Dager, K.S. LaBar, M.M. Linehan, Functional imaging of emotion reactivity in opiate-dependent borderline personality disorder, *Personal. Disord.*, **2**, 230 (2011).
 163. T.-Y. Wang, S.-Y. Lee, S.-L. Chen, S.-Y. Huang, Y.-H. Chang, N.-S. Tzeng, C.-L. Wang, I. Hui Lee, T.L. Yeh, Y.K. Yang, R.-B. Lu, Association between DRD2, 5-HTTLPR, and ALDH2 genes and specific personality traits in alcohol- and opiate-dependent patients, *Behav. Brain Res.*, **250**, 285 (2013).
 164. S.L. Tragesser, R.E. Jones, R.J. Robinson, A. Stutler, A. Stewart, Borderline personality disorder features and risk for prescription opioid use disorders, *J. Pers. Disord.*, **27**, 427 (2013).
 165. Y.L. Nuller, M.G. Morozova, O.N. Kushnir, N. Hamper, Effect of naloxone therapy on depersonalization: A pilot study, *J. Psychopharmacol.*, **15**, 93 (2001).
 166. D. Simeon, M. Knutelska, An open trial of naltrexone in the treatment of depersonalization disorder, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **25**, 267 (2005).
 167. A. Bystritsky, B.P. Strausser, Treatment of obsessive-compulsive cutting behavior with naltrexone, *J. Clin. Psychiatry*, **57**, 423 (1996).
 168. K. Gade, C. Häussinger, B. Bandelow, Atypical anorexia in a male patient accompanied by strong obsessive-compulsive symptoms successfully treated with naltrexone, *Pharmacopsychiatry*, **42**, 164 (2009).

169. C.A. Sandman, J.L. Barron, H. Colman, An orally administered opiate blocker, naltrexone, attenuates self-injurious behavior, *Am. J. Ment. Retard.*, **95**, 93 (1990).
170. E.B. Foa, D.A. Yusko, C.P. McLean, M.K. Suvak, D.A. Bux, D. Oslin, C.P. O'Brien, P. Imms, D.S. Riggs, J. Volpicelli, Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: A randomized clinical trial, *JAMA*, **310**, 488 (2013).
171. M.J. Niciu, A.J. Arias, Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders, *CNS Drugs*, **27**, 777 (2013).
172. J.C. Garbutt, H.R. Kranzler, S.S. O'Malley, D.R. Gastfriend, H.M. Pettinati, B.L. Silverman, J.W. Loewy, E.W. Ehrich, Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: A randomized controlled trial, *JAMA*, **293**, 1617 (2005).
173. K.S. Simojoki, V.A. Rosberg, M. Loyttyniemi, T. Nurminen *et al.*, Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: A randomized double-blind placebo-controlled multicenter study, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **31**, 1179 (2007).
174. Disease Management. Pharmacological options for maintenance treatment of opioid dependence include opioid agonists and antagonists, *Drugs & Therapy Perspectives*, **28**(8), 11 (2012).
175. L.R. Webster, R. Brewer, C. Wang, D. Sekora, F.K. Johnson, D. Morris, J. Stauffer, Long-term safety and efficacy of morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules, a novel formulation containing morphine and sequestered naltrexone, in patients with chronic, moderate to severe pain, *J. Pain Symptom. Manag.*, **40**, 734 (2010).
176. Food and Drug Administration (FDA), URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm406407.htm>, accesado en octubre, 2015.
177. J.P. Smith, S.I. Bingaman, F. Ruggiero, D.T. Mauger, A. Mukherjee, C.O. McGovern, I.S. Zagon, Therapy with the opioid antagonist naltrexone promotes mucosal healing in active Crohn's disease: A randomized placebo-controlled trial, *Dig. Dis. Sci.*, **56**, 2088 (2010).
178. K. Papay, S.X. Xie, M. Stern, H. Hurtig, A. Siderowf, J.E. Duda, J. Minger, D. Weintraub, Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: A placebo-controlled study, *Neurology*, **83**, 826 (2014).