



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Nuevas estrategias y generaciones de analgésicos opioides: ¿qué se está investigando? / New Strategies and Generations of Opioid Painkillers: What's Being Investigated?

Autores / Authors:

Esperanza Regueras, Luis Miguel Torres, Ignacio Velazquez

DOI: [10.20986/mpj.2022.1030/2022](https://doi.org/10.20986/mpj.2022.1030/2022)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Regueras Esperanza, Torres Luis Miguel, Velazquez Ignacio. Nuevas estrategias y generaciones de analgésicos opioides: ¿qué se está investigando? / New Strategies and Generations of Opioid Painkillers: What's Being Investigated?. MPJ 2022. doi: 10.20986/mpj.2022.1030/2022.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*.

NUEVAS ESTRATEGIAS Y GENERACIONES DE ANALGÉSICOS OPIOIDES: ¿QUÉ SE ESTÁ INVESTIGANDO?

NEW STRATEGIES AND GENERATIONS OF OPIOID PAINKILLERS: WHAT'S BEING INVESTIGATED?

Esperanza Regueras¹, Luis Miguel Torres² e Ignacio Velázquez³

¹Farmacéutica y Doctora en farmacia por Universidad de Navarra. Pamplona, España. Vocal de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. ²Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Puerta del Mar. Cádiz, España. Presidente de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor. ³Coordinador del Plan Andaluz de Atención a las Personas con Dolor. Presidente de la Asociación Andaluza del Dolor. Miembro de junta de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor

CORRESPONDENCIA:

Esperanza Regueras

eregueras@unav.es

Recibido: 01-06-2022

Aceptado: 07-11-2022

RESUMEN

Los fármacos opioides son indispensables en el tratamiento del dolor moderado-intenso. Sin embargo, los efectos adversos pueden limitar su uso, especialmente en el tratamiento del dolor crónico. Es de vital importancia encontrar nuevas alternativas terapéuticas que ofrezcan un mejor perfil de seguridad sin reducir la eficacia. En esta breve revisión explicamos cuáles son las estrategias de investigación que se están siguiendo para obtener una nueva generación de fármacos que, actuando sobre el sistema opioide endógeno, puedan ofrecer un mejor perfil de eficacia-seguridad.

Palabras clave: Opioides, sistema opioide endógeno.

ABSTRACT

Opioid drugs are indispensable in the treatment of moderate-severe pain. However, adverse effects may limit their use especially in the treatment of chronic pain. It is vitally important to find new therapeutic alternatives that offer a better safety profile without reducing efficacy. In this brief review we explain what are the research strategies that are being followed to obtain a new generation of drugs that acting on the endogenous opioid system could offer a better efficacy-safety profile.

Key words: Opioid, endogenous opioid system.

INTRODUCCIÓN

La epidemia de opioides ha generado una gran carga sanitaria, económica y social en Estados Unidos (1-5). La situación en ese país podría haberse reproducido en otros países del entorno europeo y, aunque parece no haber sido el caso hasta el momento, es importante mantener una extrema vigilancia y prudencia para poder prevenirlo pero, al mismo tiempo, es imprescindible continuar tratando el dolor a todos los pacientes que lo precisen ya que, tal como declararon Meyers y Quenzer en su libro de psicofarmacología, el miedo infundado a la adicción ha privado a muchos pacientes de un adecuado tratamiento y alivio de su dolor en aquel país (6).

Las guías europeas (6) y las recomendaciones científicas (7) hasta las más recientes, como la declaración de Montreal (8) o la quinta constante vital (9,10), destacan la importancia de hacer un buen seguimiento del paciente en tratamiento opioide y la necesidad de que los médicos que inician o siguen tratamientos con opioides estén convenientemente formados. Las recomendaciones más recientes publicadas en nuestro país son las Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor (SEMDOR) para el buen uso médico de los opioides de prescripción en el tratamiento del dolor crónico no oncológico (11), donde se ofrecen pautas clínicas sobre cómo realizar un buen uso médico de los fármacos opioides para

tratar el dolor crónico no oncológico (persistente o recurrente) de duración superior a 3 meses. Estas pautas contemplan fundamentalmente 7 fases: evaluación y diagnóstico del dolor, elegibilidad del paciente, selección del opioide adecuado, prueba a corto plazo, inicio con dosis bajas, seguimiento-monitorización cercano y discontinuación (11).

De especial interés en estas guías (11) es el establecimiento de las responsabilidades y los requerimientos educacionales para médicos, farmacéuticos y pacientes. El análisis de los datos parece evidenciar que la formación sobre el manejo de opioides a los diversos especialistas, en especial al médico de Atención Primaria (12), debería ser una prioridad para los sistemas sanitarios europeos. Esta conclusión puede extenderse también al resto de especialidades que manejan estos fármacos con frecuencia, sobre todo a los médicos que tratan las patologías más frecuentemente asociadas al uso de estos fármacos, como son la Medicina Interna, la Traumatología y la Reumatología, que serían los siguientes en importancia en cuanto a volumen de prescripciones de opioides en España (12).

Con el objetivo de dar respuesta a estos requerimientos de formación, realizamos esta breve revisión sobre las novedades científicas en el sistema opioide endógeno, así como sobre los nuevos objetivos y fármacos que están en desarrollo y que pueden llegar, en el futuro, a formar parte del arsenal terapéutico para tratar el dolor moderado-intenso.

Los opioides son fármacos indispensables, eficaces y seguros cuando se utilizan de forma adecuada y por médicos adecuadamente formados (7). Pero al igual que ocurren en cualquier otro grupo terapéutico, existen efectos adversos indeseados que limitan un uso más amplio de estos analgésicos, lo que impulsa a la investigación para avanzar en la comprensión del sistema opioide endógeno y en la búsqueda de nuevos *targets* que puedan ser utilizados como diana de nuevos fármacos.

La investigación de los últimos años se ha centrado básicamente en dos aspectos: por un lado, ampliar el conocimiento del sistema opioide endógeno (receptores y péptidos endógenos) y, por otro lado, identificar nuevas moléculas que puedan actuar con perfil de eficacia y seguridad mejorados. Estas dos estrategias han dado frutos interesantes en los últimos años, que quedan resumidos en este breve artículo.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE ACTUACIÓN SOBRE EL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO

Las nuevas generaciones de analgésicos opioides han de provenir, sin duda, del estudio profundo y de la investigación del sistema opioide endógeno con el principal objetivo de separar la acción analgésica de los efectos adversos que sean consecuencia de la activación del mismo receptor.

En este sentido, se están ya estudiando varias estrategias para tratar el dolor, así como desarrollar la nueva generación de opioides, como, por ejemplo: agonismo sesgado^a, opioides que actúen sobre varios receptores, moduladores alostéricos^b, heterómeros^c o actuar sobre los receptores opioides^d en el tejido donde se produce el dolor o actuar sobre los propios opioides endógenos.

Con el agonismo sesgado, por ejemplo, se intenta una aproximación prometedora en la que se propone diferenciar la señal analgésica, como la Gα_i/O (Guanine nucleotide-binding protein alpha family member I/O isoform) respecto a la señal asociada a los efectos adversos (por ejemplo, beta-arrestina-2) (13).

Otros descubrimientos, como los sistemas de retroalimentación negativa regulados hacia arriba durante el tratamiento con opioides, la heterodimerización de los receptores y los moduladores alostéricos son hallazgos que sugieren nuevos enfoques de descubrimiento de fármacos que son fundamentalmente diferentes de las estrategias anteriores, ya que involucran simultáneamente múltiples *targets* o activan sus *targets* receptores de nuevas maneras. Estos nuevos enfoques tienen el potencial de desarrollar opioides sin efectos adversos que hemos estado persiguiendo durante más de un siglo (13).

^b Moduladores alostéricos son aquellos que se unen al sitio alostérico del receptor y pueden modular positiva o negativamente el efecto del ligando, pero no ejercen ninguna actividad por sí mismos.

^c Complejo macromolecular compuesto por, al menos, dos unidades receptoras (funcionales) con propiedades bioquímicas que son demostrablemente diferentes de las de sus componentes individuales.

^d Péptidos endógenos que son ligandos de los receptores opioides. Hasta el momento se han identificado 4 familias: endomorfinas, encefalinas, dinorfinas y nociceptina-orfanina.

La buena noticia es que, en lugar de abandonar un grupo terapéutico que ha sido y sigue siendo crucial en el control del dolor, se está avanzando en el mejor conocimiento de su funcionamiento y en el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas más eficientes.

OPIOIDES MULTIFUNCIONALES

Una de las estrategias ha sido la de intentar desarrollar opioides que actúen sobre varios receptores (opioides o no opioides) simultáneamente, con el objetivo de reducir los efectos indeseados (Tabla I). Sabemos que en el sistema opioide endógeno hay 4 tipos de receptores identificados hasta el momento: Mu, Kappa, Delta y NOP (*nociceptin opioid peptide receptor*). Todos ellos están asociados a la modulación del dolor y, por lo tanto, parece lógico pensar que moléculas que tengan perfiles agonista-antagonista con respecto a estos receptores pueden tener un perfil de equilibrio entre analgesia y seguridad mejor que los actualmente existentes.

Se ha observado, además, que la activación crónica del receptor Mu estimula un sistema de retroalimentación negativo que intenta compensar esta estimulación, que se asocia con los efectos adversos. Varios de estos sistemas de retroalimentación han sido ya identificados y se observa que actuar sobre ellos puede aliviar los efectos adversos (14).

Los nuevos perfiles mixtos más prometedores que se están estudiando son (15), (Figura 1):

- Agonista Mu y Kappa.
- Agonista Mu y NOP.
- Agonista dual Mu y Delta.
- Agonista Mu antagonista Delta.
- Agonista Mu y Delta.

Por ejemplo, los agonistas NOP no muestran depresión respiratoria, picor, dependencia física o adicción y, al mismo tiempo, permiten modular los efectos analgésicos. Los agonistas duales NOP y Mu son un grupo prometedor que podrían

ofrecer un efecto no-adictivo y anti-nociceptivo.

LA PARADOJA DE QUE LOS AGONISTAS DUALES MU Y DELTA TENGAN SIMILAR PERFIL A LOS AGONISTAS/ANTAGONISTAS MU-DELTA

Se sabe que la activación de Delta parece tener un papel analgésico relevante en algunos tipos de dolor, pero no en otros (según modelos animales se observa que produce alivio relevante en dolor neuropático, pero no en otros modelos de dolor, como el “*tail flick*” o movimiento de cola).

Varga y cols. (13) mantienen la hipótesis de que los beneficios que se producen con el agonismo parcial de Mu y Delta se producen por mecanismos diferentes: la actividad de delta no contribuiría al alivio del dolor agudo, mientras que contribuyen a los tipos de dolor asociados con procesos inflamatorios, como el dolor neuropático. Los beneficios en tolerancia y dependencia están mediados por el efecto antiinflamatorio de la activación de Delta.

Adicionalmente Li y cols., en 2016 (16), observaron que la neuroinflamación tiene un papel muy relevante en los efectos, como la tolerancia y dependencia. Sin embargo, todavía se tiene que seguir investigando para resolver la paradoja de que agonistas Mu/Delta y Agonistas-Antagonistas Mu/Delta tengan ambos efectos analgésicos (14).

AGONISTAS MU Y KAPPA

El papel de los receptores Kappa en analgesia espinal es similar a la activación de Mu, ya que la distribución de ambos es similar y la activación Kappa inhibe la transmisión de señales nociceptivas a través del cuerno dorsal (17). Sin embargo, el papel de los receptores Kappa en los circuitos descendentes inhibidores del dolor no está totalmente clara, así como tampoco es completamente conocida la distribución de ambos receptores en los circuitos descendentes (17), ya que algunos estudios muestran un solapamiento mientras que otros muestran efectos analgésicos opuestos. Mientras los agonistas Kappa producen una analgesia menos potente, su combinación con un agonista Mu (como fentanilo) mostró una analgesia sinérgica en modelos

animales al mismo tiempo que prevenía la tolerancia, la hiperalgesia y la depresión respiratoria (18-21).

La evidencia ha demostrado que los agonistas sesgados Kappa, como la nalfurafina, reducen el efecto recompensa de los agonistas Mu y potencia su analgesia. Algunos de estos agonistas Mu-Kappa se han estudiado en preclínica (Tabla II) y podrían representar una oportunidad terapéutica futura de interés (17) Sin embargo, parece que los estudios en humanos no confirman el papel de nalfurafina, ya que mostró un aumento dosis-dependiente de disforia. Este fármaco está actualmente en investigación para el tratamiento del prurito (22), producto que está aprobado para el tratamiento del prurito resistente en pacientes en hemodiálisis.

Antagonista Mu-agonista Kappa: nalbufina

Nalbufina, comercializada en Estados Unidos desde 1978, es el único analgésico opioide no sometido al control de la ley *Controlled Substance Act*. Es un agonista Kappa-antagonista Mu con una estructura similar a la oximorfona y la naloxona. Los estudios clínicos datan de hace 20 o 30 años, pero ha despertado un renovado interés no solo como analgésico sino también como opioide que puede mejorar o minimizar los efectos adversos de los opioides potentes, y que tiene el potencial de aliviar ciertos síntomas no relacionados con el dolor (23).

A nivel farmacodinámico es un antagonista Mu débil. Se le define como un antagonista neutral en lugar de un agonista inverso (como son naloxona o naltrexona). Reduce los efectos adversos de los opioides durante el dolor agudo sin inducir síndrome de abstinencia y sin revertir analgesia. De hecho, los efectos de síndrome de abstinencia casi no existen, ya que es al mismo tiempo agonista Kappa. Su afinidad por receptor Mu es 10 veces superior a la de Kappa, por lo que no podría usarse en el tratamiento del síndrome de abstinencia. Su vida media en vía oral es de unas 7 horas con biodisponibilidad de 16-17 % (23). A nivel analgésico, este fármaco tiene una potencia analgésica vía i.v. equivalente a 3 veces la pentazocina (23). En vía oral, en un estudio mostró que 15 mg fueron equivalentes a 60 mg de codeína oral (23).

Es un fármaco antiguo que parece estar despertando interés, sobre todo en Estados Unidos. En Europa, la EMA (*European Medicines Agency*) rechazó en 2015 una solicitud de designación como medicamento huérfano para el tratamiento del prurito. En España este medicamento no está disponible, y a nivel global se trata de un medicamento que ha perdido la patente. El producto está aprobado para el prurito en Japón, pero no en Europa.

Nalmefene, es otro fármaco de este grupo, es un antagonista Mu y agonista parcial Kappa que ha sido estudiado fundamentalmente en el tratamiento de adicciones a drogas ilegales.

AGONISMO SESGADO DE LA PROTEÍNA G

Los opioides que están sesgados en contra el reclutamiento de la beta-arrestina-2 han sido una de las áreas de mayor investigación. En 1999 se descubrió que en ratones beta-arrestina-2 KO aumentaba la eficacia de morfina. La beta-arrestina-2 tiene un rol desensibilizador/internalizador GPCRs. En 2005, Raehal y cols. (24) demostraron que el estreñimiento o la depresión respiratoria por morfina se bloqueaban en ratones beta-arrestina-2 KO. En 2011 se encontró que los procesos de tolerancia y dependencia se bloqueaban en estos mismos tipos de animales, aunque dosis altas de morfina podían producir efectos adversos equivalentes y la oxicodona, metadona o fentanilo seguían produciendo efectos adversos en ratones sin beta-arrestina-2. En base a estos descubrimientos se ha seguido una línea para desarrollar opioides que tengan una selectividad funcional, de forma que puedan actuar sobre el receptor opioide sin permitir la recaptación de beta-arrestina-2. Algunos de estos compuestos, como PZM21, mostraron una reducción de efectos adversos opioides, aunque fue activo en algunos ensayos de dolor, pero no en otros. TRV130/Oliceridina (Trevana), en estudios clínicos, ha demostrado un alivio rápido del dolor y reducción del potencial de depresión respiratoria, y ha sido aprobado recientemente por la FDA, lo que validaría esta línea de investigación (13) (Tabla III).

La oliceridina ha sido recientemente aprobada para el tratamiento de dolor moderado-intenso de forma intrahospitalaria. No es el objetivo de este artículo hacer una revisión

completa de este fármaco, pero podemos resumir su perfil en los siguientes puntos sobre oliceridina fumarato (25):

- Ligando del receptor Mu con activación de agonista total sobre la proteína G del receptor mientras que tiene marcada actividad sobre la beta-arrestina.
- El laboratorio Trevena llevó a cabo 5 estudios clínicos con 2091 pacientes antes de alcanzar la aprobación.
- Muestra reducción de dolor dosis-dependiente.
- Potencia es aproximadamente 5 veces más potente que la morfina.
- La ventana terapéutica es mayor que la de la morfina.
- Produce una analgesia efectiva rápida en 3-4 minutos.
- Perfil de seguridad mejorado, que produce una menor incidencia de depresión respiratoria, menor ratios de náuseas y vómitos postcirugía.
- El producto fue aprobado por la FDA en agosto del año 2020 para el tratamiento de dolor moderado-intenso agudo en adultos.
- Antes de su aprobación fue rechazado en 2018 por la FDA. Su aprobación finalmente se limitó a un uso a corto plazo vía i.v. en hospitales y centros con monitorización.
- Puede utilizarse en PCA.

RECEPTORES OPIOIDES HETERODÍMEROS

Esta es una interesante línea de investigación, ya que recientemente se sabe que los receptores opioides no tienen un solo rol. Está demostrado que los receptores no funcionan como unidades aisladas, sino que interaccionan con niveles superiores de la organización celular, como por ejemplo la homodimerización y la heterodimerización. Un receptor puede, por tanto, estar funcionado de forma independiente, como homodimero o como heterodimero (13).

La heteromerización de los receptores opioides ha sido extensamente investigada y se ha descrito hasta el momento una gran cantidad de heterómeros entre diferentes tipos de receptores (opioides, cannabinoides, serotoninérgicos o adrenoreceptores entre otros) (26).

El receptor heterodímero opioide mejor descrito es el **MDORH**, que es un heterodímero de receptor Mu y Delta. Aunque existe evidencia de su presencia y función *in vivo*, los datos son todavía insuficientes para tener una visión completa de su papel. Se sabe, sin embargo, que tiene una expresión amplia en el cerebro y que esta aumenta en respuesta a un uso crónico de morfina. Otros estudios han demostrado que la estabilización de la expresión de este receptor resulta en una reducción de la potencia anti-nociceptiva de los opioides (27).

La información disponible sugiere que MDORH actúa como un bucle de retroalimentación negativa anti-opioide, estimulado por el uso crónico de opioides, y que actuaría por tanto amortiguando el sistema opioide. También hay evidencia de rol de la activación de MDORH como anti-depresivo y anti-ansiolítico (28). En cualquier caso, todos estos hallazgos han de ser confirmados en estudios clínicos.

Viendo el interés que pueden tener estos nuevos tipos de receptores MDORH, se han empezado a identificar moléculas que puedan actuar sobre ellos:

- CYM51010 (molécula pequeña) es un agonista selectivo de MDORH que parece tener anti-nocicepción con menor tolerancia (29). Sin embargo, esta molécula tiene afinidad también por receptores Mu y Delta, lo que puede resultar que su efecto se deba a una doble acción de la actividad en los heterodímeros y los monómeros.
- Otro compuesto, MP135, tiene una actividad relativamente alta sobre los heterodímeros Mu-Delta con respecto a su acción sobre homodímeros Mu y Delta. Tiene además una baja actividad sobre beta-arrestina-2. Tiene, por tanto, mayor selectividad por receptores MDORH, lo que produce anti-nocicepción, pero los resultados disponibles han mostrado también unos efectos adversos similares a los opioides clásicos (30).

Estos, y algunos otros productos, muestran que el receptor MDORH actúa como *anti-opioid negative feedback loop*, lo que resulta en una potenciación de los efectos anti-nociceptivos y una reducción de los efectos adversos, como tolerancia o síndrome de abstinencia.

Otro receptor heterodímero es el **KDORH** (Kappa + Delta) en los nociceptores periféricos, cuya activación puede producir anti-nocicepción sin los efectos típicos centrales de Mu o Kappa.

Otros heterodímeros descritos hasta el momento incluyen: opioid Mu + vasopresina 1b, opioide Mu + Kappa, opioide Mu + GPCR. Este es un campo en el que se irán descubriendo y describiendo nuevos tipos de receptores en el futuro.

ACTIVACIÓN DE RECEPTORES ALOSTÉRICOS OPIOIDES

Este es otro campo de estudio interesante. Los ligandos de receptores descritos hasta la fecha se dirigen al sitio de unión ortóstica. Los ligandos alostéricos se unirían a unos sitios distintos, lo que podría tener ventajas en términos de control de la activación. De los moduladores alostéricos se han descrito 3 tipos (13):

- PAMs (*Positive allosteric modulators*): pueden aumentar la afinidad, potencia y eficacia de sustancias exógenas o de los péptidos opioides endógenos.
- NAMs (*Negative allosteric modulators*): podrían inhibir la unión ortostérica y/o reducir la función.
- SAMs (*Silent allosteric modulators*): no afectan la unión o la actividad, pero pueden bloquear la actividad negativa o positiva de moduladores alostéricos.

Recientemente se identificaron moduladores alostéricos positivos para receptores mu (mu-PAM) (30-33), que se unen a un sitio (alostérico) en el receptor mu-opioide separado del sitio ortostérico que se une a un agonista endógeno. Estos moduladores alostéricos tienen poca o ninguna actividad funcional detectable cuando se unen al receptor en ausencia de agonista ortostérico, pero pueden potenciar la actividad del agonista ortostérico unido, visto como un aumento en la potencia aparente y/o eficacia del agonista ortostérico (30).

Se han descrito 2 moduladores prometedores (13):

- BMS986121.
- BMS986122.

Ambos aumentan la señal de la proteína G y de la beta-arrestina-2 en los receptores Mu. El segundo compuesto parece aumentar la potencia (pero no la eficacia) de los agonistas Mu, y solo aumentar la eficacia de los agonistas parciales Mu como la morfina (31).

ACTUAR SOBRE LOS RECEPTORES EN EL TEJIDO DONDE SE PRODUCE EL DOLOR

Los receptores opioides están ampliamente distribuidos a nivel del SNC, tanto en el cerebro como en la médula espinal, pero también se encuentran ampliamente presentes a nivel periférico (nociceptores). Los receptores opioides periféricos se sintetizan en los nociceptores y son transportados a las terminales periféricas nociceptores que inervan los tejidos (piel, articulaciones o vísceras). Actuar sobre estos receptores periféricos tendría múltiples ventajas en términos de seguridad, pero además podrían inhibir el dolor en el lugar de origen. Dado que muchos de los síndromes asociados a dolor se asocian al mismo tiempo a inflamación, la síntesis y transporte de los receptores opioides en estos tejidos inflamados se ve aumentada, lo que facilitaría el acceso a estos receptores para tratar el dolor a nivel local (34). Es por tanto una estrategia analgésica que se podría explotar en el futuro. En este sentido se están desarrollando aproximaciones basadas en el uso de nanopartículas para dirigir el medicamento opioide u analgésico al lugar de la lesión, tal como se hace ya con los fármacos oncológicos. Se trataría de liposomas conjugados con un anticuerpo, que llevaran por ejemplo un agonista Mu a la zona donde se ha producido el daño y la inflamación sin llegar a actuar a nivel central. Esta estrategia es sobre todo útil para el tratamiento del dolor agudo, pero es evidente que no será adecuada para el tratamiento del dolor crónico cuando se ha producido un proceso de sensibilización central.

En base a esta estrategia periférica, existen 2 tratamientos en investigación:

- PG-morfina (poli glicerol) actuando a nivel periférico en los tejidos inflamados (35).
- Anti-ICAM-1 liposomas conjugados con loperamida (agonista mu) en tejidos periféricos inflamados (36).

- Asimadoline: agonista periférico del receptor Kappa. Parece tener utilidad en el tratamiento de dolor visceral y está en desarrollo para el dolor moderado-intenso por síndrome de intestino irritable (34).
- CR845: agonista Kappa periférico. Está en desarrollo para el dolor por osteoartritis (34).

ACTUAR SOBRE LOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Dado que el sistema opioide endógeno nos ofrece 4 péptidos opioides, se puede abordar la estrategia terapéutica de aumentar la propia acción fisiológica de estos opioides endógenos para aliviar el dolor. Una de estas estrategias serían los inhibidores de encefalinasa. Los opioides endógenos se degradan de forma rápida por vía enzimática. Los dos enzimas más conocidas hasta el momento son la aminopeptidasa N y la endopeptidasa neutral o encefalinasa. Ambas enzimas son funcionales en el SNC, nervios periféricos y células del sistema inmune, por lo que el bloqueo de estas enzimas reduciría la degradación de los opioides endógenos prolongando su actividad analgésica (34).

Otra estrategia en estudio sería la de desarrollar análogos de endomorfina 1 y 2, opioides endógenos con alta selectividad por receptores mu. El compuesto ZH853 sería un ejemplo de esta estrategia, pero está todavía en fases tempranas de desarrollo (34).

CONCLUSIONES

El papel de los fármacos opioides en el control del dolor ha sido y sigue siendo indispensable. Sin embargo, es evidente la necesidad de mejorar y avanzar hacia nuevas generaciones de opioides que tengan un mejor perfil de eficacia-seguridad. Las estrategias de investigación que se están siguiendo son prometedoras, pero se hace evidente la necesidad de seguir ampliando el conocimiento del sistema opioide endógeno, que es ciertamente complejo.

Las estrategias de innovación que se están siguiendo son prometedoras tanto a nivel de nuevas moléculas con perfiles de afinidad más selectivos, como a nivel de nuevas formas de interactuar con el sistema opioide endógeno o de actuar a nivel de los receptores opioides periféricos.

Somos optimistas y estamos seguros que en los próximos años todas estas investigaciones empezarán a dar paso a fármacos opioides de nueva generación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roehr B. Trump declares opioid public health emergency but no extra money. *BMJ*. 2017;359:j4998.
2. McCarthy M. US declares opioid epidemic a "national emergency". *BMJ*. 2017;358:j3881.
3. Bonnie RJ, Kesselheim AS, Clark DJ. Both Urgency and Balance Needed in Addressing Opioid Epidemic: A Report From the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *JAMA*. 2017;318(5):423-4.
4. Kirson NY, Scarpati LM, Enloe CJ, Dincer AP, Birnbaum HG, Mayne TJ. The Economic Burden of Opioid Abuse: Updated Findings. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(4):427-45.
5. Pollack HA. So Prescription Opioid Disorders are a \$78.5 Billion Problem. *Med Care*. 2016;54(10):899-900.
6. Meyer JS, Quenzer LF. *Psychopharmacology, drugs, the brain and behavior*. 2.nd edition. Oxford: University Press; 2018.
7. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19.
8. Access to Pain Management: Declaration of Montreal [Internet]. IASP-PAIN.ORG; 2010 [accedido el 10 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>.
9. Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. *Clin Ther*. 2013;35(11):1728-32. DOI:

10.1016/j.clinthera.2013.10.001.

10. Campbell JN. APS 1995 Presidential address. Pain Forum. 1996;5(1):85-8.
11. Regueras E, Torres L, Velázquez I. Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Española Multidisciplinar de Dolor (SEMDOR) para el buen uso médico de los opioides de prescripción en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. MPJ. 2022. DOI: 10.20986/mpj.2022.1024/2022.
12. Regueras E, López J. Prescripciones de opioides en España entre 2019 y 2020: qué especialidades médicas lo están prescribiendo y en qué indicaciones. MPJ. 2021;1:5-12.
13. Varga BR, Streicher JM, Majumdar S. Strategies towards safer opioid analgesic- A review of old and upcoming targets. Br J Pharmacol. 2021;10.1111/bph.15760.
14. Faouzi A, Varga BR, Majumdar S. Biased Opioid Ligands. Molecules. 2020;25(18):4257.
15. Siuda ER, Carr R, Rominger DH, Violin JD. Biased mu-opioid receptor ligands: a promising new generation of pain therapeutics. Curr Opin Pharmacol. 2017;32:77-84.
16. Li J, Csakai A, Jin J, Zhang F, Yin H. Therapeutic Developments Targeting Toll-like Receptor-4-Mediated Neuroinflammation. ChemMedChem. 2016;11(2):154-65.
17. Kaski SW, White AN, Gross JD, Siderovski DP. Potential for Kappa-Opioid Receptor Agonists to Engineer Nonaddictive Analgesics: A Narrative Review. Anesth Analg. 2021;132(2):406-19.
18. Briggs SL, Rech RH, Sawyer DC. Kappa Antinociceptive Activity of Spiradoline in the Cold- Water Tail-Flick Assay in Rats. Pharmacol Biochem Behav. 1998;60(2):467-72.
19. Negus SS, Schrode K, Stevenson GW. Micro/kappa opioid interactions in rhesus monkeys: implications for analgesia and abuse liability. Exp Clin Psychopharmacol. 2008;16(5):386-99.
20. Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima Y, Suzuki T. Functional interaction among opioid receptor types: up-regulation of mu- and delta-opioid receptor functions after repeated stimulation of kappa-opioid receptors. Neuropharmacology. 2004;46(4):531-40.

21. Field MJ, Carnell AJ, Gonzalez MI, McCleary S, Oles RJ, Smith R, et al. Enadoline, a selective kappa-opioid receptor agonist shows potent antihyperalgesic and antiallodynic actions in a rat model of surgical pain. *Pain*. 1999;80(1-2):383-9.
22. Inui S. Nalfurafine hydrochloride to treat pruritus: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:249-55.
23. Davis MP, Fernandez C, Regel S, McPherson ML. Does nalbuphine have a niche in managing pain? *J Opioid Manag*. 2018;14(2):143-51.
24. Raehal KM, Walker JK, Bohn LM. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(3):1195-201.
25. Singla NK, Skobieranda F, Soergel DG, Salamea M, Burt DA, Demitrack MA, Viscusi ER. APOLLO-2: A Randomized, Placebo and Active-Controlled Phase III Study Investigating Oliceridine (TRV130), a G Protein-Biased Ligand at the μ -Opioid Receptor, for Management of Moderate to Severe Acute Pain Following Abdominoplasty. *Pain Pract*. 2019;19(7):715-31.
26. Fujita W, Gomes I, Sullivan MD. Discovery of endogenous opioid systems: what it has meant for the clinician's understanding of pain and its treatment. *Pain*. 2017;158(12):2290-300.
27. Milan-Lobo L, Enquist J, van Rijn RM, Whistler JL. Anti-analgesic effect of the mu/delta opioid receptor heteromer revealed by ligand-biased antagonism. *PLoS One*. 2013;8(3):e58362.
28. Kabli N, Nguyen T, Balboni G, O'Dowd BF, George SR. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects following activation of the μ - δ opioid receptor heteromer in the nucleus accumbens. *Mol Psychiatry*. 2014;19(9):986-94.
29. Gomes I, Fujita W, Gupta A, Saldanha SA, Negri A, Pinello CE, et al. Identification of a μ - δ opioid receptor heteromer-biased agonist with antinociceptive activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(29):12072-7.
30. Faouzi A, Uprety R, Gomes I, Massaly N, Keresztes AI, Le Rouzic V, et al. Synthesis and Pharmacology of a Novel μ - δ Opioid Receptor Heteromer-Selective Agonist Based on the Carfentanyl Template. *J Med Chem*. 2020;63(22):13618-37.
31. Burford NT, Traynor JR, Alt A. Positive allosteric modulators of the μ -opioid receptor: a novel approach for future pain medications. *Br J Pharmacol*.

2015;172(2):277-86.

32. Bisignano P, Burford NT, Shang Y, Marlow B, Livingston KE, Fenton AM, et al. Ligand-Based Discovery of a New Scaffold for Allosteric Modulation of the μ -Opioid Receptor. *J Chem Inf Model*. 2015;55(9):1836-43.
33. Burford NT, Clark MJ, Wehrman TS, Gerritz SW, Banks M, O'Connell J, et al. Discovery of positive allosteric modulators and silent allosteric modulators of the μ -opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(26):10830-5.
34. Hua S, Cabot PJ. Targeted nanoparticles that mimic immune cells in pain control inducing analgesic and anti-inflammatory actions: a potential novel treatment of acute and chronic pain condition. *Pain Physician*. 2013 May-Jun;16(3):E199-216. *Effects. Front Pharmacol*. 2018;9:1388.
35. Nehoff H, Parayath NN, Domanovitch L, Taurin S, Greish K. Nanomedicine for drug targeting: strategies beyond the enhanced permeability and retention effect. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:2539-55.
36. Hua S, Cabot PJ. Targeted nanoparticles that mimic immune cells in pain control inducing analgesic and anti-inflammatory actions: a potential novel treatment of acute and chronic pain condition. *Pain Physician*. 2013;16(3):E199-216.

Tabla I. Resumen de las moléculas que se están investigando para mejorar la terapia opioide y actividad sobre los receptores opioides.

Molécula	Mu	Kappa	Delta	NOP	Comentario
Nalbuphine	Agonista parcial	Agonista parcial			
8-Carboxamidocyclazocine	Agonista	Agonista			
Butorphan	Agonista parcial	Agonista parcial			
Pentazocine Nalmefene Nalorphine Butorphanol	Agonista-antagonista parcial	Agonista			
PPL-101 PPL-103	Agonista parcial	Agonista parcial	Agonista parcial		Basado en morfina
MP1207 MP1208	Agonista parcial	Agonista parcial			Basado en 6-beta amidomorphinan Reducción señal arrestina
Cebranopadol	Agonista			Agonista	12 veces más selectivo por Mu que NOP, pero con similar potencial estimulación
AT121	Agonista parcial			Agonista parcial	Activa ambos con equipotencia
BU08028	Agonista parcial			Agonista parcial	Similar a buprenorfina 13 veces más selectividad por Mu
BU10038	Agonista parcial			Agonista parcial	14 veces más selectivo por Mu que NOP
SR16507	Agonista parcial			Agonista	Equipotencia
MP1104		Agonista	Agonista		
KDA 16		Agonista	Agonista		
Diimidazodiazepine peptidomimetic		Agonista	Agonista		
CIPP-NH2	Agonista		Antagonista		
KSK103	Agonista		Antagonista		
SRI-22138	Agonista		Antagonista		
SRI39067	Agonista		Antagonista		
UMB425	Agonista		Antagonista		
AAH8	Agonista		Antagonista		
Mitragynine pseudoindoxyl	Agonista		Antagonista		
MMP-2200	Agonista		Agonista		Lactomorphin
Carfentanyl AMIDE (MP102)	Agonista		Agonista		
MGM-16	Agonista		Agonista		

Elaboración propia en base a referencia bibliográfica 13.

Tabla II. Efectos preclínicos de los agonistas Mu y Kappa.

Tipo de dolor	Efecto agonista Mu	Efecto agonista Kappa	Eficacia relativa
<i>Espinal</i>	Analgesia	Analgesia	Mu = Kappa
<i>Supraespinal</i>	Analgesia, euforia	Analgesia, disforia	Mu >>> Kappa
<i>Inflamatorio</i>	Analgesia	Analgesia	Mu = Kappa
<i>Visceral</i>	Analgesia	Analgesia	Mu < Kappa
<i>Somático</i>	Analgesia	Analgesia	Mu > Kappa
<i>Neuropático</i>	Puede empeorar	Mixto	-

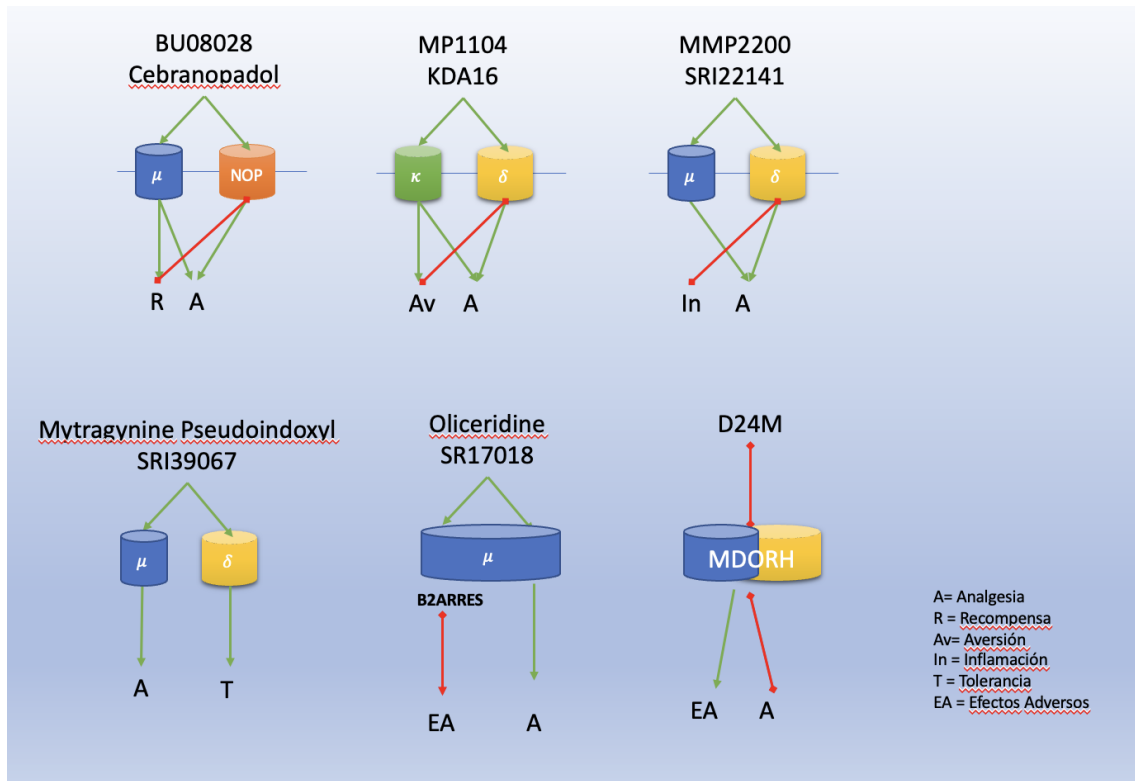
Elaboración propia en base a referencia bibliográfica 17.

Tabla III. Ligandos agonistas μ sesgados.

Clase	Molécula
Otra	Oliceridina
	PZM21
	7-OH Mitragynine
	Mitragynine pseudoindoxyl
Salvinorin	Herkinorin
	Kurkinorin
	Herkamide
Piperidine benzimidazole	SR-11501
	SR-17018
Carfentanyl amide	MP102
	MP103
	MP105

Elaboración propia en base a referencia bibliográfica 14.

Figura 1. Ejemplos de algunas moléculas y aproximaciones que se están investigando para mejorar la terapia opioide y sus mecanismos de acción.



Elaboración propia en base a referencia bibliográfica 13.