

## Fármacos analgésicos opioides

J. Flórez

### I. PROPIEDADES GENERALES

#### 1. Origen y características químicas

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC, así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de una conducta de autoadministración denominada farmacodependencia. Su representante principal es la **morfina**, alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la adormidera *Papaver somniferum*.

La estructura de la morfina es rígida, en forma de T; puede ser considerada un derivado del fenantreno o un derivado de la 4-fenilpiperidina (fig. 25-1). En el propio opio coexisten: a) otros derivados fenantrénicos: la **co-**

**deína** (metilmorfina), de menor actividad analgésica, y la **tebaína** (dimetilmorfina), que carece de propiedades analgésicas y b) derivados bencilisoquinolímicos, entre los que destacan la **papaverina** y la **noscapina**.

En un intento de reducir sus propiedades más perniciosas, se han realizado modificaciones de la estructura morfínica que han originado numerosas familias de opioides. La clasificación basada en la estructura fundamental del esqueleto cíclico es útil para caracterizar químicamente el compuesto, pero carece de relevancia clínica ya que, dentro de una misma familia, aparecen compuestos que cubren todo el espectro de acciones opioides: agonistas puros, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales y antagonistas puros. Más adelante se explicará la base de esta nomenclatura.

Se suele utilizar de forma indistinta los términos *opiáceo* y *opioides*. Sin embargo, en sentido estricto *opiáceo* se refiere específicamente a los productos obtenidos del

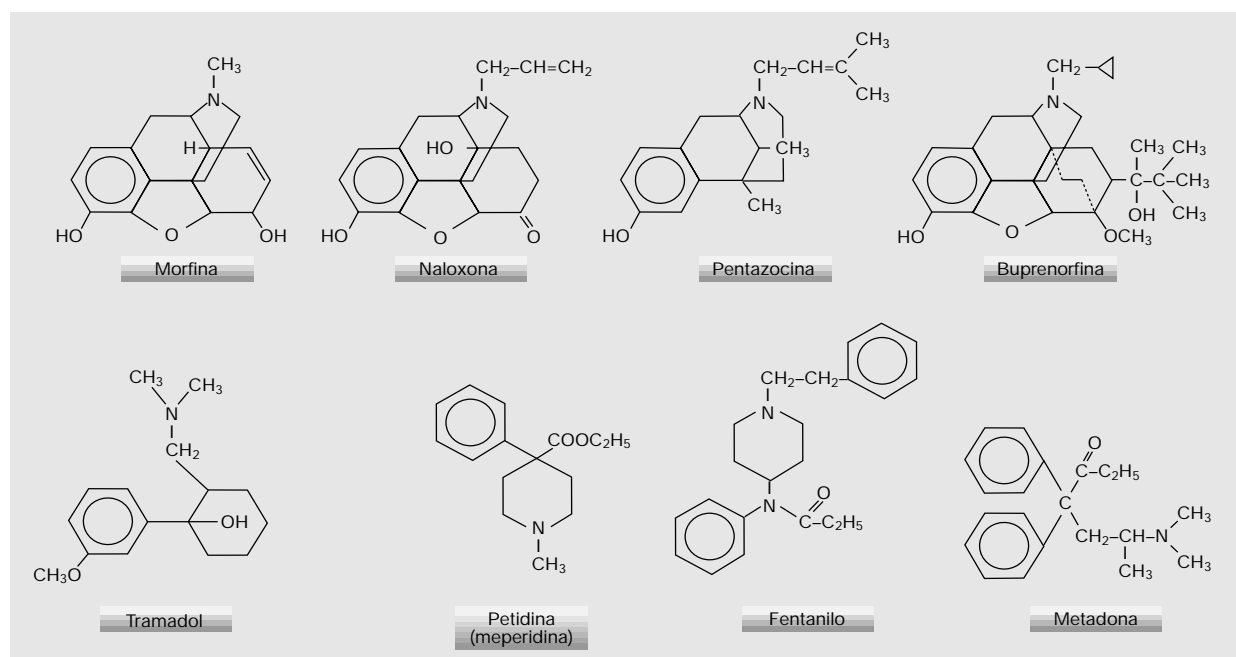


Fig. 25-1. Estructura química de las principales familias de fármacos opioides.

jugo de la adormidera del opio y, por extensión, a los productos químicamente derivados de la morfina, mientras que *opioide* abarca al conjunto de cualquier sustancia endógena o exógena que, por tener afinidad hacia el receptor específico, interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona.

a) *Estructura pentacíclica*. Comprende varios grupos:

α) Productos naturales del opio: **morfina**, **codeína** y **tebaína**.

β) Derivados semisintéticos: los agonistas **etilmorfina**, **heroína** (diacetilmorfina) y **dihidrocodeína**, y el agonista/antagonista mixto **nalorfina** (n-alilmorfina).

γ) Derivados morfínicos: los agonistas **oximorfona** y **oxicodona**, el agonista/antagonista mixto **nalbufina**, y los antagonistas puros **naloxona** (N-alilnoroximorfona) y **naltrexona**.

b) *Estructura hexacíclica: oripavinas*. Comprende el agonista puro **etorfina**, de gran potencia opiácea, la **ci-prenorfina**, el antagonista **diprenorfina** y el agonista parcial **buprenorfina**.

c) *Estructura tetracíclica: morfínicos*. Comprende el agonista **levorfanol**, el antagonista **levorfanol** (N-alil-levorfanol) y el agonista/antagonista mixto **butorfanol**. El **dextrorfanol** es un estereoisómero del levorfanol que carece de actividad opiode.

d) *Estructura tricíclica: benzomorfanos*. Comprende los agonistas/antagonistas mixtos **pentazocina**, **ketociclazocina** y **ciclazocina**.

e) *Estructura bicíclica*. Contienen una estructura muy simplificada que mantiene todavía los caracteres compatibles con una elevada actividad morfínomimética.

α) *4-Fenilpiperidinas*. Las principales son los agonistas **petidina** (antes denominada meperidina) y **fenopiridina**, el agonista **profadol**, los utilizados como antidiarreicos **loperamida** y **difenoxilato** (v. cap. 44), y el analgésico menor **tilidina**.

β) *1,2- y 1,3-diaminas*. Esta serie muestra extraordinaria potencia morfínomimética; sus principales representantes son el **fantanilo**, el **sufentanilo**, el **alfentanilo** y el **remifentanilo**.

f) *Derivados de 3,3-difenilpropilamina*. **Metadona**, **L-α-acetilmetadol** y el analgésico menor **dextropropoxifeno**.

g) *Aminotetralinas*. **Dezocina**.

h) *Otros*. **Tramadol** (ciclohexano) y **meptazinol** (hexahidroazepina).

## 2. Receptores opioides

La estereoselectividad de los diversos fármacos opiáceos, la extraordinaria potencia de algunos de ellos y las técnicas de fijación estereoselectiva, saturable y competitiva demostraron la existencia de sitios de reconoci-

miento específicos que se denominaron receptores opioides. Además, los perfiles farmacológicos o el conjunto de efectos que comprendían parámetros objetivos y subjetivos, tanto agudos como crónicos, mostrados por una amplia batería de fármacos y estudiados en el animal de experimentación y en la especie humana, permitieron diferenciar tres tipos básicos de receptores opioides: el  $\mu$ , activado por morfina (analgesia, miosis, depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia e indiferencia hacia los estímulos ambientales), el  $\kappa$ , activado por la ketaciclazocina (miosis, sedación general, depresión de reflejos flexores, disforia y alucinosis), y el  $\sigma$ , activado por SKF10047 o N-alilnormetazocina (midriasis, activación respiratoria, taquicardia y delirio).

La identificación en 1975 de los dos primeros ligandos endógenos de carácter neuropeptídico capaces de interactuar específicamente con el receptor opiode, la **met-enkefalina** y la **leu-enkefalina** (tabla 25-1), sirvió, por una parte, para corroborar la identidad del receptor opiode y, por la otra, para desvelar la existencia de un cuarto receptor, el  $\delta$  (así denominado por ser hallado inicialmente mediante experimentos realizados en el conducto deferente del ratón), hacia el cual ambos péptidos muestran mayor afinidad que la morfina. En cambio, el receptor  $\sigma$  ha dejado de ser considerado opiode; más bien guarda relación con la acción de ciertos alucinógenos que, como la fenciclidina y la ketamina, podrían actuar sobre sitios reguladores del receptor del NMDA-glutamato (v. cap. 24). La propuesta de otros receptores (p. ej., el  $\epsilon$ ) no ha sido generalmente aceptada y, en cualquier caso, parece irrelevante.

Tras el descubrimiento de las dos primeras encefalinas (v. cap. 24, IV, B, 5) se identificaron otros péptidos naturales ( $\beta$ -**endorfina**, **dinorfina**, etc.) con afinidades específicas por uno u otro tipo de receptor, y se realizaron numerosas modificaciones en las estructuras peptídicas que han originado un número ingente de ligandos peptídicos opioides (tabla 25-1), con afinidades y potencias muy diversas por los tres tipos de receptores. Los últimos péptidos naturales descubiertos han sido los tetrapéptidos **endomorfina** 1 y 2, cuya selectividad por el receptor  $\mu$  es de 4.000 a 15.000 veces mayor que por el  $\delta$  y el  $\kappa$  (tabla 25-1). Los péptidos sintéticos suelen ser producidos para incrementar su afinidad, su selectividad por un determinado tipo de receptor, y para alargar la duración de su acción al ser menos sensibles a las peptidasas.

Las técnicas de biología molecular consiguieron clonar los tres tipos principales por este orden, el  $\delta$ , el  $\kappa$  y el  $\mu$ , primero en ratón y rata, y después en la especie humana. Sus características más importantes, su relación con sistemas efectores celulares y sus ligandos más específicos naturales y sintéticos quedan expuestos en la tabla 25-2.

En un intento de armonizar la peculiar nomenclatura de los receptores opioides definidos farmacológicamente y molecularmente, el Comité de Nomenclatura y Clasificación de Receptores de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR) ha propuesto otra de carácter más general y homogénea con la de los demás receptores de ligandos endógenos, como se indica en la tabla 25-2.

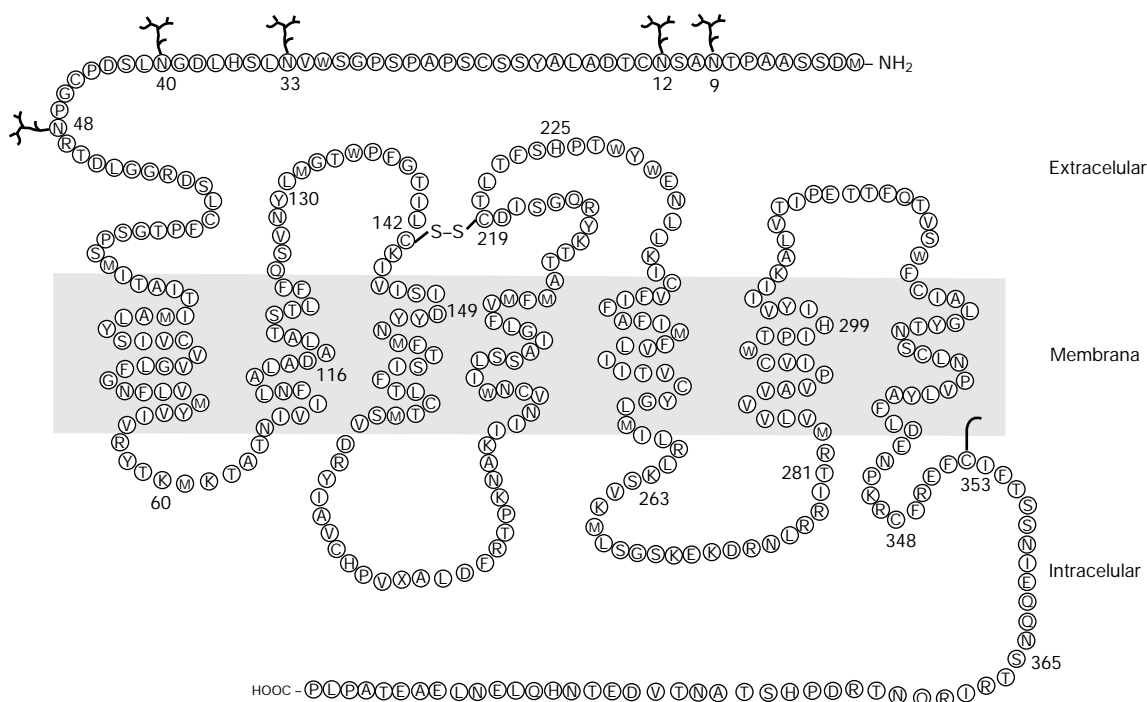
**Tabla 25-1. Péptidos opioides naturales y sintéticos**

<i>Péptidos naturales de mamíferos</i>	
Met <sup>5</sup> -encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu <sup>5</sup> -encefalina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
β-Endorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gly-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu
Dinorfina A:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln
Dinorfina B:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
α-Neoendorfina:	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
Nociceptina:	Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln
Endomorfina:	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH <sub>2</sub>
<i>Péptidos naturales de anfibios</i>	
Dermorfina:	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH <sub>2</sub> Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Lys
Deltorfina:	A: Tyr-D-Met-Phe-His-Leu-Met-Asp-NH <sub>2</sub> (deltorfina, dermencefalina) B: Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH <sub>2</sub> (deltorfina II)
<i>Péptidos sintéticos</i>	
DAMGO:	[D-Ala <sup>2</sup> , MePhe <sup>4</sup> , Gly (ol) <sup>5</sup> ]encefalina
DPDPE:	[D-Pen <sup>2</sup> , D-Pen <sup>5</sup> ]encefalina
DSLET:	[D-Ser <sup>2</sup> , Leu <sup>5</sup> ]encefalina-Thr
DSBULET:	Tyr-D-Ser(OtBu)-Gly-Phe-Leu-Phr (OtBu)
CTOP:	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Ther-Pen-Thr-NH <sub>2</sub>
Morfeceptina:	Tyr-Pro-Phe-Pro-NH <sub>2</sub>

**Tabla 25-2. Receptores opioides: características y principales ligandos**

	μ	δ	κ
Nomenclatura IUPHAR	OP <sub>3</sub>	OP <sub>1</sub>	OP <sub>2</sub>
Nomenclatura molecular	MOR	DOR	KOR
Estructura	400 aa. (humano) 398 aa. (roedor)	372 aa. (humano y roedor)	380 aa. (humano y roedor)
Cromosoma humano	6q24-25	1p34.3-36.1	8q11.2
Sitios de glucosilación	4-5	2	2
Palmitoilación	Sí	Sí	Sí
Sistema efector G <sub>αi</sub> /G <sub>αo</sub>	↓ AMPc ↓ Canal Ca <sup>2+</sup> ↑ Canal K <sup>+</sup>	↓ AMPc ↓ Canal Ca <sup>2+</sup> ↑ Canal K <sup>+</sup>	↓ AMPc ↓ Canal Ca <sup>2+</sup> ↑ Canal K <sup>+</sup>
Sistema efector G <sub>βγi</sub> /G <sub>βγo</sub>	↑ AMPc ↑ PLC y Ca <sup>2+</sup>	↑ AMPc ↑ PLC y Ca <sup>2+</sup>	↑ AMPc ↑ PLC y Ca <sup>2+</sup>
Ligandos endógenos	β-Endorfina Endomorfina	Encefalinas	Dinorfina A
Ligandos exógenos			
Selectivos			
Agonistas	DAMGO Morfina Metadona Fentanilo Dermorfina	DPDPE Deltorfina DSLET DSBULET	Espiradolina U50488
Antagonistas	CTOP	Naltrindol, NTB	Nor-binaltorfina
No selectivos			
Agonistas	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina	Levorfanol Etorfina Etilketociclazocina
Antagonistas	Naloxona Naltrexona β-Funaltrexamina	Naloxona Naltrexona	Naloxona Naltrexona

DAMGO, DPDPE, DSLET y DSBULET: péptidos que se explican en la tabla 25-1.  
NTB: análogo benzofurano del naltrindol.



**Fig. 25-2.** Receptor opioide  $\mu$  humano. Los residuos 263, 281 y 365 son sitios posibles de fosforilación.

Al igual que los demás receptores asociados a proteínas G (se conocía desde hacía tiempo que los opioides inhiben la adenililciclase), los tres receptores pertenecen a la familia de proteínas con siete segmentos transmembrana (fig. 25-2). La homología de la secuencia de aminoácidos entre los tres alcanza hasta el 60 % en su conjunto, si bien existen regiones en las que la homología es mayor, como es el caso de los segmentos hidrófobos transmembrana (66 %) y el de los bucles intracelulares, particularmente el segundo y tercero (más del 80 %). Poseen varios sitios de glucosilación en el segmento N-terminal, uno de palmitoilación y varios de fosforilación en el tercer bucle intracelular y en el segmento C-terminal, reacción que puede estar relacionada con mecanismos de desensibilización, como ocurre con otros receptores. El tercer bucle intracelular interviene probablemente en los procesos de acoplamiento con las proteínas G.

La zona del receptor  $\mu$  a la que se unen los ligandos opioides se encuentra en los segmentos transmembrana; los residuos de ácido aspártico presentes en los segmentos II y III podrían ser los responsables de fijar el N<sup>+</sup> del opioide  $\mu$  mediante interacción iónica con sus radicales ácidos COO<sup>-</sup>. La sustitución de estos residuos de ácido aspártico mediante mutación provocada reduce la afinidad del opioide por el receptor. Sin embargo, cuando se realizan estudios de afinidad de diversos agonistas y antagonistas hacia receptores quimera, en los que se combinan regiones diferentes de los tres tipos de receptores, no se aprecian patrones comunes que permitan dar una visión generalizada sobre cuáles son las áreas del receptor más afines por los diversos ligandos, sugiriendo que cada tipo de receptor puede disponer de mecanismos distintos. Es importante saber también que los sitios de fijación del agonista y del antagonista pueden ser diferentes.

Puesto que los receptores opioides humanos poseen varios intrones, procesos de corte y empalme (*splicing*) alternantes en sitios distintos pueden originar subtipos diferentes para cada receptor. Aunque todavía no se han identificado estos subtipos molecularmente, el análisis farmacológico realizado mediante estudio selectivo de agonistas y antagonistas sugiere la existencia de dos subtipos para el receptor  $\mu$ , dos para el  $\delta$  y tres para el  $\kappa$ .

Recientemente se ha clonado un receptor distinto de los otros tres («huérfano») aunque también asociado a proteínas G, con el 50-60 % de homología. Ha sido denominado ORL<sub>1</sub> (*opioid receptor-like pro-*

*tein*). Su activación mediante altas concentraciones de opioide provoca también inhibición de la adenililciclase. Sólo tenían ligera afinidad por este receptor las dinorfinas, si bien se ha aislado un nuevo péptido cerebral de 17 aminoácidos llamado nociceptina u orfanina FQ (tabla 25-1) que presenta potencia nanomolar para inhibir la acumulación de AMPc provocada por forskolina en células transfectadas con este receptor. Está por aclarar todavía el papel real de este ligando y de su receptor, ya que se le ha propuesto una función tan dispar como alérgica y analgésica.

### 3. Activación de receptores y consecuencias moleculares

Con extraordinaria frecuencia, la respuesta de una neurona a la acción de un opioide se caracteriza por: *a*) inhibición de la actividad bioeléctrica y *b*) inhibición de la liberación del neurotransmisor en que esa neurona se ha especializado, sea cual fuere su naturaleza, activadora o inhibidora.

Los receptores opioides se encuentran acoplados a diversas formas de proteínas G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> según la localización neuronal del receptor, sensibles todas ellas a la toxina *per-tussis*. La activación de las proteínas G<sub>ai</sub>/G<sub>ao</sub> provoca inhibición de la adenililciclase con reducción del AMPc, apertura de canales de K<sup>+</sup> y cierre de canales de Ca<sup>2+</sup> (tabla 25-2). El aumento de la conductancia del K<sup>+</sup> produce hiperpolarización de membrana, reducción de la duración del potencial de acción e inhibición de la actividad de descarga de potenciales de acción por parte de la neurona. La consecuencia es una clara inhibición de la actividad bioeléctrica de la neurona y, en la terminación nerviosa, una reducción de la capacidad de liberar el neu-

rotransmisor. Se ha comprobado este tipo de respuesta en múltiples sitios del SNC y el SNP: *locus coeruleus*, hipotálamo, médula espinal, núcleo parabraquial, ganglios raquídeos y plexo submucoso de la pared intestinal. Es importante señalar que el mismo tipo de canales de  $K^+$  afectados por los opioides es también inhibido por los fármacos que activan los  $\alpha_2$ -adrenoceptores.

La inhibición de los canales de  $Ca^{2+}$  (algunos de los cuales son de tipo N, v. cap. 37), con reducción de la entrada de este ion provoca, aparte cambios de potencial de membrana, una inhibición de la liberación de neurotransmisores. La reducción de los niveles de AMPc repercute en el estado de fosforilación de múltiples proteínas intraneuronales (v. cap. 3), incluidas las que se encuentran en el núcleo para regular procesos de transcripción a partir de genes de acción inmediata y de acción tardía.

Además de estas acciones fundamentales, la activación de receptores opioides en determinadas circunstancias puede producir: a) elevación de AMPc por estimulación de una adenilciclase de tipo II que es activada por las subunidades  $\beta/\gamma$  de proteínas  $G_i/G_o$  (ya que la acción es inhibida por la toxina *pertussis*) y b) movilización intracelular de  $Ca^{2+}$  a partir de los depósitos del retículo endoplásmico; esta última acción está relacionada con la formación de inositoltrifosfato y, por lo tanto, con la activación de una fosfolipasa C inducida también por las subunidades  $\beta/\gamma$  de las proteínas  $G_i/G_o$ .

#### 4. Dualismo de receptores. Clases de agonistas

Las acciones farmacológicas derivadas de la activación de los receptores opioides se hallan resumidas en la tabla 25-3. Cuando dos fármacos activan varias vías neu-

ronales por mecanismos de receptores diferentes y terminan ejerciendo la misma acción farmacológica, nos encontramos ante el denominado *dualismo farmacológico*. Esto parece ocurrir en el caso de los opioides. En efecto, opioides diferentes pueden producir analgesia, pero por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos. Si la morfina activa un tipo de receptor (denominado  $\mu$ ) para producir analgesia, se dice que es un agonista opioide; puede ocurrir que otro opioide active un receptor diferente (p. ej.,  $\kappa$ ) mediante el cual también produzca analgesia, pero en cambio se comporte como antagonista competitivo del receptor  $\mu$ . En tal caso, cuando este segundo opioide actúe solo, producirá un tipo de analgesia, pero si actúa en presencia de otro agonista  $\mu$  interferirá en la acción analgésica de éste y el resultado analgésico neto dependerá de la afinidad que presente por ambos tipos de receptores. Es un analgésico que se comporta al mismo tiempo como agonista y antagonista. En función de estas posibilidades, que son reales, los fármacos opiáceos se dividen en:

a) *Agonistas puros*: son los opiáceos que se comportan como agonistas muy preferentes y, en ocasiones, selectivos sobre receptores  $\mu$  (tabla 25-4), mostrando la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo: morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo.

b) *Agonistas-antagonistas mixtos*: en sentido estricto son los opioides capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el  $\mu$  y el  $\kappa$ , pero sobre el  $\kappa$  se comportan como agonistas mientras que sobre el  $\mu$  lo hacen como agonistas parciales o incluso como

Tabla 25-3. Acciones de los opioides y receptores implicados

Acción	Receptores	Localización
Inhibición del dolor	$\mu, \delta, \kappa$	Asta posterior de la médula espinal y centros supraspinales
Depresión respiratoria	$\mu, \delta$	Tronco cerebral: centro respiratorio
Farmacodependencia	$\mu > \kappa$	SNC: sistemas «gratificantes»
Euforia y sedación	$\mu$	SNC
Disforia y psicotomimesis	$\kappa$	SNC
Miosis	$\mu, \kappa$	SNC
Rigidez muscular	$\mu$	SNC: núcleos basales
Dependencia física	$\mu > \kappa; \delta?$	SNC y SNA
Tolerancia	$\mu, \kappa, \delta$	
Motilidad gastrointestinal	$\mu, \delta?$	SNE y centros espinales
Motilidad vesical	$\mu$	SNA y centros espinales
Diuresis		
Inhibición	$\mu$	Hipotálamo/hipófisis
Estimulación	$\kappa$	¿Riñón?
Bradycardia	$\mu > \delta = \kappa$	Tronco cerebral
Hipotensión	$\delta = \kappa > \mu$	SNA y tronco cerebral
Acciones endocrinológicas		Hipotálamo/hipófisis
Liberación de prolactina	$\mu$	
Liberación de GH	$\delta > \mu$	
Liberación de ACTH	$\mu, \kappa$	
Inhibición de ADH	$\kappa$	
Inhibición de LH	$\mu, \delta$	

SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico.

**Tabla 25-4. Afinidades de fijación de los principales fármacos opioides por los receptores**

Fármaco	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Morfina	1,8	90	317
Levorfanol	0,6	5,6	9,6
Codeína	2.700,0	> 10.000	—
Metadona	4,2	15	1.628
Fentanilo	7,0	151	470
Petidina	385,0	4.345	5.140
Pentazocina	7,0	106	22,2
Buprenorfina	0,6	1,3	2,0
Naloxona	1,8	27	17,2

Valores de afinidad ( $K_i$ ,  $10^{-9}$  M) en cerebro de cobaya. Tomados de Traynor, 1996.

antagonistas. Puesto que la analgesia se consigue tanto por activación  $\mu$  como  $\kappa$ , estos fármacos serán analgésicos; en función de su actividad intrínseca sobre receptores  $\mu$ , también deprimirán la respiración. Pero, si existe un agonista puro ( $\mu$ ), se comportarán como antagonistas, tanto más cuanto menor sea su actividad intrínseca sobre el receptor  $\mu$ . El primer fármaco representativo de este grupo fue la nalorfina, que durante muchos años sirvió como antagonista en casos de sobredosificación de opiáceos. En la actualidad son analgésicos de este grupo la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina. Su valor clínico se analizará más adelante.

c) *Agonistas parciales*: son los opiáceos que actúan sobre receptores  $\mu$  con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros, de ahí que, en presencia de un agonista puro, puedan comportarse también como antagonistas. Esto ha añadido cierta confusión, de manera que algunos autores engloban a los agonistas parciales en el grupo de los agonistas-antagonistas mixtos. El fármaco más característico es la buprenorfina.

d) *Antagonistas puros*: son opiáceos que tienen afinidad por los receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca. Su afinidad se extiende a los tres principales tipos de receptores opioides, si bien es mayor por  $\mu$  que por  $\kappa$  y  $\delta$ . Los antagonistas selectivos mencionados en la tabla 25-2 no tienen aplicación clínica debido a diversos inconvenientes.

## II. MORFINA

La morfina continúa siendo el fármaco prototipo y el que más se utiliza para fines terapéuticos (fig. 25-1). Primero se expondrán sus acciones y después las de los demás congéneres, tomando siempre a la morfina como referencia.

### 1. Acciones farmacológicas

La morfina se caracteriza por activar con gran afinidad y potencia los receptores  $\mu$  (tabla 25-4). De hecho, la anu-

lación de estos receptores mediante sondas específicas antisentido, o anticuerpos desarrollados frente a zonas críticas del receptor, o mediante supresión de su gen (*knock-out*), o la anulación de la actividad de la proteína  $G_i/G_o$  asociada al receptor  $\mu$  mediante anticuerpos específicos, suprimen la mayor parte de sus acciones, incluida la inducción de farmacodependencia.

#### 1.1. Efectos generales

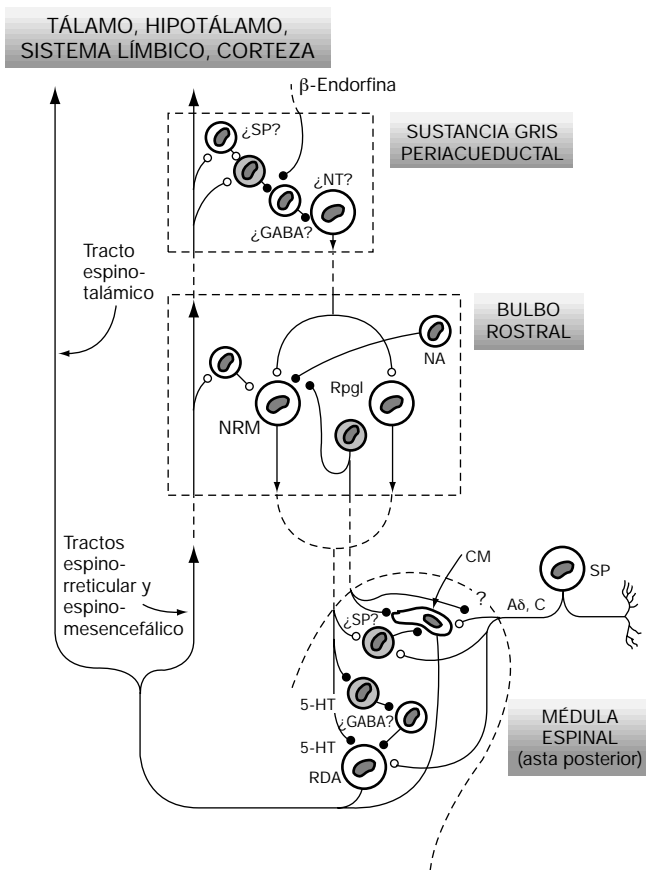
En la especie humana puede producir sedación y estupor o bien síntomas de bienestar y euforia. El resultado final depende con frecuencia de las circunstancias y del ambiente: situación previa de dolor e insomnio, experiencias anteriores (con o sin adicción). La euforia puede ir seguida de indiferencia y reducción de los impulsos y apetitos internos. Dosis crecientes pueden provocar sueño profundo y coma. La morfina altera el EEG: reduce el ritmo  $\alpha$  e incrementa el ritmo lento. Dosis muy altas llegan a provocar episodios críticos, con aparición de ritmos rápidos de alto voltaje y paroxísticos, que se acompañan de convulsiones, alternantes con períodos de silencio bioeléctrico.

#### 1.2. Analgesia

Es su propiedad terapéutica más importante y guarda estricta relación con la dosis. Sirve para aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, tanto agudos como crónicos, cualquiera que sea su localización. Sin embargo, algunos dolores, como los denominados por desafrentización (ciertas neuralgias, miembro fantasma, etc.), se resisten a la acción del opioide. La analgesia es consecuencia de la acción de la morfina sobre los receptores (principalmente  $\mu$ ) situados en diversos puntos del SNC, tanto sobre el sistema aferente que vehicula la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla.

En el *sistema aferente*, la morfina interactúa a nivel espinal con receptores opioides que se encuentran en las terminaciones de las fibras sensitivas primarias que penetran en las astas posteriores, así como con los localizados en dendritas y somas de las neuronas espinotalámicas de las láminas I y V (fig. 25-3). Por este mecanismo reduce la actividad que ha de ascender por la vía espinotalámica. En el mesencéfalo y el diencéfalo, deprime la actividad aferente sobre la sustancia gris periacueductal y periventricular, y los núcleos intralaminares del tálamo, estructuras que forman parte de las vías espinoreticular y espinomesencefálica.

El *sistema eferente* o descendente que regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal tiene su origen en localizaciones cortical, mesencefálica y bulbar (fig. 25-3). Abundan en él neuronas y terminaciones de carácter opioide en íntima conexión con otros sistemas (serotonérgicos, sustancia P, neurotensina, noradrenalina, etc.), que proyectan sus prolongaciones hacia las láminas de las astas posteriores de la médula espinal. La estimulación de los receptores opioides situa-



**Fig. 25-3.** Esquema de las vías aferentes de la sensibilidad dolorosa, las vías eferentes que la controlan y localización de neuronas y terminaciones de carácter opioide (neurona punteada) a diversos niveles. Los botones blancos son de carácter excitador y los negros de carácter inhibitorio. Obsérvese la multiplicidad de sistemas neuroquímicos y la hipótesis de que algunos de ellos cotransmitan en un mismo sistema. CM: célula marginal en lámina I; NA: noradrenalina; NRM: núcleo *magnus* del rafe; NT: neurotensina; RDA: célula de rango dinámico amplio en lámina V; Rpgl: núcleo reticular paraventricular; SP: sustancia P. Aδ y C: fibras de la sensibilidad nociceptiva aferente. (Modificado de Basbaum y Fields, con autorización de Annual Reviews, Inc.)

dos en estos niveles, particularmente en el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal) y en el bulbo (núcleos rostroventrales), provoca la activación de un sistema neuronal inhibitorio de la transmisión nociceptiva, de proyección descendente (sistema *off* del bulbo), al tiempo que inhibe un sistema contrapuesto también bulbar y descendente de carácter excitador (sistema *on*). La morfina, pues, y los demás agonistas puros utilizan y potencian la función inhibitoria descendente que se expresa, en último término, en las astas posteriores de la médula.

La morfina actúa también a nivel *límbico* y *cortical*, donde hay abundantes receptores opioides; de este modo, el opiáceo no sólo suprime o reduce la sensibilidad dolorosa sino que atenúa la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor, sustituyéndolo incluso en ocasio-

nes por una sensación de bienestar o de agrado. Finalmente, algunos datos sugieren la posibilidad de que la morfina actúe también sobre receptores opioides situados en *terminaciones nerviosas periféricas* (los nociceptores), al menos en situaciones caracterizadas por la existencia de un componente inflamatorio crónico.

Todo este conjunto de acciones ejercidas sobre múltiples sistemas y a niveles tan diversos del neuroeje ejercen, sin duda, un efecto multiplicador y potenciador, y es la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y tan completo.

### 1.3. Depresión respiratoria

La morfina deprime la respiración de manera dosis-dependiente, por su acción sobre los receptores  $\mu$  y  $\delta$  situados en las neuronas de los núcleos bulboprotuberanciales que participan en la función del centro respiratorio. En la especie humana deprime el volumen minuto respiratorio por afectar más la frecuencia que la amplitud; dosis altas llegan a producir ritmos anormales y apnea. La morfina provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al  $\text{CO}_2$  y a la hipoxia; por ello desplaza hacia la derecha la curva de relación entre  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  y ventilación alveolar y eleva el umbral apneico. La acción de la morfina sobre el ritmo respiratorio es ejercida sobre la protuberancia, mientras que la reducción de la amplitud y de la respuesta al  $\text{CO}_2$  lo es sobre el bulbo.

Como consecuencia de la disminución de la ventilación alveolar, aumenta el  $\text{P}_{\text{CO}_2}$  y se reducen el pH arterial y el  $\text{P}_{\text{O}_2}$ , apareciendo acidosis respiratoria. En determinadas enfermedades que requieren un mayor esfuerzo respiratorio de los músculos intercostales (enfisema, cifoscoliosis, obesidad y *cor pulmonale*), aumenta la respuesta depresora a la morfina e incrementa el riesgo de insuficiencia respiratoria grave.

El grado de depresión no sólo depende de la dosis sino también de la vía de administración y de la velocidad de acceso al SNC; la depresión es máxima por vía IV e intraventricular, y mínima por vía oral y epidural. En este último caso puede aparecer una depresión respiratoria diferida (varias horas después de la administración), probablemente como consecuencia de un acceso en dirección ascendente al encéfalo, vía LCR.

Como la mayoría de los opioides, la morfina deprime la tos principalmente por afectar el conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos (v. cap. 43). Puede producir cierto grado de broncoconstricción, en parte por acción vagal y en parte por liberación de histamina.

### 1.4. Acciones neuroendocrinas

Tanto el hipotálamo como la hipófisis en todas sus partes contienen representación de las tres familias de péptidos opioides. La morfina puede modificar la secreción

hipofisaria por actuar tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. Estimula la secreción de ACTH, somatotropina, prolactina,  $\beta$ -MSH y hormona antidiurética, e inhibe la secreción de TSH, LH y FSH; pero a las dosis empleadas comúnmente en clínica, estas acciones endocrinas no suelen tener especial importancia.

### 1.5. Otras acciones centrales

La morfina en la especie humana suele producir *hipotermia* de origen hipotalámico. En otras especies, su acción puede ser hipotérmica o hipertérmica según las dosis y las especies, por acción a múltiples niveles.

Produce *miosis* de gran intensidad por acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal perteneciente al oculomotor; esta miosis puede ser inhibida por fármacos de carácter atropínico. En casos de grave hipoxia, la miosis se convierte en midriasis paralítica.

Provoca con frecuencia *náuseas* y *vómitos*, sobre todo tras la primera administración y si el individuo está en posición erecta. Se debe a la activación de la zona quimiorreceptora del área postrema y son controlables con neurolépticos clásicos y benzamidas.

En ocasiones y dependiendo de la dosis puede producir *hipertonía muscular* de origen central, quizá por activación de los receptores opioides que existen en abundancia (junto con circuitos opioidérgicos) en los ganglios basales.

En cuanto al componente central de las acciones gastrointestinales y urinarias, véase más adelante (1.7).

### 1.6. Efectos cardiovasculares

Son complejos porque intervienen factores neurógenos, cardíacos y vasculares, así como el estado fisiológico de la persona; si la ventilación pulmonar está asegurada, la función cardiovascular resiste mucho a la acción de la morfina. Puede producir bradicardia de origen vagal, más apreciable si la administración es IV; provoca también hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, que repercute en la reducción de la poscarga y la precarga, respectivamente. Sólo a dosis muy elevadas o en situaciones de shock puede perjudicar seriamente la función cardiovascular. Parte de su acción vascular puede ser debida a la liberación de histamina.

En la circulación cerebral causa vasodilatación por el aumento de  $P_{CO_2}$ , con elevación de la tensión intracraneal; esto se ha de tener en cuenta en casos de traumatismos cerebrales o fenómenos expansivos, tratando de asegurar la normocapnia.

### 1.7. Efectos gastrointestinales y urinarios

Además de las náuseas y los vómitos ya señalados, la morfina provoca un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres, y una in-

hibición de la actividad neurógena que repercute en una depresión de la motilidad gastrointestinal. Como consecuencia aparecen retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento y aumento de la presión en las vías biliares, con hipertonía del esfínter de Oddi.

En estos efectos intervienen una acción central y otra periférica. La acción central deriva de la interacción con receptores situados a nivel supraspinal y espinal. La acción periférica se ejerce sobre los plexos mientéricos, donde inhibe la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal (v. cap. 44). Los receptores implicados son preferentemente  $\mu$ .

Provoca con frecuencia retención urinaria. Este efecto se debe también a una acción supraspinal y espinal, por lo que aparece una inhibición de la respuesta refleja a la micción.

### 1.8. Desarrollo de tolerancia

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento en la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta, lo que obliga a aumentar la dosis.

La velocidad con que se desarrolla no es homogénea, sino que varía según el efecto que se considere; en general se desarrolla más fácilmente a las acciones depresoras (analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión) y en menor grado a la miosis y a la acción gastrointestinal. La rapidez con que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide.

La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y depende del tipo de receptor opioide activado, pero en la tolerancia no suelen apreciarse cambios en el número o en la afinidad de los receptores, por lo que el fenómeno parece depender de mecanismos intracelulares que modifican o tratan de equilibrar la alteración inducida en la célula tras la activación del receptor: es un fenómeno posreceptor. Así, por ejemplo, en muchos modelos se ha comprobado un paralelismo entre desarrollo de tolerancia y reducción en la capacidad de los opioides para inhibir la adenililciclase.

Existe tolerancia cruzada entre los opioides que activan un mismo receptor opioide; por lo tanto, si una acción (p. ej., analgesia) es provocada por la activación de cualquiera de dos receptores (p. ej.,  $\mu$  y  $\delta$ ), y se desarrolla tolerancia al agonista de uno de ellos (p. ej., el  $\mu$ ), aún se podrá obtener el efecto mediante el uso del agonista del otro tipo de receptor (en este caso, el  $\delta$ ).

### 1.9. Desarrollo de dependencia física

Cuando una persona recibe de forma crónica morfina u otro opioide por vía sistémica, la suspensión brusca del



opioide o la administración de un antagonista desencadena un síndrome de abstinencia, con intensa sintomatología central y vegetativa mayoritariamente simpática, que demuestra la existencia de un estado de dependencia física. Su forma de expresarse y los factores que la modulan se describen en el capítulo 33.

La dependencia física se debe a una situación de hiperactividad o hiperexcitabilidad de varios núcleos cerebrales, entre ellos el *locus coeruleus*, provocada por la acción permanente del opioide y, en cierto modo, tapada o larvada mientras el opioide sigue presente ocupando sus receptores. En las neuronas hiperactivadas se aprecian fenómenos moleculares contrarios a los ocasionados por la acción aguda del opioide: aumento de la actividad de la adenilciclase, de la actividad de proteínas G, de la formación de AMPc, de la fosforilación consiguiente de proteínas y formación de genes de acción inmediata (*c-fos*, *c-jun*, etc.), facilitación de flujos de salida de  $\text{Na}^+$  y de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  con aumento de la actividad bioeléctrica. Este conjunto de fenómenos contribuye, por una parte, a contrarrestar las acciones agudas de la morfina y, por lo tanto, a participar en la tolerancia; y, por la otra, crea un estado de hiperactividad celular que, tan pronto se libera al desaparecer el opioide, se manifiesta de manera más o menos explosiva. Estos fenómenos neuroquímicos se aprecian también en los sistemas cerebrales que tienen que ver con la conducta adictiva (p. ej., sistemas dopaminérgicos mesencefálicos), por lo que pueden constituir la base molecular de dicha conducta.

## 2. Características farmacocinéticas

Es preciso considerarlas atendiendo a las múltiples vías de administración (tabla 25-5). Por vía oral, la más utilizada en el dolor crónico, la absorción es buena, pero la

biodisponibilidad es baja y variable (15-64 %) debido al intenso fenómeno del primer paso en el hígado (fracción de extracción hepática de 0,7), luz y pared del tubo digestivo. Por lo tanto, la relación dosis-nivel entre diversos individuos es muy pobre aunque bastante constante en un mismo paciente. Con la morfina de *liberación simple* se alcanza la  $C_{\text{máx}}$  entre 1,5 y 2 horas de la administración, con una duración del efecto de 4-6 horas. La morfina de *liberación retardada* alcanza la  $C_{\text{máx}}$  a las 3-3,5 horas de su administración, tiene una semivida de eliminación similar a la de la liberación simple y su acción dura 8-12 horas. Por vía rectal, la biodisponibilidad es del 30 %. Por vía IM y SC las  $C_{\text{máx}}$  se alcanzan a los 30-60 min, durando el efecto unas 4-6 horas; para tratamientos de larga duración se recomienda la infusión subcutánea por su eficacia y comodidad. Por vía IV el efecto analgésico máximo se alcanza rápidamente, pero es fugaz (2-3 horas), por lo que si se precisa un efecto mantenido, se debe utilizar infusión continua o analgesia controlada por el paciente (v. más adelante). La mayoría de los sistemas permiten combinar la infusión continua con la administración rápida de «bolos».

La morfina se distribuye con rapidez por todo el organismo, pero por su hidrofilia atraviesa con dificultad, aunque suficientemente, la barrera hematoencefálica (concentración en LCR: 17,5 % de la plasmática) y bien la placentaria. En el plasma está unida a la albúmina el 35 %. Se elimina el 90 % por metabolización hepática: en su mayor parte lo hace por glucuronidación con formación

Tabla 25-5. Datos farmacocinéticos de los principales analgésicos opioides

Fármaco	Vía	Biodisponibilidad (%)	$t_{\text{máx}}$	Semivida de eliminación	Excreción renal (%)	Duración (h)	Índice de potencia de morfina PO	Comentarios
Morfina	PO	15-64	1,5-2	2,5-3	5-10	4-6	1	Metabolitos activos de eliminación más lenta
	PO (l. lenta)		3-3,5			8-12	1	
	IM/SC		0,5-1			4-6	1:0,5-0,15 <sup>a</sup>	
	IV		0,1-0,3			2-3	1:0,5-0,15 <sup>b</sup>	
Petidina	PO	50-60	1-2	4-6	10	2-4	1:8	Metabolito tóxico de eliminación más lenta
	IM		0,25-0,5			2-4		
Metadona	PO	90	1-5	18-47 <sup>a</sup>	30	4-6	1:0,3-0,25	Almacenamiento en tejidos
	IM		0,5-1			4-8		
Fentanilo	IV			2-7 <sup>b</sup>	5-24	0,75-1		Almacenamiento en tejidos
Oxicodona	PO	60	1	5		4-6	1	
Tramadol	PO	68	1,5-2	5	20	4-6	1:10	
Codeína	PO	50	1	3-4	10	4	1:12	¿Profármaco de morfina?
Buprenorfina	SL	60	3	4-45 <sup>a</sup>	70 (heces)	6-8	1:0,02	
Pentazocina				2-3	10			
	PO	40	1-3			3-4	1:1,8	
	IM		0,25-1			3-4		
Dextropropoxifeno	PO	60	2	6-20		4-6		Metabolito tóxico de eliminación más lenta

<sup>a</sup> Según sea administración única o múltiple.

<sup>b</sup> Puede ser más lenta con dosis altas o múltiples.

IM: intramuscular; IV: intravenosa; l. lenta: liberación lenta; PO: *per os* (vía oral); SL: sublingual.

de morfina-3-glucurónido (M-3-G) y morfina-6-glucurónido (M-6-G), por N-desmetilación con formación de normorfina, por sulfatación y por metilación.

Sin duda, los metabolitos más abundantes son la M-3-G en mucho mayor grado que la M-6-G, especialmente cuando se emplea la vía oral. Aunque ambos son hidrófilos, se pueden presentar en dos formas, una extendida y otra plegada cuya lipofilia es similar a la de la morfina. La M-3-G carece de actividad analgésica y no tiene afinidad por los receptores opioides; sin embargo, parece capaz de reducir parte de la actividad analgésica de la morfina y contribuir a algunos de los efectos de intolerancia morfínica. En cambio, la M-6-G tiene afinidad por los receptores y ejerce acciones opioides (analgesia y depresión respiratoria), por lo que puede contribuir a la acción de conjunto de la morfina; ésta puede ser la razón de que la morfina oral en dosis múltiples presente un índice de potencia oral/parenteral superior al que se presenta con dosis única (1:2 frente a 1:6). La excreción de los metabolitos y de morfina se realiza por vía renal. La semivida es muy variable con un valor medio de 3 horas para la morfina y algo mayor para los metabolitos (de 2,5 a 7 horas).

En la insuficiencia hepática se conserva la capacidad de conjugación de la morfina, por lo que no cambia sustancialmente sus constantes farmacocinéticas. La insuficiencia renal favorece la acumulación de los metabolitos, en especial la M-3-G, sin afectar prácticamente la de la morfina. En el anciano disminuyen el volumen de distribución y el aclaramiento. En el niño prematuro, recién nacido y hasta un año de edad, la semivida de eliminación es mayor que en el adulto (de 7 a 14 horas), con menor unión a proteínas y menor aclaramiento plasmático por inmadurez renal y hepática.

Por vía espinal, la cinética es muy distinta: se alcanzan elevadas concentraciones en el LCR, que se mantienen durante varias horas (hasta 24 horas) debido a la escasa liposolubilidad del fármaco que le obliga a permanecer más tiempo en el espacio raquídeo; sin embargo, pasa también a la circulación general en concentraciones suficientes para producir algunos efectos sistémicos.

### 3. Reacciones adversas e interacciones

Se deducen claramente de sus acciones farmacológicas. En el empleo cotidiano con fines terapéuticos destacan las náuseas y los vómitos, mayores cuando el enfermo está en posición de pie o ambulatoria; aparece inicialmente en el 50 % de los enfermos, pero se crea tolerancia con rapidez. La miosis, el estreñimiento y la retención urinaria son también frecuentes, no se produce tolerancia a ellos y pueden requerir medidas coadyuvantes.

La depresión respiratoria varía según las circunstancias y está sometida a la acción potenciadora de neurolépticos, anestésicos y otros fármacos depresores. También los inhibidores de la MAO potencian la acción depresora de los opioides. Se tendrá especial cuidado en enfermos con enfermedad respiratoria (por la depresión respiratoria), hepática y en ancianos (por la menor metabolización). También pueden producir prurito, diaforesis, hipertensión intracraneal e hipotensión postural.

Por sobredosificación aparecen estupor que evoluciona hacia el coma, depresión respiratoria que llega a la apnea y alteraciones metabólicas secundarias (acidosis respiratoria). Su tratamiento requiere el empleo de naloxona, que tiene además valor diagnóstico, a la dosis de 0,4 mg por vía IV, que se puede repetir varias veces a

intervalos cortos. Hay que vigilar posibles signos cardiovasculares de rebote (hipertensión y taquicardia) o la aparición de un síndrome de abstinencia en un drogadicto. Son necesarias otras medidas de apoyo respiratorio y electrolítico, y hay que considerar el cuadro psicológico y sociológico por el que se ha llegado a la sobredosificación. Ocasionalmente puede producir hipertonía muscular y mioclonías.

En cuanto a la producción de acciones psicológicas e inducción de farmacodependencia, consúltese el capítulo 33.

Los inhibidores de la MAO, los neurolépticos, los hipnóticos, el alcohol y las benzodiazepinas intensifican los efectos depresores de los fármacos opioides en general, intensificando sus efectos adversos. Al favorecer la liberación de hormona antidiurética, puede reducir la eficacia de los diuréticos. El retraso en el vaciamiento gástrico retrasa la absorción de otros fármacos. La dexanfetamina, la hidroxizina, los antidepresivos tricíclicos y los antagonistas del calcio en determinadas circunstancias pueden incrementar la actividad analgésica.

## III. OTROS AGONISTAS PUROS

Son los opiáceos que, con independencia de su origen y estructura, ejercen acciones estrictamente agonistas por actuar de manera preferente sobre receptores  $\mu$ . Su potencia en relación con la morfina es muy variable en razón de su afinidad, si bien, salvo excepciones, la eficacia antiálgica es similar. Las reacciones adversas son también similares a las de la morfina con algunas excepciones que en cada caso se señalan.

### 1. Heroína

Derivado diacetilado de la morfina, tiene mayor liposolubilidad que ésta, por lo que llega antes al cerebro y alcanza allí mayores concentraciones: quizá por eso ejerce una intensa acción euforizante. Es un poderoso analgésico que puede emplearse por vía oral y parenteral, pero no está admitido en la mayoría de los países por temor a su poderosa adictogénesis. En el organismo se convierte en monoacetilmorfina, morfina y M-6-G, que son los auténticos compuestos activos. No ofrece especiales ventajas prácticas (v. cap. 33).

### 2. Codeína y dihidrocodeína

La codeína y la dihidrocodeína son los derivados metilado y dihidrogenado de la morfina, respectivamente. Ambas presentan mucha menor afinidad por los receptores  $\mu$ , por lo que su potencia y eficacia analgésica son inferiores a las de la morfina (tabla 25-4). Igualmente, deprimen menos el SNC y no ocasionan farmacodependencia. Presentan, además, acción antitusígena (v. cap. 43) y capacidad de provocar estreñimiento (v. cap. 44). Su anal-

gesia es muy útil en dolores de tipo medio o moderadamente intensos, bien solos o asociados a antipiréticos y AINE. Pueden producir náuseas y vómitos, mareo e inestabilidad.

Se absorben bien por vía oral con una biodisponibilidad del 50 % para la codeína y del 20 % para la dihidrocodeína (tabla 25-5). La  $C_{m\acute{a}x}$  se alcanza en 1 hora para la codeína y en 1,5-2 horas para la dihidrocodeína. La codeína se elimina principalmente por metabolización: el 90 % por N- y O-desmetilación, y el resto por conjugación. Lógicamente, la N-desmetilación la convierte en morfina, claramente activa; este proceso está sometido a polimorfismo genético (v. cap. 5), de forma que los metabolizadores lentos responderían menos a la codeína. La excreción es renal, con una semivida para ambos compuestos de 3-4 horas.

Existe una formulación oral de dihidrocodeína de liberación prolongada cuyo efecto dura unas 12 horas.

### 3. Petidina

Es el preparado más utilizado de la serie 4-fenilpiperidinas (fig. 25-1). Es 10 veces menos potente que la morfina, pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y farmacodependencia. Tiene además propiedades anticolinérgicas, de ahí que pueda producir taquicardia y no provoque miosis tan intensa; también provoca mayor grado de hipotensión. A dosis altas causa cardiotoxicidad, por lo que no puede emplearse en técnicas de neuroleptoanestesia.

Al ser más lipófila que la morfina, su acción se inicia más rápidamente y dura menos (unas 3 horas) (tabla 25-5). Por vía oral, la biodisponibilidad es baja debido a su abundante metabolismo de primer paso; lo habitual es administrarla por vía parenteral para dolores agudos, siendo la  $C_{m\acute{a}x}$  de 15-30 min (vía IM). El 50 % se une a proteínas y alcanza concentraciones en LCR el 50 % inferiores a las plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria. En el hígado se metaboliza por hidrólisis, desmetilación y conjugación, destacando el metabolito *norpetidina* por su abundancia y actividad tóxica. La petidina y la *norpetidina* se excretan por riñón; sus semividas de eliminación son de 4-6 horas y 14-21 horas, respectivamente; por lo tanto, con administraciones repetidas el metabolito se acumula y provoca efectos tóxicos con mayor facilidad. Ésta es la razón de que pacientes ancianos, recién nacidos u otros con insuficiencia renal o hepática toleren muy mal la petidina: en la cirrosis, el aclaramiento se reduce el 25 %; en la insuficiencia renal, la reducción llega al 67 %; en los recién nacidos, la semivida de la petidina es de 13 horas y la de la *norpetidina* de 62 horas.

Aparte las reacciones adversas típicas de los opioides, la petidina produce efectos adversos de carácter neurológico y cardiológico, especialmente por su conversión en *norpetidina*. Puede originar fenómenos de excitación con sequedad de boca, desasosiego, aumento de la actividad muscular, agitación, temblor muscular o sacudidas, fe-

nómenos delirantes con desorientación, alucinaciones y, ocasionalmente, crisis convulsivas que serán más posibles en enfermos epilépticos. La toxicidad cardiovascular se manifiesta en forma de arritmias ventriculares.

Los inhibidores de la MAO aumentan la toxicidad de la petidina (hipotensión, rigidez, hiperpirexia, alucinaciones y coma).

La dosificación se expone en la tabla 25-6.

Al mismo grupo químico de la petidina pertenecen el **difenxilato** y la **loperamida** que, por atravesar peor la barrera hematoencefálica, no ejercen acciones centrales (salvo en caso de sobredosificación) y se emplean como antidiarreicos (v. cap. 44), y la **tilidina**. Ésta es más activa por vía oral que parenteral, quizá porque sean sus metabolitos los responsables de la actividad antiálgica; tiene también propiedades adictógenas.

### 4. Metadona

Derivado de 3,3-difenilpropilamina (fig. 25-1), es ligeramente más potente que la morfina, con la que comparte todas sus propiedades farmacológicas (tabla 25-4). No hay un buen paralelismo entre su actividad analgésica, depresión respiratoria y niveles plasmáticos, por lo que dosis sucesivas administradas con el ritmo impuesto por la reaparición del dolor llegan a producir acumulación e intensa depresión respiratoria. Posiblemente esto se deba a una distribución y fijación heterogéneas en los núcleos cerebrales.

En tratamiento crónico, la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos, de ahí que, en tratamientos prolongados, la semivida se prolongue y la frecuencia de administración sea menor.

Por vía oral, la absorción es buena y rápida, aunque variable, y su biodisponibilidad es elevada (90 %) (tabla 25-5), alcanzándose la  $C_{m\acute{a}x}$  entre 1 y 5 horas. Se une a proteínas en el 60-90 % (principalmente a la  $\alpha_1$ -glucoproteína) y se distribuye ampliamente por los tejidos donde llega a acumularse como reservorio, sobre todo en administración repetida, liberándose lentamente. Se metaboliza por desmetilación y reducción; se ha sugerido la posibilidad de autoinducción; la fracción metabolizada aumenta cuando el tratamiento es crónico. La excreción es principalmente por vía renal (entre el 15 y el 60 % tras dosis única), aumentando cuando la orina es ácida. Tras administración única, la semivida es de unas 18 horas, pero la duración de la analgesia es de 4-6 horas; en cambio, tras administración crónica la semivida aumenta hasta 47 horas, quizá debido a la acumulación en los tejidos. La disparidad entre duración de la analgesia y semivida hace que exista peligro de acumulación y toxicidad. La insuficiencia hepática o renal no parecen obligar a modificar las pautas de administración de metadona, pero los fármacos inductores (fenitoína y rifampicina) pueden reducir la duración de la analgesia.

**Tabla 25-6. Dosificación de los opioides con fines analgésicos**

1. **Morfina**
  - a) *Dolor agudo*  
 Bolo intravenoso: 2,5 mg cada 5 min hasta que ceda el dolor  
 Perfusión IV: dosis inicial de 5-15 mg en 30 min, seguida de 2,5-5 mg cada hora  
 Intramuscular: 5-15 mg cada 2-4 h  
 Epidural: 2-15 mg cada 12-24 h  
 Intratecal: 0,25-1 mg cada 12-24 h  
 Rectal: 15 mg cada 2-4 h  
 Niños (postoperatorio IV): 10-30 µg/kg/h
  - b) *Dolor crónico*  
 Oral: 5-200 mg cada 2-4 h  
 Intravenosa: 10-100 mg cada 2-4 h  
 Perfusión IV: 5-200 mg/h  
 Perfusión SC: 5-200 mg/h  
 Intramuscular: 5-200 mg/h  
 Epidural: 5-100 mg cada 8-24 h  
 Subaracnoidea: 0,5-5 mg cada 8-24 h  
 Infusión subaracnoidea: 0,5-30 mg/día  
 Intraventricular: 0,25-1 mg cada 12-24 h  
 Rectal: 10-30 mg cada 2-4 h
2. **Petidina**  
 Oral: 50-100 mg cada 3-4 h  
 Intramuscular: 50-100 mg cada 3-4 h (150 mg, si el dolor es muy intenso)  
 Intravenosa: 25-50 mg lentamente cada 3-4 h (máximo: 200 mg/día)  
 Niños: 1-2 mg/kg IM o 1 mg/kg en perfusión IV lenta, cada 4 h
3. **Metadona**  
 Oral o intramuscular: empezar con 5-10 mg cada 6-8 h, y modificar según respuesta, grado de tolerancia, etc.
4. **Nalbufina**  
 Parenteral: 10-20 mg (paciente de 70 kg) cada 3-6 h  
 Niños: 0,3 mg/kg
5. **Pentazocina**  
 Oral: 50-100 mg cada 3-4 h, modificar dosis y ritmo según necesidad hasta un máximo de 500 mg/día  
 Niños (< 12 años): 25 mg cada 3-4 h  
 Rectal: 50 mg  
 Parenteral: 30 mg IV o 30-60 mg IM (SC) cada 3-4 h  
 Niños (< 12 años): 0,5 mg/kg IV o 1 mg/kg IM (SC)
6. **Tramadol**  
 Oral: 50-100 mg cada 5 h  
 Rectal: 100 mg cada 8-12 h  
 Parenteral (SC, IV): 100 mg cada 6-12 h  
 Infusión IV: 12-14 mg/h  
 Niños: 1-1,5 mg/kg/día
7. **Buprenorfina**  
 Parenteral: 0,3-0,6 mg cada 8 h  
 Oral: 0,4-0,8 mg cada 8 h (o más en caso de tolerancia)
8. **Fentanilo**  
 Transdérmico: 50-100 µg/h  
 Epidural: 100 µg
9. **Opioides menores**  
 Codeína PO: 30-200 mg cada 4 h  
 Propoxifeno PO: 65 mg cada 4-6 h (máximo, 390 mg/día)

La dosificación está señalada en la tabla 25-6.

El **dextropropoxifeno** es un enantiómero óptico de la metadona con menor actividad analgésica que ésta y menor potencia que la codeína; por vía oral, 90-120 mg de dextropropoxifeno corresponden a 60 mg de codeína; su efecto analgésico dura 4-6 horas (tabla 25-5). Se absorbe bien por vía oral con  $C_{\text{máx}}$  de unas 2 horas. Se metaboliza ampliamente, siendo su principal metabolito el *norpropoxifeno* que se elimina por riñón y posee una semivida más larga (15-30 horas) que la del dextropropoxifeno (6-20 horas) y es más tóxico (temblor y convulsiones); por este motivo, no se debe administrar de forma crónica en pacientes con hipofunción renal, incluidos los ancianos. Los signos de toxicidad son la depresión central y respiratoria, convulsiones, alucinaciones, toxicidad cardíaca y edema pulmonar. Existe un preparado de acción sostenida cuyo efecto dura 8-12 horas.

El **L- $\alpha$ -acetilmetadol** es más activo por vía oral que parenteral; se fija intensamente a receptores opioides y por ello se ha utilizado en algunos programas de estabilización de drogadictos (v. cap. 33).

## 5. Fentanilo y derivados

Están relacionados estructuralmente con la petidina (fig. 25-1). El **fentanilo** es de 50 a 150 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por tener una liposolubilidad muy elevada, que condiciona su cinética y utilización, y muy escasa cardiotoxicidad. La gran potencia y la baja toxicidad lo dotan de un índice terapéutico muy favorable, por lo que es el fármaco de elección para las modernas técnicas de anestesia con opioides en cirugía cardiovascular y en las unidades de vigilancia intensiva (v. cap. 28).

La cinética del fentanilo sigue un patrón tricompartmental, en que el compartimiento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón) y el más periférico, por los tejidos muscular y adiposo. Tras la administración IV, penetra con gran rapidez en el SNC, alcanzándose el máximo de acción central en 4-5 min; enseguida se redistribuye a plasma, tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, constituyendo órganos de depósito desde los cuales irá de nuevo difundiendo en función de los gradientes. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales desaparezcan en 30 min; pero al administrar dosis elevadas o sucesivas, la semivida de eliminación aumenta, los efectos son más duraderos e incluso puede haber acumulación, con signos de depresión central diferida (p. ej., en postoperatorios). Se metaboliza por N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, diversas hidroxilaciones y conjugación. No se han observado modificaciones farmacocinéticas en pacientes cirróticos, con insuficiencia renal o ancianos.

El fentanilo se emplea principalmente en anestesia (v. cap. 28). Pero la disponibilidad de nuevas vías de admi-

nistración permite obtener concentraciones más estables en la médula espinal (vía epidural) o en sangre (vías transmucosa oral y transdérmica), razón por la que se está utilizando también para controlar el dolor (agudo y crónico). Por *vía espinal*, su elevada liposolubilidad facilita la rápida penetración en la médula, donde alcanza altas concentraciones, pero también es más rápida la salida, así como el escape del opioide hacia los vasos sanguíneos medulares, perimedulares y peridurales. Por todo ello, la analgesia es rápida y profunda, pero menos duradera (máximo: 1-4 horas) que con morfina. Por la *vía transmucosa oral*, la biodisponibilidad es de casi el 50 %, con un  $t_{máx}$  de 25 min y una  $C_{máx}$  de 1,4-3,8 ng/ml; la semivida de eliminación es de 7 horas. Por *vía transdérmica*, la absorción es buena, aunque lenta. La biodisponibilidad llega a ser del 90 %; los niveles plasmáticos alcanzados se estabilizan hacia las 14 horas y muestran gran variedad interindividual, con una semivida de unas 17 horas debida probablemente al lento proceso de absorción.

La dosis como analgésico por vía IV es de 100-200  $\mu\text{g}$  y como anestésico de 50-150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Por vía epidural, la dosis analgésica es de 100  $\mu\text{g}$  y por vía transdérmica las dosis varían entre 25 y 100  $\mu\text{g}/\text{hora}$ .

El **sufentanilo** tiene una liposolubilidad 2 veces mayor que el fentanilo, por lo que su penetrabilidad en el SNC es aún más rápida; su potencia es de 400 a 1.000 veces mayor que la de la morfina. Sus propiedades farmacodinámicas son similares a las del fentanilo, aunque su potencia analgésica es 10 veces mayor. Se emplea preferentemente en anestesia (v. cap. 28), aunque también se está utilizando como analgésico por vías especiales (epidural y nasal). Se une a proteínas plasmáticas en el 93 % y presenta un  $t_{1/2\beta}$  de 2,7 horas, siendo su aclaramiento de 12,7 ml/kg/min. La dosis analgésica por vía IV es de 15-30  $\mu\text{g}$  y la anestésica, de 5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

El **alfentanilo** es menos liposoluble que el sufentanilo y se une más intensamente a proteínas plasmáticas, por lo que su volumen de distribución es más pequeño y es más asequible al metabolismo hepático; en consecuencia, el aclaramiento hepático es más rápido y la semivida de eliminación, más corta que la del fentanilo (75-95 min). Penetra con rapidez en el SNC; a la dosis de 170  $\mu\text{g}$  produce pérdida de conciencia y con 5-8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  produce buena, pero corta analgesia.

El **remifentanilo** contiene la misma estructura básica de los anteriores, pero con la adición de un grupo metilpropanoico en enlace éster, unido al anillo piperidínico. El grupo metiléster es hidrolizado rápidamente por las esterazas plasmáticas y tisulares, por lo que la semivida del fármaco es extraordinariamente corta (3-5 min) e independiente de las funciones hepática y renal. Por este motivo, el opioide es administrado en infusión y sus acciones se ajustan con bastante precisión a la velocidad de infusión de forma que, al suspenderla, los efectos opioides desaparecen con rapidez. Su aplicación más inmediata es en anestesia y en la analgesia postoperatoria.

## 6. Tramadol

Es una fenilpiperidina ciclohexano que presenta cierta similitud con la codeína (fig. 25-1) y, como ésta, tiene una débil-moderada afinidad por los receptores opioides, más por los  $\mu$  que por los  $\delta$  o los  $\kappa$ . En consecuencia, su acción analgésica es moderada (entre codeína y buprenorfina); pero no toda ella es antagonizable por naloxona, por lo que se acepta que en la acción participa algún otro mecanismo: puede ser el incremento de actividad de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos troncoespinales (fig. 25-3), ya que el fármaco inhibe la recaptación de las correspondientes aminas.

El tramadol es una mezcla racémica de sus dos enantiómeros (+) y (-). Cada enantiómero presenta una potencia diferente para unirse a los receptores  $\mu$  y para inhibir la recaptación de aminas. Cuando se combinan, provocan una acción complementaria y sinérgica en relación con el efecto antiálgico; en cambio, los enantiómeros ejercen efectos contrapuestos en lo que concierne a la depresión respiratoria o a la actividad anticinética gastrointestinal, por lo que la combinación produce, en conjunto, menor depresión respiratoria y anticinética que otros fármacos opioides. Al igual que la codeína, parece que tiene escasa potencialidad adictógena, aunque también produce tolerancia.

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 68 % (tabla 25-5). Se distribuye con rapidez, se une a proteínas en el 20 %, y pasa la barrera placentaria. Se metaboliza en el 80 % por desmetilación y posterior conjugación. Uno de sus metabolitos es el O-desmetiltramadol, también activo, cuya semivida es superior a la del tramadol (7-9 horas frente a 5-6 horas). Esta desmetilación requiere la acción del CYP2D6, estando sometida a un polimorfismo genético de tipo debrisoquina (v. capítulo 5).

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es rara la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. Ocasionalmente se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (p. ej., epilépticos). Deben evitarse los inhibidores de la MAO.

## IV. AGONISTAS-ANTAGONISTAS MIXTOS

### 1. Concepto y acciones farmacológicas

Son opioides que tienen diversa *afinidad* por los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  y algunos de ellos,  $\sigma$ . En general tienen elevada *actividad intrínseca* sobre receptores  $\kappa$  (tabla 25-4), por lo que se comportan como agonistas  $\kappa$ , pero escasa o nula sobre receptores  $\mu$ , en los que se comportan como agonistas parciales o incluso como antagonistas de los agonistas  $\mu$  puros.

Puesto que, en virtud del *dualismo de receptores* (v. I, 4), la activación  $\mu$  y  $\kappa$  produce analgesia, miosis e hipotermia, los agonistas-antagonistas mixtos evocan estos efectos (tabla 25-3). En animales de experimentación es posible discriminar la analgesia  $\mu$  y  $\kappa$ , tanto espinal como supraspinal, según el tipo de excitación dolorosa térmica, química o mecánica. Esto no es posible hacerlo en la especie humana a las dosis clínicas utilizadas, pero la acción analgésica de los activadores  $\kappa$  tiene un techo de eficacia antiálgica algo inferior al de los agonistas  $\mu$ . Puesto que la depresión respiratoria y la hipertonía del tubo digestivo son efectos  $\mu$  (y  $\delta$ ), los fármacos de este grupo ejercen menor depresión respiratoria o, al menos, su techo de depresión es menor (pendiente plana de las curvas dosis-efecto) y no provocan incrementos de presión en vías biliares.

La activación  $\kappa$  produce efectos subjetivos claramente diferenciales de los inducidos por la activación  $\mu$ . Aparecen sensaciones de cansancio, somnolencia, desorientación, embriaguez, incoordinación, mareo y vértigo, nerviosismo y ansiedad. A dosis altas pueden aparecer cuadros de pseudoalucinaciones, que no deben confundirse con las alucinaciones auténticas evocadas por la fenciclidina y otros agonistas de receptores  $\sigma$ .

Estos efectos, en buena parte de carácter disfórico, invitan menos a abusar de los agonistas-antagonistas mixtos; sin embargo, llegan a producir farmacodependencia, de naturaleza diferente a la generada por agonistas  $\mu$ , de forma que no existe dependencia cruzada entre ambos grupos. En efecto, el síndrome de abstinencia producido al suspender la acción  $\mu$  no es suprimido ni aliviado por los agonistas/antagonistas mixtos; por el contrario, en virtud de su acción antagonista  $\mu$ , estos fármacos son capaces de desencadenar un síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónicamente agonistas  $\mu$  puros.

Los principales fármacos de este grupo son: **pentazocina**, **ciclazocina**, **ketociclazocina** y el **butorfanol**; más discutibles son la **nalorfina** y la **nalbufina**. Para algunos, también debe incluirse la **buprenorfina** (fig. 25-1).

## 2. Pentazocina

Su acción se debe principalmente al isómero *l*. Por vía parenteral es 3 veces menos potente que la morfina, por lo que 30-60 mg equivalen a 10 mg de morfina; por vía oral, su eficacia analgésica es sólo moderada, entre la del paracetamol y la codeína. Por los efectos psicomiméticos y disfóricos que produce, no conviene pasar de los 45-60 mg en cada dosis, lo que limita su eficacia. Además de las propiedades inherentes a este grupo, con frecuencia provoca taquicardia, hipertensión y elevación del consumo miocárdico de  $O_2$ , por lo que no se debe utilizar en la angina de pecho e infarto de miocardio, pero sí, en cambio, en hipotensos.

Se absorbe bien por vía oral, pero sufre abundante metabolismo presistémico, por lo que muestra amplia variabilidad en los niveles plasmáticos alcanzados. Sus ca-

racterísticas farmacocinéticas se señalan en la tabla 25-5. La dosis parenteral habitual es de 20-60 mg (IM, SC o IV) cada 3-4 horas, sin superar los 360 mg/día. Por vía oral, la dosis es de 50-100 mg cada 3-4 horas sin pasar de los 600 mg/día. En algunos países, la forma oral está asociada a naloxona a dosis que por esta vía no alcanza niveles antagonistas, para evitar su utilización ilegal por vía IV. Por vía rectal, 50 mg proporcionan una analgesia algo más prolongada que por vía oral. En niños pequeños, la dosis es de 0,5 mg/kg IV o 1 mg/kg SC, y en niños de 6-12 años, 25 mg cada 3-4 horas por vía oral.

Además de las reacciones adversas y los problemas propios de los agonistas-antagonistas mixtos, la pentazocina puede producir en ocasiones agranulocitosis. Las acciones tóxicas opiáceas son antagonizadas con naloxona: en general bastan 0,4-2 mg divididos en varias tomas, pero a veces se requieren dosis incluso de 15-20 mg.

## 3. Butorfanol y nalbufina

Sus acciones opiáceas son similares a las de la pentazocina, pero la potencia es mayor, por lo que se requieren dosis menores. La nalbufina no modifica los parámetros hemodinámicos: reduce la carga cardíaca con cambios mínimos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la presión de la arteria pulmonar. Las características cinéticas se resumen en la tabla 25-3. La nalbufina presenta baja incidencia de reacciones psicotomiméticas.

## V. AGONISTAS PARCIALES

El opiáceo mejor caracterizado del grupo es la **buprenorfina** (fig. 25-1), pero incluso ésta es incluida a veces en el de los agonistas-antagonistas mixtos. Pertenece al grupo de las oripavinas y es unas 25-30 veces más potente que la morfina. Sus acciones son predominantemente de carácter  $\mu$ , aunque muestra también afinidad por receptores  $\kappa$  (tabla 25-4). La analgesia es muy duradera (5-8 horas), probablemente porque su interacción con los receptores opioides es muy firme y difícil de disociarse. Por esto mismo: *a*) si se produce dependencia, el cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada, y *b*) en caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza con dificultad sus efectos, siendo preciso extremar las técnicas de reanimación o recurrir a fármacos analépticos. Produce depresión respiratoria aunque la curva dosis-efecto tiene una pendiente más plana que la de los agonistas puros; provoca miosis, aumento de presión en vías biliares, sedación, náuseas y vómitos al igual que los demás opioides y, en ocasiones, algunos síntomas disfóricos. Provoca menor grado de estreñimiento y no produce efectos cardiovasculares. Contra las primeras impresiones que indujeron a no incluir la buprenorfina entre los opioides adictógenos, llega a producir farmacodependencia, si bien de forma más lenta.

Por vía oral, la biodisponibilidad es muy baja (16 %) pero por vía sublingual aumenta al 56 % (entre el 16 y el 94 %) (tabla 25-5), siendo una de las vías habituales de administración; sin embargo, el incremento de niveles plasmáticos es algo lento, con un  $t_{m\acute{a}x}$  de 3 horas (entre 1,5 y 4 horas). Se une a proteínas en el 96 %, el  $V_d$  es de 2,5 l/kg y posee un alto nivel de aclaramiento, de 900-1.200 ml/min, debido a la rápida eliminación por bilis en forma activa y a su metabolización por glucuronidación y N-desalquilación. La semivida terminal es de 4-6 horas.

Se administra habitualmente por vía sublingual (0,4 mg cada 8 horas) y por vía parenteral (0,3 mg, IM o IV) según la urgencia y la intensidad del dolor.

## VI. ANTAGONISTAS PUROS

### 1. Naloxona y naltrexona

#### 1.1. Acciones farmacológicas

La naloxona y la naltrexona son derivados morfínicos (v. I, 1) (fig. 25-1), que en la práctica clínica se comportan como antagonistas puros de receptores opioides, por los que muestran el siguiente orden de afinidad:  $\mu > \delta > \kappa$ . La naltrexona es 2 veces más potente que la naloxona, pero su eficacia es similar. Antagonizan tanto la acción de los fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos: analgesia, depresión respiratoria, miosis, coma, hipotensión, picor, hipertensión en vías biliares, bradicardia, estreñimiento, retención urinaria y convulsiones. También antagonizan la analgesia provocada por maniobras capaces de elevar la liberación de opioides endógenos (p. ej., la provocada por ciertas formas de estrés, acupuntura y electroacupuntura, etc.) y la depresión respiratoria en la que existe un componente de hiperfunción opioide (p. ej., ciertas formas de apnea del sueño, tanto en recién nacidos como en adultos). En individuos con dependencia producen síndrome de abstinencia.

En personas sanas, la naloxona no produce efecto alguno a dosis de hasta 4 mg/kg, pero con dosis superiores puede causar alteraciones de conducta con sudoración, bostezos, ansiedad y síntomas subjetivos de ira, depresión, confusión y alteraciones cognitivas.

#### 1.2. Características farmacocinéticas

Ambas se absorben bien, pero sufren abundante metabolismo presistémico, por lo que su biodisponibilidad es baja (alrededor del 5-10 %). Sin embargo, puesto que el volumen de distribución de la naltrexona es 3 veces mayor que el de la naloxona (15 y 5 l/kg, respectivamente), y la semivida puede llegar a ser hasta 10 veces mayor (1-10 y 1-1,5 horas, respectivamente), la naltrexona por vía oral llega a alcanzar niveles terapéuticos que

se mantienen durante tiempo suficiente. Se metabolizan por oxidación (N-desalquilación), reducción y conjugación con ácido glucurónico; algunos metabolitos (6- $\beta$ -naloxol y 6- $\beta$ -naltrexol) son ligeramente activos.

#### 1.3. Reacciones adversas

Por sí mismas, la naloxona y la naltrexona no ejercen efectos apreciables; con la naltrexona a dosis altas se han descrito en ocasiones aumentos de enzimas hepáticas, sin que se haya podido demostrar histológicamente una lesión hepática. Sin embargo, en pacientes tratados con dosis altas de opioides la reversión aguda de las acciones depresoras con naloxona puede ocasionar una crisis hipertensiva, con taquicardia e incluso fibrilación ventricular, y edema agudo de pulmón, que ha sido mortal en algunos casos. Por eso se recomienda iniciar la administración de naloxona con dosis muy pequeñas y vigilar la respuesta cardiovascular.

En pacientes con dependencia producen síntomas de abstinencia aguda (v. cap. 33).

## VII. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

### 1. Agonistas opioides

#### 1.1. Dolor

La morfina y la mayoría de los agonistas, agonistas-antagonistas mixtos y agonistas parciales son considerados *opiáceos mayores* porque llegan a aliviar o suprimir dolores agudos de gran intensidad: dolores del postoperatorio, parto, cuadros abdominales agudos, traumatismos, cólicos renales y biliares, infarto de miocardio y angina inestable. Lo mismo sucede con los dolores crónicos intensos que acompañan tan frecuentemente el crecimiento y la evolución de las neoplasias. Hay dolores, sin embargo, que resisten la acción del opioide, como los dolores por desafrentización (postherpético, desgarreros nerviosos, miembro fantasma, etc.), las causalgias, etc. El techo antiálgico no es idéntico para todos los opioides, considerándose que con los agonistas puros se alcanza mayor eficacia en dolores muy intensos, quizá porque es posible administrar dosis mayores al no producir reacciones disfóricas y psicomiméticas.

La vía de administración, la forma, las dosis y el ritmo de dosificación varían extraordinariamente según la situación que se deba tratar (aguda o crónica), el estado del paciente, la tolerancia desarrollada, etc. (tabla 25-6). Todo ello condiciona el esquema terapéutico, pero, en principio, no hay razón por la que un paciente tenga que sufrir innecesariamente. El alivio del dolor es un deber, si bien nunca debe servir para oscurecer o hacer olvidar un diagnóstico etiológico.

El analgésico más versátil y más utilizado es, con mucho, la morfina. El desarrollo tecnológico aplicado a las

formas de administración crónica ha aumentado de manera extraordinaria, hasta el punto de haberse hecho asequible el uso de bombas de infusión portátiles que son perfectamente controlables incluso por el paciente. Además, la demostración palpable de que el efecto antiálgico es función, para cada paciente, de un determinado nivel plasmático (o, en su caso, espinal) y de que lo más conveniente es mantener este nivel con una constancia razonable ha motivado la expansión en el empleo de bombas de infusión tanto para dolores de duración media (p. ej., dolores postoperatorios) como de duración prolongada (p. ej., dolor del canceroso). Estas bombas contienen reservorios en los que se inyectan las soluciones al ritmo preciso. Un paso más en el camino por conseguir un control permanente del dolor ha sido la demostración de que, cuando las circunstancias lo aconsejan, es el propio paciente quien mejor llega a controlar la administración de opiáceo: *analgesia controlada por el paciente*. De este modo se está pasando de una sociedad en la que predominaba el temor (a veces, terror) al opiáceo, con un índice muy bajo de utilización de morfina (y un índice muy alto de sufrimiento y dolor inútil), a otra en la que el paciente, gracias a su bomba de infusión, se autoadministra la morfina. Lógicamente, este sistema posee unas medidas de control que impiden la sobredosificación del producto.

La *vía intravenosa* se utiliza en casos de emergencia de dolor intenso, si el paciente está en malas condiciones o si existe escasa perfusión tisular. Se puede administrar en forma de bolo o de infusión (tabla 25-6). Conviene que la velocidad del bolo no sobrepase el valor de 1 mg/min, por lo que es aconsejable diluir previamente el contenido de una ampolla (10 mg en 1 ml) en 10 ml de suero glucosado. En el entorno hospitalario es cada vez más frecuente recurrir a la infusión intravenosa bajo vigilancia; en este caso se administra una dosis de choque inicial. Dentro de la infusión continua con el sistema de bomba, se ha incorporado con éxito la *vía subcutánea* (tabla 25-6) para el tratamiento del dolor del canceroso.

La *vía oral* se reserva para dolores agudos no muy intensos o para dolores crónicos, por ejemplo, el canceroso. Una vez agotados los analgésico-antitérmicos y AINE, solos y asociados a opiáceos menores (codeína), se puede recurrir a los preparados sublinguales de buprenorfina, solución acuosa de morfina y metadona. La utilización de uno u otro compuesto dependerá del tipo y la intensidad de dolor, las características del paciente y la experiencia y familiarización del médico con cada preparado. La dosis de morfina oral, en solución o en tabletas, es muy variada (desde 2,5 hasta 180 mg por dosis, cada 4 horas), porque depende del tipo de dolor y de paciente, de la intensidad de la metabolización hepática y de la intensidad de la tolerancia desarrollada. La dosis más habitual de morfina es de 20 mg cada 4 horas, mientras que con la buprenorfina sublingual es de 0,4 mg cada 6-8 horas y con metadona puede ampliarse hasta 12-24 horas. Se han obtenido tabletas de *liberación mantenida* de morfina, que

consiguen niveles estables de hasta 12 horas. Por estas vías, el riesgo de depresión respiratoria es escaso y la dependencia física que se crea es de poca intensidad.

La *vía rectal* resulta útil en los pacientes que no pueden utilizar la vía oral porque no están con plena conciencia, tienen náuseas y vómitos, presentan problemas para la deglución o, por causa del enlentecimiento del vaciado gástrico provocado por la morfina, presentan problemas de absorción. La biodisponibilidad de la morfina rectal es de alrededor del 30 %, pero, al igual que sucede con la vía oral, la variabilidad interindividual es grande; además, la velocidad de absorción es algo lenta, lo que retrasa la obtención del pico máximo. Sin embargo, estos inconvenientes son relativos cuando el tratamiento es crónico.

Los *opioides menores*, como la codeína (30 mg cada 4-5 horas), el propoxifeno (65 mg cada 4-6 horas) y la pentazocina oral (30-60 mg cada 4 horas), se reservan para dolores de moderada intensidad, pudiendo administrarse solos o asociados a los AINE, con los cuales pueden llegar a producir una sinergia al deprimir el dolor por mecanismos diferentes.

La *vía espinal* (intratecal y epidural) se está utilizando con frecuencia para el tratamiento de ciertos dolores agudos (parto, ciertos postoperatorios, etc.), dolores crónicos (con implantación de catéteres) y para intervenciones quirúrgicas torácicas. En la tabla 25-7 se especifican las dosis de cada opioide y las características de la analgesia, tomando como modelo el dolor agudo postoperatorio. En general, la analgesia por esta vía se caracteriza por tener un techo antiálgico elevado, una duración de acción prolongada y menor incidencia de reacciones adversas de localización central, pero pueden aparecer complicaciones locales, retención urinaria y depresión respiratoria diferida. La *vía intraventricular* exige una técnica muy desarrollada y se reserva para dolores no vencibles ni abordables por otras vías o métodos menos peligrosos.

Progresivamente aparecen nuevas formas y sistemas de administración que pueden ser aplicadas para situaciones muy concretas, como la *vía transdérmica* para el fentanilo (en parches que lo liberan a velocidades de 25-100 µg/ml), la *vía bucal* para la morfina, etc. La *vía sublingual* se ha extendido notablemente a partir de la introducción de la buprenorfina, pero también es aplicable a la morfina (tabla 25-6).

## 1.2. Anestesia

El empleo de opioides en anestesia se encuentra muy generalizado.

En algunas ocasiones, las dosis son pequeñas y tratan de completar la actividad analgésica de los anestésicos generales, pero con bastante frecuencia el opioide se administra a dosis muy elevadas (en particular, el fentanilo y sus derivados) como elemento sustancial de la anestesia (v. cap. 28).



Tabla 25-7. Características de la analgesia postoperatoria producida por opioides aplicados por vía epidural

	Dosis (mg)	Comienzo (min) (rango o media $\pm$ DE)	Efecto máximo (min) (rango o media $\pm$ DE)	Duración (h) (rango o media $\pm$ DE)
Morfina	5-10	23,5 $\pm$ 6	30-60	6-24
Heroína	5-6	5	9-15	2-21 (12,4 $\pm$ 6,5)
Petidina	30-100	5-10	12-30	4-20 (6,6 $\pm$ 3,3)
Metadona	5	12,5 $\pm$ 2	17 $\pm$ 3	8,7 $\pm$ 5,9
Fentanilo	0,1	4-10	20	5,7 $\pm$ 3,7

### 1.3. Edema agudo de pulmón

La morfina a dosis habituales, asociada a otras medidas terapéuticas, reduce la precarga y la poscarga aliviando la congestión pulmonar y cardíaca; al mismo tiempo, reduce la sensación muy agobiante de falta de aire.

### 1.4. Supresión de la tos

Véase capítulo 43.

### 1.5. Regulación del ritmo respiratorio

En ocasiones conviene deprimir la actividad respiratoria espontánea con el fin de adaptar el ritmo respiratorio a las necesidades del respirador; ayuda a ello la morfina que, al elevar el umbral apneico, anula la ritmogénesis a poco que disminuya la  $P_{CO_2}$ . En la disnea grave de situaciones terminales es posible aliviar el esfuerzo y la angustia respiratoria con dosis moderadas de morfina.

### 1.6. Cuadros diarreicos

Véase capítulo 44.

## 2. Antagonistas opioides

En la clínica se utilizan fundamentalmente para suprimir los efectos tóxicos de los agonistas opioides, con dos aplicaciones principales: *a)* la reversión inmediata de la depresión del SNC provocada por fármacos opioides, especialmente —por su gravedad inmediata— la depresión del centro respiratorio y la hipotensión, y *b)* la prevención de los efectos subjetivos de los opioides, en personas con dependencia de éstos que han decidido someterse a tratamiento de deshabituación.

Existen otras situaciones patológicas a cuya sintomatología puede contribuir un incremento de la función de sistemas opioides endógenos; en estos casos, la aplicación del antagonista no ofrece un efecto seguro, pero en ocasiones resulta útil y, bajo estrictas condiciones de ensayo, se puede emplear. Entre estas aplicaciones se encuentran las siguientes: *a)* síndromes de insensibilidad dolorosa; *b)*

conducta autolesiva en personas con deficiencia mental profunda (v. cap. 34); *c)* ciertos cuadros de amenorrea hipotalámica; *d)* algunos casos de hiperfagia con aumento de peso; *e)* reversión de depresión central generada por fármacos no opioides; *f)* shock endotóxico e hipovolémico, y *g)* algunos síndromes de hipoventilación respiratoria central (p. ej., en algunos casos de apnea del sueño, síndrome de Leigh, etc.) y enfermedad pulmonar crónica.

De acuerdo con su cinética, la naloxona sólo se puede utilizar de forma aguda y por vía parenteral, mientras que la naltrexona se emplea, además, en forma crónica y por vía oral. Para suprimir la intoxicación aguda de opioides, la dosis inicial de naloxona es de 5-10  $\mu$ g/kg IV, que se puede repetir con intervalos de 2-3 min hasta alcanzar la respuesta deseada. Si 2 mg no consiguen revertir la depresión, lo más probable es que no se deba a opioides o que exista una intoxicación mixta de opioides y no opioides. La acción de la naloxona es breve y, con frecuencia, inferior a la del agonista para cuya sobredosificación se utilizó; por ello se emplea también en infusión IV, a la dosis de 2,5  $\mu$ g/kg/h, o bien se repite una segunda serie de naloxona 1 o 2 horas después de la primera. Cuando la intoxicación se debe a opioides de acción más prolongada (metadona) o de fijación con los receptores más intensa (buprenorfina), puede ser necesario un tratamiento de 2-3 días de duración.

En el postoperatorio, en el que se pretende antagonizar la depresión general, pero no la analgesia, las dosis de naloxona son muy pequeñas: 0,1 mg con intervalos de 2-3 min. En los recién nacidos, la dosis es de 0,01 mg/kg IV, IM o SC.

La naltrexona se emplea para prevenir la recaída en la cura de mantenimiento del drogadicto, una vez superada la fase de desintoxicación. La dosis oral es de 50 mg por día, o 100 mg 3 veces por semana (v. cap. 33). En las otras aplicaciones terapéuticas potenciales, antes señaladas, la naltrexona oral se emplea a razón de 50 a 200 mg/día según la situación y siempre como ensayo bajo estricto control. En algunos países existen asociaciones de pentazocina o de buprenorfina por vía oral con dosis pequeñas de naloxona, que, por la escasa absorción del antagonista, no llega a antagonizar la analgesia de los agonistas; su objetivo es evitar que los preparados sean utilizados de forma ilegal para uso intravenoso en drogadictos, ya que

en tal caso la dosis de naloxona sería suficiente para desencadenar la abstinencia.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Almeida OFX, Shippenberg TS, eds. *Neurobiology of opioids*. Berlín: Springer, 1991.
- Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7: 309-338.
- Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
- Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 1997 (supl 2); 53: 18-24.
- Dhawan BN, Cesselin F, Raghbir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 567-592.
- Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain Symp Managem* 1996; 11: 1-8.
- Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14: 219-245.
- Flórez J, Hurlé MA. Opioids in respiration and vomiting. En: Herz A, Akil H, Simon, EJ, eds. *Opioids, Part I and II (Handbook of Experimental Pharmacology)*, vol. 104. Berlín: Springer, 1992.
- Flórez J, Reig E. Farmacoterapia antiálgica. Pamplona: Eunsa, 1993.
- Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs* 1991, 41: 326-334.
- Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci* 1995; 18: 22-29.
- Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the  $\mu$ -opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 383: 819-823.
- North RA. Opioid receptors and ion channels. En: Almeida OFX, Shippenberg TS, eds. *Neurobiology of Opioids*. Berlín: Springer, 1991: 141-150.
- Porreca F, Galligan JJ, Burks TF. Central opioid receptor involvement in gastrointestinal motility. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7: 104-107.
- Satoh M, Minami M. Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 346-364.
- Self DW, Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug reinforcement and behavior. *Ann Rev Neurosci* 1995; 18: 463-495.
- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685-1690.
- Traynor JR. The  $\mu$ -opioid receptor. *Pain* 1996; 3: 221-248.